



**UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE LA MIXTECA**

**División de Estudios de Posgrado  
Maestría en Modelación Matemática**

**Modelos matemáticos de la dinámica del Alzheimer con  
expectativa de vida**

**TESIS**

Para obtener el título de:

**Maestra en Modelación Matemática**

Presenta:

**Sandra Cecilia Barranco García**

Director de tesis:

**Dr. Emmanuel Abdías Romano Castillo**

Co-directora de tesis:

**Dra. Silvia Reyes Mora**

*Huajuapán de León, Oaxaca*

*Noviembre de 2024*



# Dedicatoria

*A mi madre por todo su apoyo durante estos años.*



# Agradecimientos

A mi familia, especialmente a mi madre, le agradezco profundamente por su amor incondicional y por apoyarme durante todo este tiempo.

Al Dr. Emmanuel Abdias Romano Castillo y Dra. Silvia Reyes Mora mi más sincero agradecimiento por su apoyo y paciencia en la realización de este proyecto, ya que sin su experiencia y apoyo constante no me hubiese sido posible realizarlo.

A los sinodales de la Tesis, Dr. Tomás Pérez Becerra, Dr. Virgilio Vázquez Hipólito, Dr. Salvador Sánchez Perales y Dr. Sergio Palafox Delgado por su tiempo dedicado a la revisión de la tesis, por sus comentarios y observaciones para mejorar este trabajo.

Al Conahcyt por el apoyo económico brindado durante la realización de mi maestría.



---

# Índice general

---

<b>Introducción</b>	<b>XI</b>
<b>1. Preliminares sobre Alzheimer</b>	<b>1</b>
1.1. El cerebro . . . . .	1
1.1.1. Las neuronas . . . . .	2
1.1.2. Astrocitos . . . . .	4
1.1.3. Hipocampo y cuerpo amigdalino . . . . .	5
1.1.4. Barrera hematoencefálica . . . . .	5
1.2. La demencia . . . . .	6
1.3. El Alzheimer . . . . .	7
1.3.1. Factores que originan el Alzheimer . . . . .	8
1.3.2. Etapas del Alzheimer y algunos test . . . . .	11
1.3.3. Algunos tratamientos para el Alzheimer . . . . .	12
<b>2. Conceptos básicos de matemáticas</b>	<b>15</b>
2.1. Ecuaciones Diferenciales . . . . .	15
2.2. Sistemas de ecuaciones diferenciales . . . . .	17
2.2.1. Sistemas lineales . . . . .	18
2.2.2. Sistemas no lineales . . . . .	19
<b>3. Modelo matemático para Alzheimer en el hipocampo</b>	<b>23</b>
3.1. Modelo matemático con volumen constante . . . . .	23
3.1.1. Análisis dimensional . . . . .	26
3.1.2. Solución analítica . . . . .	27
3.2. Modelo matemático con volumen variable . . . . .	30
3.2.1. Solución analítica . . . . .	32
<b>4. Modelo matemático para Alzheimer en todo el cerebro</b>	<b>35</b>
4.1. Modelo matemático con velocidades constantes . . . . .	41
4.1.1. Modelo matemático con presencia de Alzheimer . . . . .	41
4.1.2. Modelo matemático para un individuo saludable . . . . .	44

4.2. Modelo matemático con velocidades variables . . . . .	46
4.2.1. Modelo matemático con presencia de Alzheimer . . . . .	46
4.2.2. Modelo matemático sin presencia de Alzheimer . . . . .	50
<b>5. Solución numérica de los modelos</b>	<b>53</b>
5.1. Escenarios sintéticos del Alzheimer en el hipocampo . . . . .	53
5.2. Escenarios sintéticos del Alzheimer en todo el cerebro . . . . .	57
<b>Conclusiones</b>	<b>65</b>
<b>Apéndice A: Test</b>	<b>67</b>
<b>Apéndice B: Código realizado en Mathematica</b>	<b>69</b>
<b>Apéndice C: Código realizado en Python</b>	<b>73</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>77</b>

---

## Índice de figuras

---

1.1. Lóbulos del cerebro . . . . .	2
1.2. Estructura de una neurona . . . . .	4
1.3. Región de interés del modelo simplificado . . . . .	5
1.4. Proteína $\beta$ -amiloide . . . . .	9
1.5. Proteína tau hiperfosforilada . . . . .	10
5.1. Evolución de la cantidad de neuronas con $\alpha = 0.6$ y $\gamma = 0.7$ . . . . .	54
5.2. Evolución de la cantidad de neuronas con $\alpha = 0.3$ y $\gamma = 0.2$ . . . . .	55
5.3. Evolución de la cantidad de neuronas con $\alpha = 0.4$ y $\gamma = 0.2$ . . . . .	56
5.4. Modelo generalizado con $R(u) = 0$ , $e_1 = 0$ y $a_{12} \neq 0$ . . . . .	58
5.5. Modelo generalizado con $R(u) = 0$ , $e_1 \neq 0$ y $a_{12} = 0$ . . . . .	58
5.6. Modelo con detección temprana y efectividad baja . . . . .	60
5.7. Modelo generalizado con detección temprana y efectividad alta . . . . .	61
5.8. Modelo generalizado con detección tardía y efectividad baja. . . . .	62
5.9. Modelo generalizado con detección temprana, efectividad alta y velocidades variables. . . . .	63
5.10. Modelo generalizado con detección temprana, efectividad baja y velocidades variables. . . . .	64



---

## Índice de cuadros

---

1.3.1.Fármacos para el Alzheimer . . . . .	13
3.1.1.Parámetros del modelo (3.1.1) . . . . .	25
3.2.1.Parámetros del modelo (3.2.1) . . . . .	31
4.0.1.Parámetros del modelo (4.0.1) . . . . .	38
4.0.2.Casos a analizar del modelo (4.0.1) . . . . .	40
5.2.1.Escenarios del modelo (4.0.1) con $R(u) = 0$ . . . . .	57
5.2.2.Escenarios del modelo (4.0.1) con $R(u) = 1$ . . . . .	59



---

## Introducción

---

El Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo que, además de ser progresivo es irreversible, afecta principalmente a las personas mayores de 65 años; aunque también se ha presentado en personas jóvenes debido a mutaciones genéticas. Desde hace varios años el Alzheimer se ha convertido en un gran problema ya que es la principal de las demencias que más afecta a las personas, los datos a nivel mundial y a nivel nacional presentan una tendencia clara de la cantidad de personas que se suman año con año. Dentro de las principales causas que generan el Alzheimer se tienen las alteraciones de dos proteínas: la proteína beta amiloide y tau, las cuales afectan el exterior y el interior de la neurona respectivamente. La proteína beta amiloide actúa impidiendo las conexiones entre cada una de las neuronas mientras que la proteína tau invade el cuerpo de la neurona formando un cúmulo dentro del núcleo de la neurona, estas afectaciones terminan en la muerte de las neuronas ([10]). Actualmente no existe algún tratamiento para erradicar el Alzheimer ya que lo único que estos hacen es ralentizarlo. En esta tesis, inicialmente se presentan modelos matemáticos en los que se incluye la afectación de las proteínas beta amiloide y tau, además de un factor de oxidación como indicador para determinar si el individuo tiene o no Alzheimer y como zona de estudio el hipocampo que tiene un volumen definido. En el primer modelo propuesto se supone que el volumen del hipocampo es constante y dado que cuando una persona padece Alzheimer el volumen del hipocampo reduce de tamaño, en el segundo modelo propuesto se considera que el volumen tiene una disminución lineal.

Además, también se presenta un modelo matemático en el que se considera el cerebro como región de estudio y este modelo es un poco más general debido a que además de incluir la afectación de dos proteínas se incluyen otros factores tales como: el ejercicio, consumo de alcohol étlico, producción de astrocitos saludables, glucosa, adiponectina, entre otros.

En los modelos propuestos se considera la etapa en la que el individuo con Alzheimer se encuentra, ya que a medida en que va avanzando de etapa la afectación a las neuronas aumenta. Es importante notar que no se ha localizado un modelo matemático en el que se considere las etapas del Alzheimer, por lo que considerar la inclusión de este parámetro

es algo novedoso. Por otro lado, no se ha encontrado un modelo matemático en el que se determine la expectativa de vida de un paciente con Alzheimer, utilizando ecuaciones diferenciales ordinarias, ya que los modelos que se han encontrado se centran en la efectividad de fármacos utilizando ecuaciones diferenciales parciales ([11, 13]).

El presente trabajo de tesis se encuentra dividido de la siguiente manera:

En el primer capítulo se presentan los preliminares en el cual se incluyen conceptos como Alzheimer y se definen algunos componentes del cerebro tales como el hipocampo, cuerpo amigdalino, barrera hematoencefálica, neuronas y astrocitos. Después se presenta como es la dinámica del Alzheimer mediante sus etapas, los factores que lo producen, algunos tratamientos que frecuentemente son utilizados y los efectos que estos producen. Además, se incluyen tratamientos indirectos, los cuales son test que son seguros siempre y cuando los realice un especialista en el área, en este capítulo se presentan los test más utilizados y una breve descripción de ellos.

En el segundo capítulo se incluye conceptos básicos de teoría de ecuaciones diferenciales ordinarias abarcando desde los sistemas lineales y no lineales de EDO, clasificación de puntos críticos, estabilidad local y extensión del comportamiento lineal al no-lineal. Dichos conceptos nos serán de gran utilidad en el desarrollo de la tesis.

En el tercer capítulo se presenta un modelo matemático cuya región de estudio es el hipocampo, en dicho modelo solo se incluye la afectación de las proteínas beta amiloide, tau y efectividad de tratamientos. Dado que se considera como región de estudio el hipocampo y en presencia de la enfermedad del Alzheimer, se ha demostrado que el volumen del hipocampo disminuye, en este capítulo se realizan dos suposiciones: que el volumen del hipocampo es constante y en otro caso es variable, definido por una función lineal decreciente.

En el cuarto capítulo se presenta un modelo matemático que mejora el modelo presentado en el capítulo 3, ya que en él se incluyen otros factores como el ejercicio, efectividad de tratamientos, además de que se incluyen otros tipos de células como los astrocitos y la afectación de las proteínas tau, beta amiloide y tau hiperfosforilada. En este capítulo se presentan dos variantes del modelo, la primera es considerando que las velocidades de producción y degradación de las proteínas tau y tau hiperfosforilada son constantes y la otra variante es en donde estas velocidades son consideradas como funciones lineales crecientes, esto debido a que conforme el Alzheimer avanza la afectación aumenta.

Finalmente, en el quinto capítulo se presentan simulaciones de escenarios sintéticos para cada uno de los modelos presentados debido a que no se obtuvieron datos reales para su realización.

# Capítulo 1

---

## Preliminares sobre Alzheimer

---

En la actualidad, el número de personas mayores de 60 años va aumentando aceleradamente, lo cual se debe en gran parte a la mejoría en la atención de la salud. Sin embargo, debido a esto también se ha tenido un aumento en el número de personas con enfermedades, tales como la demencia.

La demencia es una alteración en la capacidad de pensar, recordar o tomar decisiones que afecta principalmente en la realización de actividades de la vida cotidiana. Entre las principales demencias se encuentra el Alzheimer.

En este capítulo se presenta de forma general la definición de Alzheimer, síntomas, las diferentes fases por las que una persona pasa cuando lo presenta y las afectaciones que se tienen en cada fase. Además de los factores que lo originan a nivel neuronal.

### 1.1. El cerebro

El cerebro es un órgano complejo que se conoce como el centro de nuestras facultades mentales. Asume funciones vitales al influir sobre el pulso del corazón, la temperatura del cuerpo, la respiración, etc, al mismo tiempo que desempeña funciones llamadas superiores, como el lenguaje, el razonamiento y la conciencia ([22]).

El cerebro está dividido en dos partes principales: los hemisferios izquierdo y derecho. El hemisferio derecho juega un rol clave en las habilidades espaciales y el reconocimiento de facciones, mientras que el hemisferio izquierdo alberga redes cruciales involucradas en el lenguaje, las matemáticas y la lógica. Ambos hemisferios se comunican por medio de una banda de hasta 250 millones de fibras nerviosas conocidas como el cuerpo caloso.

Según [22] cada hemisferio se divide en lóbulos:

- **El lóbulo frontal** incluye la corteza motora primaria, el giro frontal superior, el giro frontal medio y el giro frontal inferior. La corteza primaria motora está

involucrada en el control voluntario de los movimientos de las partes del cuerpo, el giro frontal superior en la planificación y ejecución de los movimientos, y el giro frontal medio en la ejecución de funciones ejecutivas de nivel elevado y procesos de toma de decisiones. Se asocia con muchas funciones cognitivas de orden superior, incluyendo la planificación, el juicio, la memoria, la resolución de problemas y el comportamiento.

- **El lóbulo parietal** puede subdividirse en el lóbulo parietal superior y el lóbulo parietal inferior, los cuales están separados por el sulcus intraparietal. Se ha asociado a áreas del lóbulo parietal con el aprendizaje matemático, también con la información sensorial.
- **El lóbulo temporal** está relacionado con el procesamiento auditivo y la audición, incluyendo el habla, particularmente en el caso del lóbulo temporal izquierdo. Está asociado con la comprensión y otras funciones del lenguaje.
- **El lóbulo occipital** se ubica en la parte posterior del cerebro, sobre el cerebelo. En la porción interior de este lóbulo se encuentra la corteza visual primaria. El lóbulo occipital se asocia con el procesamiento visual, la discriminación entre los colores y la discriminación de los movimientos.

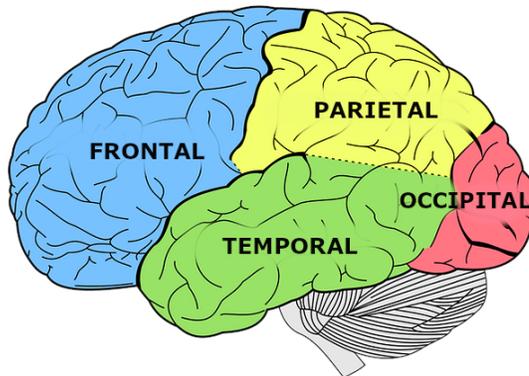


Figura 1.1: Localización de lóbulos del cerebro (Véase [18]).

Los principales componentes del tejido cerebral son las células gliales y las células nerviosas (neuronas). A continuación, se hace una descripción más detallada de estas células y las partes que la conforman.

### 1.1.1. Las neuronas

Se ha calculado que un cerebro humano contiene alrededor de 100,000 millones de neuronas. Estas neuronas o células nerviosas están perfectamente organizadas y conectadas

## 1. Preliminares sobre Alzheimer

---

entre sí. Independientemente de la morfología de las neuronas, estas presentan una zona receptora de mensajes, una integradora de los mismos, una conductora y la zona transmisora la cual se encarga de codificar ese mensaje y trasladar a la siguiente neurona la información procesada. En una neurona típica estas funciones están dadas respectivamente por las dendritas, soma neuronal, el axón y la terminal sináptica que constituyen los principales compartimentos morfofuncionales ([16]).

La propagación eléctrica dentro de la neurona es unidireccional. Las señales de entrada son recibidas por las dendritas de la neurona o por el cuerpo de la misma. En respuesta a estas señales de entrada, la neurona genera potenciales de acción. La frecuencia de estos potenciales varía de acuerdo con estas señales de entrada. Por lo tanto, los potenciales de acción se propagan a través del axón ([22]).

Una zona llamada sinapsis sirve como empalme entre dos neuronas. La sinapsis consiste de tres componentes: el terminal del axón, la brecha sináptica y la dendrita de la neurona post sináptica. Cuando los potenciales de acción llegan a la sinapsis, se emite una sustancia química llamada neurotransmisor, el cual cruza la brecha sináptica. Esta actividad química es regulada por el tipo y la cantidad de neurotransmisores, pero también por el número de receptores involucrados. La cantidad de neurotransmisores emitidos y el número de receptores involucrados son receptivos a la experiencia, lo cual es la base de la plasticidad (ver a continuación). El efecto sobre las neuronas post sinápticas puede ser excitador o inhibitorio. Por lo tanto, esta combinación de actividad eléctrica y química de las neuronas transmite y regula información dentro de las redes formadas por neuronas ([22]).

A continuación, se presenta cada una de las partes que conforman una neurona las cuales se describen en [30] y se pueden visualizar en la Figura 1.2:

- **Soma.** Es el cuerpo celular y contiene el núcleo, así como el material genético necesario que facilita los procesos vitales de la célula.
- **Dendritas.** Son ramificaciones que se extienden desde el soma de la neurona y que le permiten ampliar su campo de acción para comunicarse con otras neuronas. La información que se transmite de una neurona a otra pasa a través de la sinapsis.
- **Axón.** Es un cilindro largo, por el que se transmite el impulso nervioso o potencial de acción desde el soma hasta los botones terminales de las neuronas, generalmente se encuentra recubierto por una vaina de mielina que tiene una función aislante para facilitar la transmisión del impulso nervioso.
- **Botones Terminales.** La mayoría de los axones se diversifican en un gran número de ramificaciones, en sus extremos se localizan pequeños engrosamientos que son los botones terminales que tienen la función de liberar una sustancia química denominada neurotransmisor que puede excitar o inhibir a otra neurona para que decida si se desencadena un impulso nervioso o potencial de acción, es importante notar que

cada neurona puede recibir información de hasta cientos de otras neuronas y a su vez, ésta mandar información a otras tantas; estableciéndose así una gran diversidad de conexiones.

- **Hendidura sináptica.** La comunicación entre las neuronas sucede en una pequeña brecha extra celular denominada hendidura sináptica, donde una neurona puede ser estimulada o no por la liberación de un neurotransmisor.

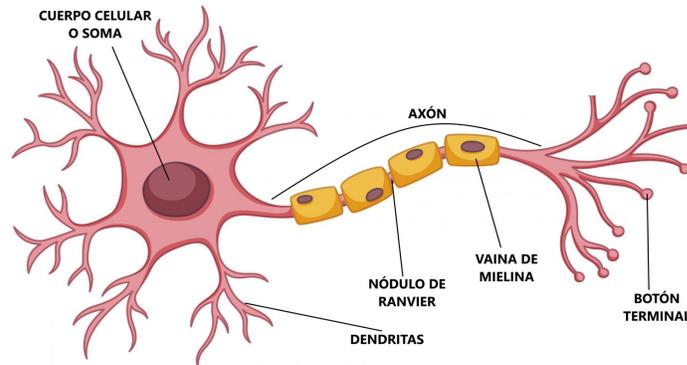


Figura 1.2: Partes que conforman una neurona (Véase [7]).

### 1.1.2. Astrocitos

Al igual que las neuronas, en el cerebro se encuentran otros tipos de células, tales como los astrocitos. Los astrocitos son células cuya función principal es aportar nutrientes y soporte a las neuronas, es decir estas células son las encargadas de transportar glucógeno a las neuronas y mantenerlas con vida. De esta forma se tiene que los astrocitos pueden llegar a vivir sin la necesidad de tener conexión con alguna neurona pero las neuronas no pueden sobrevivir sin los astrocitos.

Además de estas funciones los astrocitos forman parte de la barrera hematoencefálica, la cual separa a las neuronas de los vasos sanguíneos.

Cuando un individuo padece Alzheimer los astrocitos se inflaman y afectan a las neuronas, otro de los factores que también influye en la inflamación de los astrocitos es el consumo en exceso de alcohol.

Una de las partes del cerebro que desempeña un rol crucial en el aprendizaje y la memoria es el hipocampo. En este trabajo abordaremos la expectativa de vida de una paciente con Alzheimer dado que sufre una afectación en el manejo de la memoria en función de la cantidad de neuronas, primero localizadas en el hipocampo y cuerpo amigdalino y después en todo el volumen cerebral.

## 1. Preliminares sobre Alzheimer

---

### 1.1.3. Hipocampo y cuerpo amigdalino

En el centro del cerebro hay un conjunto de estructuras conocidas colectivamente como el sistema límbico, una parte importante del cual son las amígdalas y el hipocampo. Históricamente conocido como el cerebro emocional, esta región tiene conexiones con la corteza frontal.

El hipocampo es una estructura cerebral muy importante, implicada en la memoria y en otros procesos psicológicos como la regulación emocional, aproximadamente tiene 1,200,000 neuronas. En humanos adultos, el volumen del hipocampo en cada lado del cerebro es de unos 3-3.5 cm<sup>3</sup>. Se localiza en la parte interior del lóbulo temporal, la cual es una gran estructura situada en el lateral inferior del encéfalo, muy relacionada con la audición y con otros procesos.

Por otro lado, la amígdala o cuerpo amigdalino es una masa de neuronas especializadas en forma de almendra localizadas en los lóbulos temporales. Esta zona del sistema límbico está relacionada con la formación y el almacenamiento de memoria asociada a hechos o acontecimientos que nos hayan producido fuertes emociones. Se dice que la amígdala es la sede de todas las emociones. Además, estudios recientes también demuestran que este elemento tiene una fuerte implicación en la consolidación de la memoria ([29]).

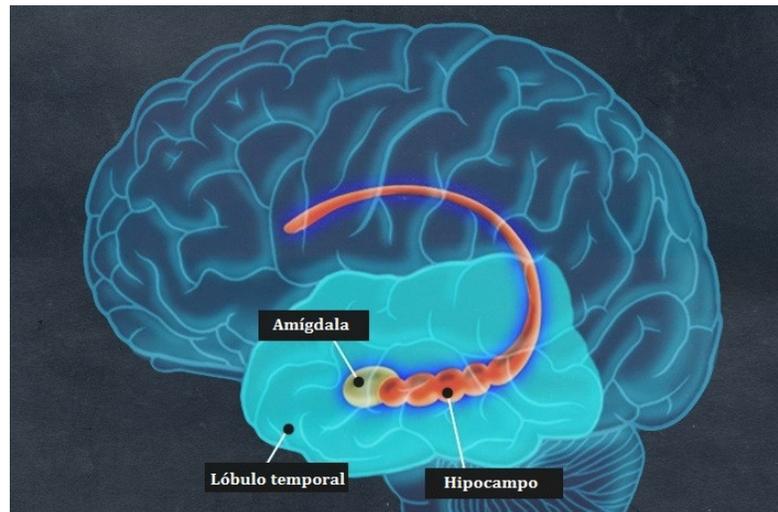


Figura 1.3: Área de interés (Recuperada de [21]).

### 1.1.4. Barrera hematoencefálica

La barrera hematoencefálica es una membrana unidireccional que está constituida por arterias, venas, capilares, entre sus funciones destacan: envuelve los vasos sanguíneos del cerebro y la médula espinal e impide la entrada de sustancias o proteínas tóxicas que se encuentren en la sangre y puedan afectarlo, por lo cual solo oxígeno, glucosa y otros

nutrientes esenciales pueden atravesarla ([3, 4]). Se produce entre la sangre y el encéfalo (cerebro, tronco encéfalico y cerebelo), se encarga de separar rigurosamente la sangre del fluido extracelular cerebral (líquido cefalorraquídeo) ([23]).

Dado que la barrera hematoencefálica es semipermeable permite el paso de ciertos elementos. En la mayor parte del organismo, los vasos sanguíneos de menor tamaño, llamados capilares, tienen células endoteliales que recubren su cara interna, con pequeños espacios entre ellas para dejar pasar sustancias del vaso al exterior. Por el contrario, en el cerebro las células endoteliales se encuentran encajadas y no hay espacio para que pasen sustancias. Algunas moléculas como la glucosa, necesaria para el cerebro, son transportadas fuera de los vasos con métodos diferentes a los del resto del cuerpo ([3]).

La función principal de esta barrera es proteger al cerebro de hormonas y neurotransmisores que actúan en el resto del organismo, además de estabilizar o modificar elementos de la sangre hacia el tejido nervioso o viceversa ([8]).

Por otro lado, la barrera hematoencefálica participa en la regulación del volumen y producción del líquido cefalorraquídeo (LCR) que rodea al cerebro a través de procesos de transporte. Es importante mencionar que el LCR diariamente se renueva y su volumen varía de 50 a 70 ml<sup>3</sup> en lactantes y de 75 a 270 ml<sup>3</sup> en adultos [27].

El líquido cefalorraquídeo se encuentra rodeando a las meninges y su función es mantener lubricadas a las neuronas, además de que permite que los desechos que se encuentran dentro de la barrera hematoencefálica puedan salir.

## 1.2. La demencia

La demencia se considera como una enfermedad neurológica que se caracteriza por la pérdida de la memoria de corto plazo y de otras capacidades de razonamiento, lo cual impide que las personas puedan realizar algunas actividades de la vida cotidiana y conduce a un estado de dependencia. Es causada por el deterioro en las células del cerebro, llamadas neuronas. Este daño interfiere en la capacidad de las neuronas para poder comunicarse entre sí, ya que cuando no se comunican con normalidad, el razonamiento, la conducta y los sentimientos pueden verse afectados ([2]).

Como se sabe, el cerebro tiene varias regiones y cada una de ellas es responsable de diferentes funciones, como por ejemplo el hipocampo que se encarga de la memoria y los recuerdos, además en cada una de estas regiones existen diferentes tipos de neuronas. Cuando se dañan las neuronas de una región en particular dicha región no cumple sus funciones con normalidad.

De acuerdo con datos reportados por el Instituto Nacional de Geografía y Estadística

## 1. Preliminares sobre Alzheimer

---

(INEGI) entre los años 2000 y 2010, la población de adultos mayores creció a una tasa anual de 3.8 %. En 2010, el Censo de Población y Vivienda arrojó que había 10,055,379 adultos mayores de 60 años, lo que corresponde a 9.06 % de la población; en la encuesta intercensal del año 2015, se contaron 119,530,753 habitantes, de los cuales 12,436,321 tienen 60 años y más (10.4 %). En la actualidad se calcula que en nuestro país existen más adultos mayores de 60 años que niños de 0 a 4 años y se prevé que esta proporción se duplique para 2029 ([1]).

Según [12] la clasificación de las demencias se puede hacer desde distintas formas y la más común es por su etiología, como se muestra a continuación:

1. Degenerativa: incluye la enfermedad de Alzheimer, la demencia con cuerpos de Lewy y la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson, entre otras.
2. Vascular: puede deberse a enfermedad vascular difusa (por múltiples infartos de vasos grandes o pequeños) o a enfermedad vascular focal (por infartos estratégicos en región temporal mesial, tálamo, entre otros).
3. Mixta: se refiere principalmente a la coexistencia de Alzheimer y de demencia vascular (DV).
4. Otras: es secundaria a tumores, traumatismos, infecciones, enfermedades desmielinizantes, trastornos metabólicos (como hipo e hipertiroidismo), etc.

En la siguiente sección se abordará el tema del Alzheimer que es una de las principales demencias que afectan a la población, esto para tener una mejor comprensión del tema.

### 1.3. El Alzheimer

La primera descripción científica del Alzheimer fue descrita por Alois Alzheimer quien, en 1901, mientras trabajaba en el Hospital de Frankfurt, tuvo como paciente a August D. Posteriormente, en 1906, Alois Alzheimer presentó en una reunión de psiquiatría el tema “una enfermedad característica de la corteza cerebral”. En el cual mencionaba a su paciente August D. quien era una mujer de 51 años que presentaba pérdida de memoria, desorientación, etc. Después de cuatro años y medio de enfermedad murió y su cerebro fue donado a Alois Alzheimer para su estudio. Fue ahí en donde se encontraron, por primera vez en la historia de la neuropatología, ovillos neurofibrilares y depósitos de sustancia amiloidea. Cuatro años después, en 1910, la enfermedad descrita por A. Alzheimer pasó a denominarse demencia presenil, quedando definida para los casos de demencia anterior a los 50 años ([32]).

En términos generales el Alzheimer se describe de la siguiente forma:

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno cerebral irreversible y progresivo que destruye lentamente la memoria y las habilidades de pensamiento. Es la causa más común de demencia en personas mayores de 65 años. Generalmente las personas que lo padecen llegan a vivir un periodo de entre 7 a 10 años después del diagnóstico.

En el 2021 la Secretaria de Salud publicó que en México aproximadamente un millón 300 mil personas padecen la enfermedad de Alzheimer, cifra que representa entre 60 y 70 por ciento de los diagnósticos de demencia y afecta con mayor frecuencia a las personas mayores de 65 años. En Estados Unidos hay 4 millones y mueren anualmente más de 100,000, convirtiendo a la enfermedad de Alzheimer en la cuarta causa de muerte entre adultos. Se estima que uno de cada tres de nosotros enfrentará esta enfermedad en algún ser querido o en un familiar [14].

Según proyecciones del Consejo Nacional de Población (CONAPO), la población mexicana que será afectada por la enfermedad de Alzheimer para el 2050 alcanzará la cifra de más de 3.5 millones, por lo que el impacto en el sistema de salud será severo, tanto para las y los enfermos como para las personas cuidadoras.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula una cifra aproximada de 60 millones de personas a nivel global que viven con Alzheimer, de las cuales 8.1 por ciento son mujeres y 5.4 por ciento, hombres mayores de 65 años ([35]).

Para una atención adecuada de la persona con enfermedad de Alzheimer, es necesario el diagnóstico temprano y un tratamiento que sea proporcionado de acuerdo a la etapa en la que este individuo se encuentre, dicho tratamiento se basa en medicamentos que estimulan y ayudan a prolongar la vida de las neuronas de la memoria para mejorar la calidad de vida.

A continuación, se presenta una descripción de las proteínas precursoras del Alzheimer y como estas afectan a las personas que lo padecen.

### 1.3.1. Factores que originan el Alzheimer

Entre las características del Alzheimer está la pérdida de conexiones entre las neuronas en el cerebro, que se encargan de transmitir mensajes entre distintas partes del cerebro a los músculos y órganos del cuerpo.

En los últimos años, los científicos han logrado enormes avances en la comprensión de la enfermedad de Alzheimer y este impulso sigue aumentando; no obstante, los científicos aún no entienden por completo qué causa esta enfermedad en la mayoría de las personas. En aquellas personas con la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano la causa puede ser una mutación genética ([1]).

## 1. Preliminares sobre Alzheimer

---

En el área de la medicina a nivel neuronal, se suele considerar que las personas que padecen Alzheimer (disminución de la capacidad cognitiva) sufren afectaciones en sus cerebros, pues se tienen dos estructuras que sufren modificaciones:

- **Placas seniles.** En condiciones normales, la proteína beta amiloide es esencial para el correcto funcionamiento del cerebro, la cual se produce a nivel cerebral. Las placas seniles o amiloides fueron descritas por Alois Alzheimer en 1906.

Se trata de un cúmulo de péptidos  $\beta$ -amiloide, que forman depósitos extracelulares densos e insolubles de fibrillas amiloides, las cuales se agregan anormalmente. Estas placas seniles aparecen de 10 a 15 años antes del inicio de la disfunción cognitiva. Esto indica que las placas son la lesión más temprana en la enfermedad de Alzheimer, cuyo componente principal es el péptido  $\beta$ -amiloide ([34]).

En la siguiente figura se muestra como estas placas invaden el espacio entre cada neurona impidiendo que existan conexiones entre ellas.



Figura 1.4: Efectos de la proteína  $\beta$ -amiloide en la neurona (Recuperado de [37]).

- **Ovillos neurofibrilares (NFTs).**

Estos se localizan fundamentalmente en el interior de las neuronas, y están compuestos en su mayor parte por la proteína asociada a microtúbulos conocida como proteína tau, que está presente en los ovillos en forma hiperfosforilada. En condiciones normales tau cumple funciones en las neuronas como facilitar el ensamblaje y la estabilización de los microtúbulos, esta proteína es producida por las neuronas. Sin embargo, cuando un individuo padece Alzheimer esta proteína se hiperfosforila, no se une a los microtúbulos y puede autoensamblarse formando los NFTs. La formación de los NFTs sigue un patrón reproducible, comenzando en la corteza entorrinal

y avanzando hacia regiones adyacentes como el hipocampo para llegar finalmente hasta la corteza cerebral ([10]).

En la siguiente figura se observa del lado izquierdo una neurona sana, además de la proteína tau presente en los microtúbulos, mientras que en el lado derecho se puede observar una neurona que ha sido afectada por la proteína tau ya que esta sufre una alteración y en lugar de unirse a los microtúbulos empieza a formar ovillos neurofibrilares dentro de la neurona.

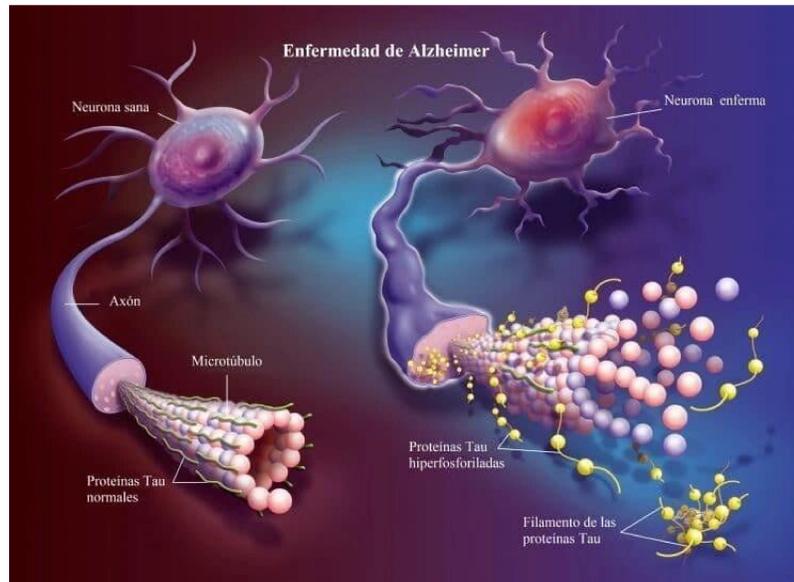


Figura 1.5: Proteína tau hiperfosforilada en personas con Alzheimer (Véase [31])

Otro de los factores que se suele considerar como un determinante importante en la patogénesis y progresión del Alzheimer es el **estrés oxidativo**.

El estrés oxidativo es un proceso que se produce en nuestro cuerpo debido a un exceso de radicales libres (molécula que cada día se produce en nuestro organismo como resultado de las reacciones biológicas que se producen en las células y son necesarios para mantener un buen estado de salud) y a la falta de antioxidantes para contrarrestarlos. Cuando se tiene este exceso de radicales libres y el cuerpo no puede neutralizarlos adecuadamente, estos pueden dañar células, lo cual contribuye al desarrollo de diversas enfermedades, entre ellas el Alzheimer [15].

Actualmente existen métodos mediante los cuales se puede medir el estrés oxidativo de forma directa o indirecta, uno de estos métodos indirectos es el método **ELISA** ([26]). Los laboratorios sanitarios utilizan los test ELISA para diagnosticar enfermedades como el cáncer, la hepatitis B, o la presencia en el organismo humano del VIH. Por otro lado,

## 1. Preliminares sobre Alzheimer

---

algunas pruebas que se realizan mediante esta técnica son las de la proteína TAU y proteína  $\beta$ -amiloide.

Por otro lado, existe una prueba llamada prueba **d-ROM** la cual permite medir el estrés oxidativo. Esta prueba nos indica que si el rango está entre 250 y 300 unidades Carr (U. Carr) la persona se encuentra en los valores normales mientras que los valores superiores a 300 U. Carr son indicativos de estrés oxidativo, o alteración en el equilibrio necesario entre la actividad pro oxidante y la capacidad antioxidante de la persona. En muchas patologías, cuanto más alto el valor peor es el pronóstico ([19]).

### 1.3.2. Etapas del Alzheimer y algunos test

En el área de la psiquiatría, según [38], una forma de ver la evolución del Alzheimer es considerando las siguientes etapas:

1. **Etapa inicial.** Se caracteriza por olvidar las cosas de la vida cotidiana (nombres de personas, números de teléfono, etc.), inicio de ciertas alteraciones en el lenguaje, principalmente la dificultad para precisar los nombres de los objetos. En esta etapa, aunque ya existe un deterioro, lo correspondiente a actividades básicas (bañarse, vestirse, comer, etc.) e instrumentales (manejar dinero, cocinar, salir de casa, etc.) de la vida diaria están conservadas.
2. **Etapa intermedia.** Los trastornos son moderados y hay empeoramiento marcado de todas las funciones cognitivas. Hay deterioro evidente en las actividades instrumentales y comienza el deterioro en actividades básicas de la vida diaria. Los trastornos del comportamiento aparecen en este punto de la enfermedad y se caracterizan por agresividad verbal o física, trastornos de la percepción sensorial o del pensamiento, tales como ideas delirantes, generalmente de autorreferencia.
3. **Etapa severa o terminal.** El individuo pierde totalmente la autonomía instrumental y básica. Requiere soporte para todas sus actividades, hay incontinencia urinaria y fecal, el lenguaje es monosilábico o mutista y hay completo aislamiento del medio.

Es importante notar que la evolución presentada anteriormente es distinta para cada persona, ya que para algunas esta puede ser más rápida o lenta.

Existen diversos test que nos ayudan a saber si una persona puede llegar a padecer Alzheimer los cuales son muy utilizados para la detección temprana, dentro de estos se encuentran: test de olores ([20]) y el test AD8 ([25]), estos test son muy sencillos de aplicar, incluso lo puede hacer un familiar, por ejemplo, el test de olores desarrollado el 08 de enero del 2023 por la Universidad Nacional Autónoma de México, es utilizado para detectar de manera temprana algunos signos clínicos de la enfermedad de Alzheimer y consiste en aplicar la prueba de la memoria olfativa, esto se realiza porque se sabe que en una persona con Alzheimer, su memoria olfativa falla. Por otro lado, el test AD8, desarrollado

en 2012, mediante un cuestionario de 8 preguntas, identifica personas que pueden estar sufriendo Alzheimer y deberían consultar con su médico para investigar la causa.

Además de los test mencionados anteriormente existen otros tales como: Cuestionario PFEIFFER (SPMSQ), Test de Isaacs, Test del reloj y el Mini Examen del Estado Mental los cuales nos ayudan a determinar el nivel de deterioro cognitivo de una persona.

Es importante mencionar que estos test no son 100 % seguros, por lo cual para tener un mejor diagnóstico es recomendable acudir con un especialista.

### 1.3.3. Algunos tratamientos para el Alzheimer

En el área de la farmacología, existen diversos medicamentos que se están desarrollando de manera experimental, es importante mencionar que actualmente ninguno de estos medicamentos cura el Alzheimer, sin embargo, ayudan a disminuir los síntomas y ralentizar el deterioro cognitivo. Por otro lado, la mayoría de estos medicamentos son utilizados de acuerdo a la etapa en la que el paciente se encuentre.

Dado que una de las principales proteínas que propician el Alzheimer es la proteína  $\beta$ -amiloide, existen fármacos denominados **anti-amiloides**. Los cuales funcionan al atarse y remover la proteína  $\beta$ -amiloide, son utilizados en etapas tempranas pues ayudan cambiando el transcurso de la enfermedad de una manera significativa, ya que el deterioro cognitivo disminuye, sin embargo, suelen tener efectos secundarios como reacciones alérgicas muy graves o anormalidades cerebrales relacionadas con la imagenología ([9]).

Es importante notar que en México el diagnóstico de Alzheimer tarda al menos 12 meses, por otro lado, el costo de los tratamientos para el Alzheimer además de ser muy costoso solo ayuda a ralentizarlo ya que en la actualidad no existe un tratamiento que lo elimine, por lo cual en muchos casos los familiares de los individuos con Alzheimer no los compran.

En la siguiente tabla se presentan algunos medicamentos que tratan los síntomas cognitivos (memoria y pensamiento).

## 1. Preliminares sobre Alzheimer

---

Nombre (Genérico/Marca)	Indicado para	Efectos secundarios
Donepezil Aricept	La demencia de etapa leve a severa debida al Alzheimer	Náuseas, vómito, pérdida del apetito, calambres musculares y aumento en la frecuencia de la defecación.
Galantamine Razadyne	La demencia leve debida al Alzheimer	Náusea, vómito, pérdida del apetito, calambres musculares y aumento en la frecuencia de la defecación.
Rivastigmine Exelon	La demencia de etapa leve a moderada debida a Alzheimer o Parkinson's	Náuseas, vómito, pérdida del apetito, calambres musculares y aumento en la frecuencia de la defecación.
Memantine Namenda	La demencia de la etapa moderada a severa debida al Alzheimer	Dolor de cabeza, constipación, confusión y mareo.
Memantine + Donepezil Namzaric	La demencia de la etapa moderada a severa debida al Alzheimer	Náuseas, vómito, pérdida del apetito, aumento en la frecuencia de la defecación, dolor de cabeza, constipación, confusión y mareo.

Tabla 1.3.1: Fármacos aprobados por la FDA para el Alzheimer.

Existen diversos trabajos en los cuales se presenta un estudio de estos fármacos, a través de modelos para el tratamiento del Alzheimer utilizando la ecuación de difusión para de esta forma disminuir los efectos ([11, 17]), por ejemplo, en esta área para llegar a establecer que una sustancia funciona y realiza el efecto que se desea se han realizado muchos procesos experimentales ([33]).



## Capítulo 2

---

# Conceptos básicos de matemáticas

---

En este capítulo, presentamos los conceptos básicos que se utilizan a lo largo del desarrollo de la tesis, los cuales fueron obtenidos de [5, 28].

### 2.1. Ecuaciones Diferenciales

**Definición 2.1.1.** *Una ecuación diferencial es una ecuación que involucra derivadas de una función desconocida de una o más variables. Si la función desconocida depende solo de una variable (de tal modo que las derivadas son derivadas ordinarias) la ecuación se llama una **ecuación diferencial ordinaria (EDO)**. Por otro lado, si la función desconocida depende de más de una variable (de tal modo que las derivadas son derivadas parciales) la ecuación se llama una **ecuación diferencial parcial (EDP)**.*

A continuación presentamos algunos ejemplos de ecuaciones diferenciales ordinarias y ecuaciones diferenciales parciales ambas definidas anteriormente.

**Ejemplo 2.1.2.** *Dada la ecuación*

$$\frac{dy}{dx} = 2x + y. \quad (2.1.1)$$

*Considerando la Definición 2.1.1 se tiene que la ecuación (2.1.1) es una ecuación diferencial ordinaria donde  $y$  es una función desconocida de una sola variable  $x$ . A  $x$  se le conoce como variable independiente y a la variable  $y$  como dependiente.*

**Ejemplo 2.1.3.** *La ecuación*

$$\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + 2 \frac{\partial^2 V}{\partial y^2} = V \quad (2.1.2)$$

*es una ecuación diferencial parcial donde  $V$  es una función desconocida en dos variables  $x$  y  $y$ . En este caso  $x$ ,  $y$  son variables independientes y  $V$  es la variable dependiente.*

Cuando se trabaja con ecuaciones diferenciales es importante conocer el orden de la ecuación, para lo cual tenemos la siguiente definición:

**Definición 2.1.4.** *El orden de una ecuación diferencial es el orden de la derivada más alta que aparece en la ecuación.*

En los siguientes ejemplos se muestran diferentes ecuaciones y el orden de cada una de ellas.

**Ejemplo 2.1.5.** *La ecuación diferencial ordinaria (2.1.1) es una ecuación de primer orden, ya que la derivada más alta es  $\frac{dy}{dx}$ , la cual es de primer orden.*

**Ejemplo 2.1.6.** *La derivada más alta en la ecuación (2.1.2) es  $\frac{\partial^2 V}{\partial x^2}$  o  $\frac{\partial^2 V}{\partial y^2}$ , ambas de segundo orden. Así, la ecuación diferencial parcial es una ecuación diferencial parcial de segundo orden.*

Obsérvese que una ecuación diferencial ordinaria de  $n$ -ésimo orden con una variable dependiente se puede expresar de la forma:

$$F(x, y, y', \dots, y^{(n)}) = 0, \quad (2.1.3)$$

donde  $F$  es una función con valores reales de  $n + 2$  variables:  $x, y, \dots, y^{(n)}$ .

Además de conocer el orden de una ecuación diferencial ordinaria es importante saber su clasificación. La siguiente definición nos ayudará a saber cuando se tiene una ecuación diferencial de tipo lineal o no lineal.

**Definición 2.1.7.** *Una ecuación diferencial de  $n$ -ésimo orden (2.1.3) se dice que es **lineal** si  $F$  es lineal en  $y, y', \dots, y^{(n)}$ , es decir la EDO tiene la forma*

$$a_n(x) \frac{d^n y}{dx^n} + a_{n-1}(x) \frac{d^{n-1} y}{dx^{n-1}} + \dots + a_1(x) \frac{dy}{dx} + a_0 y = g(x). \quad (2.1.4)$$

*Una ecuación diferencial que no puede escribirse en la forma (2.1.4) se llama ecuación diferencial no lineal.*

**Ejemplo 2.1.8.** *Las ecuaciones*

$$(y - x)dx + 4xdy = 0, \quad y'' - 2y' + y = 0 \quad \text{y} \quad \frac{d^3 y}{dx^3} + x \frac{dy}{dx} - 5y = e^x$$

*son ecuaciones diferenciales lineales de primer, segundo y tercer orden, respectivamente.*

**Ejemplo 2.1.9.** *Las ecuaciones diferenciales ordinarias*

$$(1 - y)y' + 2y = e^x, \quad \frac{d^2 y}{dx^2} + \operatorname{sen} y = 0 \quad \text{y} \quad \frac{d^4 y}{dx^4} + y^2 = 0,$$

*son ejemplos de ecuaciones diferenciales de primer, segundo y cuarto orden, las cuales son no lineales, debido a los términos  $(1 - y)y'$ ,  $\operatorname{sen} y$  y  $y^2$ .*

## 2. Conceptos básicos de matemáticas

---

Existen casos en los que la ecuación diferencial va acompañada de condiciones impuestas sobre una función  $y$  desconocida o sus derivadas, en estos casos se dice que se tiene un problema con valores iniciales.

**Definición 2.1.10.** *El sistema*

$$\begin{aligned}\frac{d^n y}{dx} &= f(x, y, y', \dots, y^{(n)}), \\ y(x_0) &= y_0, y'(x_0) = y_1, \dots, y^{(n-1)}(x_0) = y^{n-1},\end{aligned}\tag{2.1.5}$$

se llama **problema con valores iniciales (PVI) de  $n$ -ésimo orden**, donde  $y_0, y_1, \dots, y_{n-1}$  son constantes reales arbitrarias dadas y los valores de  $y$  y de sus primeras  $n - 1$  derivadas en un solo punto  $x_0$ ,  $y(x_0) = y_0, y'(x_0) = y_1, \dots, y^{(n-1)}(x_0) = y^{n-1}$ , se llaman *condiciones iniciales*.

El principal de los objetivos cuando se tiene una ecuación diferencial ordinaria es encontrar su solución. A continuación se enuncia uno de los más importantes resultados en la teoría de ecuaciones diferenciales.

**Teorema 2.1.11.** *Sea  $R$  un región rectangular en el plano  $xy$  definida por  $a \leq x \leq b$ ,  $c \leq y \leq d$  que contiene al punto  $(x_0, y_0)$  en su interior. Si  $f(x, y)$  y  $\frac{\partial f}{\partial y}$  son continuas en  $R$ , entonces existe algún intervalo  $I_0 : (x_0 - h, x_0 + h)$ ,  $h > 0$  contenido en  $[a, b]$  y una función única  $y$  definida en  $I_0$  que es una solución del problema con valores iniciales (2.1.5).*

La demostración de este teorema se puede consultar en [5].

## 2.2. Sistemas de ecuaciones diferenciales

En la sección anterior se ha mencionado la clasificación de ecuaciones diferenciales ordinarias, pero con frecuencia en las aplicaciones se suele trabajar no solo con una ecuación diferencial sino con sistemas de ecuaciones, por lo cual en la siguiente sección se abordará con mayor profundidad en este tema.

**Definición 2.2.1.** *Un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias tiene dos o más ecuaciones que implican derivadas de dos o más funciones incógnitas de una sola variable independiente. Por ejemplo, si  $x$  y  $y$  denotan a las variables dependientes y  $t$  denota a la variable independiente, entonces un sistema de dos ecuaciones diferenciales de primer orden está dado por*

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= f(t, x, y), \\ \frac{dy}{dt} &= g(t, x, y).\end{aligned}\tag{2.2.1}$$

### 2.2.1. Sistemas lineales

Consideremos un sistema lineal de ecuaciones diferenciales ordinarias

$$\dot{x} = Ax, \tag{2.2.2}$$

donde  $x \in \mathbb{R}^n$ ,  $A$  es una matriz de  $n \times n$  y

$$\dot{x} = \frac{dx}{dt} = \begin{bmatrix} \frac{dx_1}{dt} \\ \vdots \\ \frac{dx_n}{dt} \end{bmatrix}.$$

Notemos que la solución del sistema lineal (2.2.2) con condición inicial  $x(0) = x_0$  esta dada por:

$$x(t) = e^{At}x_0,$$

donde  $e^{At}$  es una función matricial  $n \times n$  definida por su serie de Taylor.

#### Sistemas lineales desacoplados

El método de separación de variables se puede utilizar para resolver la ecuación diferencial lineal de primer orden

$$\dot{x} = ax.$$

La solución general esta dada por:

$$x(t) = ce^{at},$$

donde la constante  $c = x(0)$  es el valor de la función  $x(t)$  en el tiempo  $t = 0$ .

**Ejemplo 2.2.2.** Consideremos el siguiente sistema lineal desacoplado

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= -x_1, \\ \dot{x}_2 &= 2x_2, \end{aligned}$$

el cual puede ser escrito en forma matricial como (2.2.2), donde

$$A = \begin{bmatrix} -1 & 0 \\ 0 & 2 \end{bmatrix}.$$

Notemos que en este caso  $A$  es una matriz diagonal, en general, siempre que  $A$  es una matriz diagonal, el sistema (2.2.2) se reduce a un sistema lineal desacoplado. La solución general de un sistema lineal desacoplado se puede obtener mediante el método de separación de variables y en este caso la solución esta dada por:

$$\begin{aligned} x_1(t) &= c_1 e^{-t}, \\ x_2(t) &= c_2 e^{2t}, \end{aligned}$$

## 2. Conceptos básicos de matemáticas

---

o equivalentemente

$$x(t) = \begin{bmatrix} e^{-t} & 0 \\ 0 & e^{2t} \end{bmatrix} c,$$

$$\text{con } c = \begin{bmatrix} c_1 \\ c_2 \end{bmatrix}.$$

### 2.2.2. Sistemas no lineales

Consideremos un sistema autónomo no lineal de ecuaciones diferenciales ordinarias

$$\dot{x} = f(x), \tag{2.2.3}$$

donde  $f : E \rightarrow \mathbb{R}^n$ , y  $E$  es un subconjunto abierto de  $\mathbb{R}^n$ .

Notemos que, en general, no es posible resolver el sistema no lineal (2.2.3); sin embargo, a continuación se presentan conceptos y teoremas que nos ayudarán a determinar el comportamiento local de la solución.

#### Ejemplo 2.2.3.

Para la mejor comprensión de los siguientes resultados, es necesario definir alguna terminología y notación relativa a la derivada  $Df$  de una función  $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ .

**Teorema 2.2.4.** *Sea  $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  diferenciable en  $x_0$ , luego las derivadas parciales  $\frac{\partial f_i}{\partial x_j}$ ,  $i, j = 1, \dots, n$ , existen en  $x_0$  y para todo  $x \in \mathbb{R}^n$ ,*

$$Df(x_0)x = \sum_{j=1}^n \frac{\partial f}{\partial x_j}(x_0)x_j$$

Así, si  $f$  es una función diferenciable, la derivada  $Df$  viene dada por la **matriz jacobiana** de tamaño  $n \times n$ :

$$Df = \left[ \frac{df_i}{dx_j} \right], \quad i, j = 1, \dots, n.$$

La siguiente definición es sobre la solución de un sistema no lineal (2.2.3) para todo tiempo  $t$  en un intervalo  $I$ .

**Definición 2.2.5.** *Sea  $f \in C^1(E)$  donde  $E$  es un subconjunto abierto de  $\mathbb{R}^n$ . Se dice que  $x$  es una **solución del sistema** (2.2.3) en un intervalo  $I$  si  $x$  es diferenciable en  $I$  y si para todo  $t \in I$ , se tiene que  $x(t) \in E$  y*

$$x'(t) = f(x(t)).$$

Un resultado importante en la teoría de ecuaciones diferenciales ordinarias es el teorema de existencia y unicidad, el cual asegura la existencia y unicidad de un problema de valor inicial en un intervalo determinado.

**Teorema 2.2.6 (El Teorema Fundamental de Existencia-Unicidad para sistemas no lineales).** *Sea  $E$  un subconjunto abierto de  $\mathbb{R}^n$  que contiene al punto  $x_0$  y suponga que  $f \in C^1(E)$ . Luego existe un  $a > 0$  tal que el problema de valor inicial*

$$\begin{aligned}\dot{x} &= f(x) \\ x(0) &= x_0\end{aligned}$$

*tiene una única solución  $x(t)$  en el intervalo  $[-a, a]$ .*

La demostración de este teorema se puede encontrar en [28].

A continuación, enunciaremos resultados que nos relacionan la dependencia de las condiciones iniciales y dependencia de parámetros.

Dado que es importante saber como se comporta la solución  $x(t)$  del PVI cuando se cambia  $x_0$  por un  $x_0 + \delta$ , con  $\delta \approx 0$ , o cada vez que se cambie algún parámetro que aparezca en el sistema no lineal (2.2.3), se enuncian los siguientes teoremas

**Teorema 2.2.7 (Dependencia de la condición inicial).** *Sea  $E$  un subconjunto abierto de  $\mathbb{R}^n$  que contiene al punto  $x_0$ . Si  $f \in C^1(E)$ , entonces existe un  $a > 0$  y  $\delta > 0$  tal que para todo  $y \in B_\delta(x_0)$ , el problema de valor inicial*

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

*tiene una única solución  $\mu(t, y)$  con  $\mu \in C^1(G)$ , donde  $G = [-a, a] \times B_\delta(x_0) \subset \mathbb{R}^{n+1}$ . Además, para cada  $y \in B_\delta(x_0)$ ,  $\mu(t, y)$  es dos veces continuamente diferenciable para todo  $t \in [-a, a]$ .*

Dado que el PVI puede ir acompañado de uno o más parámetros, es importante conocer si la solución sigue siendo única al variar uno o alguno de estos parámetros.

El siguiente resultado se sigue inmediatamente del Teorema 2.2.7.

**Teorema 2.2.8 (Dependencia sobre los parámetros).** *Sea  $E$  un subconjunto abierto de  $\mathbb{R}^{n+m}$  que contiene el punto  $(x_0, \mu_0)$  donde  $x_0 \in \mathbb{R}^n$  y  $\mu_0 \in \mathbb{R}^m$ . Suponga que  $f \in C^1(E)$ , entonces existen  $a > 0$  y  $\delta > 0$  tal que para todo  $y \in B_\delta(x_0)$  y  $\mu \in B_\delta(\mu_0)$ , el problema de valor inicial*

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

*tiene una única solución,  $u(t, y, \mu)$  con  $u \in C^1(G)$  donde  $G = [-a, a] \times B_\delta(x_0) \times B_\delta(\mu_0)$ .*

Los teoremas anteriores se presentan sin demostración, pero se pueden consultar en [28].

## 2. Conceptos básicos de matemáticas

---

### Linealización

Para realizar el análisis del sistema no lineal (2.2.3) es necesario determinar los puntos críticos de (2.2.3) y describir el comportamiento local de dichos puntos críticos.

Notemos que el comportamiento local del sistema no lineal (2.2.3) cerca de un punto de equilibrio hiperbólico  $x_0$  está determinado cualitativamente por el comportamiento del sistema lineal

$$\dot{x} = Ax, \quad (2.2.4)$$

donde  $A = Df(x_0)$  es una matriz y la función lineal  $Ax = Df(x_0)x$  se llama parte lineal de  $f$  en  $x_0$ .

El sistema lineal (2.2.4) con la matriz  $A = Df(x_0)$  se llama **linealización** de (2.2.3) en  $x_0$ .

Para el análisis de estabilidad local del sistema (2.2.4) se realiza la linealización de dicho sistema, por lo cual se recurre al cálculo de la matriz jacobiana.

**Definición 2.2.9.** *El sistema (2.2.3) se puede aproximar en una vecindad del punto crítico  $x_0$  con el sistema lineal (2.2.4), donde*

$$A = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} |_{x_0} & \cdots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n} |_{x_0} \\ \vdots & & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1} |_{x_0} & \cdots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n} |_{x_0} \end{pmatrix},$$

a esta matriz se le llama **matriz jacobiana** en  $x_0$  y se denota por  $Df(x_0)$ .

A continuación se presentan algunas definiciones las cuales nos ayudarán en el estudio cualitativo de sistemas de ecuaciones diferenciales.

**Definición 2.2.10.** *Un punto  $x_0 \in \mathbb{R}^n$  se llama **punto de equilibrio o punto crítico** de (2.2.3) si  $f(x_0) = 0$ .*

**Definición 2.2.11.** *Un punto de equilibrio  $x_0$  se llama **punto de equilibrio hiperbólico** de (2.2.3) si todos los valores propios de la matriz  $Df(x_0)$  tienen parte real distinta de cero.*

**Definición 2.2.12.** *Un punto de equilibrio  $x_0$  que no es hiperbólico se llama **punto de equilibrio no hiperbólico**.*

**Definición 2.2.13.** *El retrato fase o diagrama fase de un sistema de ecuaciones diferenciales dado por (2.2.4), con  $x \in \mathbb{R}^n$ , es el lugar geométrico que relaciona el conjunto de todas las soluciones de (2.2.4) en el espacio  $\mathbb{R}^n$ .*

La siguiente definición es de gran utilidad para la clasificación local de un punto de equilibrio.

**Definición 2.2.14.** (*Clasificación Local*)

Un punto de equilibrio  $x_0$  se llama:

1. *Sumidero*, si todos los eigenvalores de la matriz  $Df(x_0)$  tienen parte real negativa.
2. *Fuente*, si todos los eigenvalores de la matriz  $Df(x_0)$  tienen parte real positiva.
3. *Silla*, si  $x_0$  es un punto de equilibrio hiperbólico y  $Df(x_0)$  tiene al menos un eigenvalor con parte real positiva y al menos uno con parte real negativa.

Se sabe que se puede realizar un análisis semejante, para un sistema de  $n$ -ésimo orden, con una matriz de coeficientes  $A \in M(\mathbb{R})^{n \times n}$  cuyas soluciones sean curvas en un espacio fase  $n$ -dimensional, pero esto resulta ser más complicado ([6]).

Notemos que los valores o signos de los eigenvalores de la matriz jacobiana también determinan la estabilidad local del sistema.

A continuación se presentan resultados que son de gran importancia para extender el comportamiento cualitativo de un sistema no lineal a uno lineal.

**Teorema 2.2.15.** ([28], Teorema 4, pág.143) Sean  $E$  un subconjunto abierto de  $\mathbb{R}^2$  que contiene el origen y  $f \in C^2(E)$ . Suponga que el origen es un punto crítico hiperbólico del sistema no lineal. Entonces el origen es un nodo estable (o inestable) para el sistema no lineal si y solo si es un nodo estable (o inestable) para el sistema lineal con  $A = Df(0)$ . Y el origen es un foco estable (o inestable) para el sistema no lineal si y solo si es un foco estable (o inestable) para el sistema lineal con  $A = Df(0)$ .

El siguiente teorema muestra que bajo la hipótesis que  $f \in C^1(E)$ , encontramos que los centros de un sistema lineal persisten bajo la adición de términos no lineales.

**Teorema 2.2.16.** ([28], Teorema 5, pág.144) Sean  $E$  un subconjunto abierto de  $\mathbb{R}^2$  que contiene el origen y  $f \in C^1(E)$  con  $f(0) = 0$ . Supongamos que el origen es un centro para el sistema lineal con  $A = Df(0)$ . Entonces el origen es un centro, un centro-foco o un foco para el sistema no lineal.

## Capítulo 3

---

# Modelo matemático para Alzheimer en el hipocampo

---

En este capítulo se presentan dos modelos matemáticos cuyo objetivo es encontrar cómo está dada la disminución de neuronas en una persona que padece Alzheimer, dependiendo de la etapa en la que el individuo se encuentre y del número de neuronas presentes en el tiempo en el que se detecta. Así mismo, obtener la esperanza de vida de la persona que padece Alzheimer.

Los modelos constan de tres ecuaciones diferenciales ordinarias las cuales son: ecuación de la neurona, ecuación de la acumulación de placas beta amiloide y ecuación de la proteína tau hiperfosforilada, además, en estas ecuaciones se incluye un factor de oxidación. Recordemos que este término para valores entre 250 y 300 unidades no produce Alzheimer, por el contrario, si este término es mayor a 300 unidades este se desencadena. La diferencia que existe entre los modelos propuestos es que en uno de ellos el volumen del hipocampo es constante y en el otro modelo el volumen cambia con respecto al tiempo.

No se considera el análisis de fármacos experimentales pues actualmente se desconoce la dinámica de estos y quien los produce. Además de que se ha encontrado en artículos y tesis que, en el caso de fármacos, la terapia combinada es la más eficiente para contrarrestar los efectos del Alzheimer.

### 3.1. Modelo matemático con volumen constante

En esta sección se presenta el modelo matemático en el cual el volumen del hipocampo es constante.

Formulación del modelo considerando las siguientes hipótesis generales:

1. Las neuronas tienen un crecimiento de tipo logístico debido a que se tiene una cantidad máxima de neuronas en el hipocampo.

### 3.1. Modelo matemático con volumen constante

---

2. Se sabe que el hipocampo tiene aproximadamente 1,200,000 neuronas.
3. El hipocampo no aumenta de tamaño, en forma aproximada se considera que mide  $7 \text{ cm}^3$ .
4. Existe una disminución de neuronas debido a la afectación provocada por las proteínas tau y beta amiloide.
5. Se considera un factor de estrés oxidativo  $R(u)$ , el cual nos permite saber si un individuo padece o no Alzheimer.
6. Dado que el deterioro cognitivo en un individuo depende de la fase en la que este se encuentre, se considera la función  $F(\theta)$  la cual representa las tres fases por las que pasa un individuo con Alzheimer, en donde las dos primeras fases son de mayor duración y la tercera es crítica.
7. Se considera que un individuo saludable se encuentra en los siguientes intervalos de concentración de proteínas tau y beta amiloide

$$74.1 \text{ ng/lt} < c_\tau < 147.8 \text{ ng/lt}$$

$$123.1 \text{ ng/lt} < c_{A_\beta} < 572.5 \text{ ng/lt}$$

por lo cual, cuando la concentración de alguna de estas dos proteínas sale de los valores mencionados se considera que el individuo padece Alzheimer.

Sean  $N(t)$  el número de neuronas vivas al tiempo  $t$  en el hipocampo,  $A_\beta(t)$ ,  $\tau(t)$  la cantidad de proteína beta amiloide y tau presentes en el hipocampo en el tiempo  $t$ , respectivamente.

Así, el modelo matemático es el siguiente:

$$\begin{aligned} \frac{dN}{dt} &= rN \left( 1 - \frac{N}{M} \right) - R(u)F(\theta) \left[ d_\tau(1 - \alpha) \left( \frac{c_\tau}{K_0 + c_\tau} \right) + d_\beta(1 - \gamma) \left( \frac{c_{A_\beta}}{K_1 + c_{A_\beta}} \right) \right] N, \\ \frac{dA_\beta}{dt} &= \lambda_{\beta_1}(c_{A_0} + R(u)F(\theta)c_{A_0}) - \lambda_{\beta_2} \frac{A_\beta}{v}, \\ \frac{d\tau}{dt} &= \lambda_{\tau_1}(c_{\tau_0} + R(u)F(\theta)c_{\tau_0}) - \lambda_{\tau_2} \frac{\tau}{v}, \end{aligned} \tag{3.1.1}$$

con

### 3. Modelo matemático para Alzheimer en el hipocampo

---

$$R(u) = \begin{cases} 0, & \text{si } 250 < u \leq 300, \\ 1, & \text{si } u > 300, \end{cases} \quad F(\theta) = \begin{cases} \frac{1}{4}, & \text{si } 18 \leq \theta \leq 24, \\ \frac{1}{2}, & \text{si } 12 \leq \theta < 18, \\ 1, & \text{si } 0 \leq \theta < 12. \end{cases}$$

En la siguiente tabla se muestra la dimensión y descripción de cada uno de los parámetros:

Parámetros	Descripción	Dimensión
$r$	Tasa de crecimiento de las neuronas (nacimiento y muerte natural).	$\frac{1}{\text{día}}$
$M$	Capacidad de carga.	Neuronas
$c_{A_0}$	Concentración inicial de proteína beta amiloide.	$\frac{ng}{lt}$
$c_{\tau_0}$	Concentración inicial de proteína tau.	$\frac{ng}{lt}$
$c_{A_\beta}$	Concentración de proteína beta amiloide.	$\frac{ng}{lt}$
$c_\tau$	Concentración de proteína Tau.	$\frac{ng}{lt}$
$d_\tau$	Tasa de muerte de las neuronas debido a las proteínas Tau.	$\frac{1}{\text{día}}$
$d_\beta$	Tasa de muerte de las neuronas debido a las proteínas beta.	$\frac{1}{\text{día}}$
$K_0$	Media de saturación de las proteínas Tau.	$\frac{ng}{lt}$
$K_1$	Media de saturación de las proteínas beta.	$\frac{ng}{lt}$
$\alpha, \gamma$	Representan la efectividad del tratamiento para la reducción de la proteína tau y beta amiloide, respectivamente.	$0 \leq \alpha \leq 1, 0 \leq \gamma \leq 1$
$\lambda_{\beta_1}$	Velocidad de producción de la proteína beta.	$\frac{lt}{\text{día}}$
$\lambda_{\tau_1}$	Velocidad de producción de la proteína Tau.	$\frac{lt}{\text{día}}$
$\lambda_{\beta_2}$	Velocidad de destrucción (microglia) de la proteína beta cuando el individuo padece Alzheimer.	$\frac{lt}{\text{día}}$
$\lambda_{\tau_2}$	Velocidad de destrucción de la proteína Tau cuando el individuo padece Alzheimer.	$\frac{lt}{\text{día}}$
$\lambda_{\beta_3}$	Velocidad de destrucción de la proteína beta cuando el individuo es saludable.	$\frac{lt}{\text{día}}$
$\lambda_{\tau_3}$	Velocidad de destrucción de la proteína tau cuando el individuo es saludable.	$\frac{lt}{\text{día}}$

Tabla 3.1.1: Parámetros del modelo (3.1.1).

A continuación, describiremos dos de los parámetros de la tabla dada su importancia en el modelo:

La función  $R(u)$  representa el factor de estrés oxidativo, el cual es un proceso que se produce debido al exceso de radicales libres y a la falta de antioxidantes para contrarrestarlos. Cuando una persona es saludable los niveles se encuentran entre 250 y 300 unidades, mientras que cuando la persona padece Alzheimer los valores superan las 300 unidades.

La función  $F(\theta)$  define la Fase del Alzheimer: Inicial, intermedia y severa. Se asignan valores para la función dependiendo del número de respuestas correctas que obtenga el individuo en el test Mini-Mental.

Dado que la ecuación de las neuronas en el sistema (3.1.1) se compone de varios términos, se presenta una descripción detallada de cada uno de ellos, la cual se considera de izquierda a derecha:

El término  $rN \left(1 - \frac{N}{M}\right)$  significa que las neuronas tienen un crecimiento de tipo logístico, esto debido a que se tiene una cantidad exacta de neuronas en las regiones del cerebro encargadas de la memoria (hipocampo, corteza prefrontal y cuerpo amigdalino).

El término  $-R(u)F(\theta) \left[ d_\tau(1 - \alpha) \left( \frac{c_\tau}{K_0 + c_\tau} \right) \right] N$  denota la muerte de neuronas debido a la afectación provocada por las proteínas  $\tau$ . Esta cantidad puede ser mayor dependiendo de la fase en la que se encuentre el individuo. En circunstancias normales la proteína  $\tau$  desempeña un papel beneficioso en el cerebro, sin embargo, en las personas con Alzheimer las proteína  $\tau$  sufre una alteración y con el tiempo forman ovillos dentro de las neuronas.

El término  $-R(u)F(\theta) \left[ d_\beta(1 - \gamma) \left( \frac{c_{A_\beta}}{K_1 + c_{A_\beta}} \right) \right] N$  denota la muerte de las neuronas debido a la afectación provocada por las proteínas  $\beta$ -amiloide, notemos que entre más avance la enfermedad, es decir, cuando la fase en la que se encuentra el individuo aumenta, la cantidad de neuronas que muere es mayor. Las proteínas  $\beta$ -amiloides se agrupan en placas que se acumulan lentamente entre las neuronas. La proteína  $\beta$ -amiloide se produce en el interior del cerebro de todas las personas, pero el organismo la elimina antes de que cause daño. En el cerebro de las personas con Alzheimer la proteína se agrupa en grupos cada vez más grandes y forma agregados que se conocen como placas, con el transcurso del tiempo estas placas se forman en más lugares del cerebro.

#### 3.1.1. Análisis dimensional

En esta sección se presenta el análisis dimensional de las ecuaciones del sistema (3.1.1) presentado anteriormente. Recordemos que este análisis es importante ya que nos permite revisar que tanto las dimensiones del lado derecho como las del lado izquierdo de una ecuación diferencial sean las mismas.

### 3. Modelo matemático para Alzheimer en el hipocampo

---

Realizando el análisis dimensional de la ecuación de las neuronas, donde  $\frac{Neuronas}{dia}$  es la dimensión del lado izquierdo, al sustituir las dimensiones anteriores en los parámetros del lado derecho, se tiene que:

$$\frac{Neuronas}{dia} \left( 1 - \frac{Neuronas}{Neuronas} \right) - \left[ \frac{1}{dia} \left( \frac{\frac{ng}{lt}}{\frac{ng}{lt} + \frac{ng}{lt}} \right) Neuronas + \frac{1}{dia} \left( \frac{\frac{ng}{lt}}{\frac{ng}{lt} + \frac{ng}{lt}} \right) Neuronas \right],$$

Simplificando obtenemos las dimensiones:

$$\frac{Neuronas}{dia},$$

las cuales corresponden con las dimensiones del lado izquierdo.

Para la ecuación de las proteínas beta amiloide tenemos que la dimensión del lado izquierdo es  $\frac{ng}{dia}$  y al sustituir las dimensiones de los parámetros del lado derecho tenemos:

$$\frac{lt}{dia} \left[ \frac{ng}{lt} + \frac{ng}{lt} \right] - \frac{lt}{dia} \left[ \frac{ng}{lt} \right],$$

de aquí que, la dimensión del lado derecho es

$$\frac{ng}{dia}$$

la cual corresponde con la dimensión del lado izquierdo.

El análisis dimensional para la ecuación de las proteínas tau es similar al presentado para la ecuación de las proteínas beta dado que tiene la misma estructura.

#### 3.1.2. Solución analítica

De la teoría de ecuaciones diferenciales se observa que el sistema (3.1.1) es desacoplado. Así, al analizar cada una de las ecuaciones diferenciales se puede determinar la técnica más simple para resolverlas.

Notemos que al reescribir la ecuación diferencial de las proteínas beta amiloide, se obtiene

$$\frac{dA_\beta}{dt} + A_\beta \frac{\lambda_{\beta_2}}{v} = \lambda_{\beta_1} [c_{A_0} + R(u)F(\theta)c_{A_0}]. \quad (3.1.2)$$

Dado que la ecuación diferencial (3.2.1) es lineal, al resolver por el método del factor integrante tenemos que

### 3.1. Modelo matemático con volumen constante

$$\mu(t) = e^{\int \frac{\lambda_{\beta_2}}{v} dt} = e^{\frac{\lambda_{\beta_2}}{v} t}.$$

Multiplicando la ecuación por  $\mu(t)$  se obtiene

$$\frac{dA_{\beta}}{dt} e^{\frac{\lambda_{\beta_2}}{v} t} + A_{\beta} \frac{\lambda_{\beta_2}}{v} e^{\frac{\lambda_{\beta_2}}{v} t} = \lambda_{\beta_1} [c_{A_0} + R(u)F(\theta)c_{A_0}] e^{\frac{\lambda_{\beta_2}}{v} t}$$

notemos que

$$\frac{d}{dt} \left[ e^{\frac{\lambda_{\beta_2}}{v} t} A_{\beta} \right] = \lambda_{\beta_1} [c_{A_0} + R(u)F(\theta)c_{A_0}] e^{\frac{\lambda_{\beta_2}}{v} t},$$

integrando

$$\begin{aligned} e^{\frac{\lambda_{\beta_2}}{v} t} A_{\beta} &= \int \lambda_{\beta_1} [c_{A_0} + R(u)F(\theta)c_{A_0}] e^{\frac{\lambda_{\beta_2}}{v} t} dt, \\ &= \lambda_{\beta_1} [c_{A_0} + R(u)F(\theta)c_{A_0}] \int e^{\frac{\lambda_{\beta_2}}{v} t} dt, \end{aligned}$$

así

$$A_{\beta}(t) = \frac{\lambda_{\beta_1} v [c_{A_0} + R(u)F(\theta)c_{A_0}]}{\lambda_{\beta_2}} + C_1 e^{-\frac{\lambda_{\beta_2}}{v} t}.$$

La ecuación diferencial de las proteínas tau se resuelve de manera similar utilizando el método del factor integrante y se obtiene:

$$\tau(t) = \frac{\lambda_{\tau_1} v [c_{\tau_0} + R(u)F(\theta)c_{\tau_0}]}{\lambda_{\tau_2}} + C_2 e^{-\frac{\lambda_{\tau_2}}{v} t}.$$

Por otro lado, reescribiendo la ecuación diferencial de las neuronas

$$\frac{dN}{dt} + \left( R(u)F(\theta) \left[ d_{\tau}(1 - \alpha) \frac{c_{\tau}}{K_0 + c_{\tau}} + d_{\beta}(1 - \gamma) \frac{c_{A_{\beta}}}{K_1 + c_{A_{\beta}}} \right] - r \right) N = -\frac{r}{M} N^2,$$

se puede observar que es de tipo Bernoulli y mediante la siguiente sustitución

$$u = N^{1-2} = N^{-1},$$

con

$$\frac{dN}{dt} = -u^{-2} \frac{du}{dt},$$

se tiene la siguiente ecuación diferencial de tipo lineal

### 3. Modelo matemático para Alzheimer en el hipocampo

---

$$\frac{du}{dt} - \left( R(u)F(\theta) \left[ d_\tau(1 - \alpha) \frac{c_\tau}{K_0 + c_\tau} + d_\beta(1 - \gamma) \frac{c_{A_\beta}}{K_1 + c_{A_\beta}} \right] - r \right) u = \frac{r}{M},$$

y resolviendo mediante el método del factor integrante se obtiene

$$u(t) = -\frac{r}{M(a - r)} + C_3 e^{(a-r)t},$$

donde

$$a = R(u)F(\theta) \left[ d_\tau(1 - \alpha) \frac{c_\tau}{K_0 + c_\tau} + d_\beta(1 - \gamma) \frac{c_{A_\beta}}{K_1 + c_{A_\beta}} \right],$$

Dado que  $u = N^{-1}$ , se tiene

$$N(t) = \frac{M(a - r)}{-r + M(a - r)C_3 e^{(a-r)t}}$$

la cual es solución de la ecuación diferencial de las neuronas.

Notemos que en este caso fue posible determinar las soluciones analíticas de forma explícita, y en el siguiente capítulo se realizarán simulaciones numéricas utilizando dichas soluciones.

En la realidad, el modelo que describe el comportamiento de los tratamientos farmacológicos y todos los procesos involucrados consta de 18 ecuaciones diferenciales parciales, aquí se ha propuesto un modelo de 3 ecuaciones que describen la disminución de neuronas según la fase de Alzheimer en la que se encuentre el individuo y la obtención del periodo de tiempo restante de vida.

## 3.2. Modelo matemático con volumen variable

En esta sección se presenta un modelo matemático en el cual el volumen del hipocampo varía con respecto al tiempo, así mismo se considera que la capacidad de carga  $M(t)$  también depende del tiempo.

Consideremos  $N(t)$  el número de neuronas vivas en el tiempo  $t$ ;  $M(t)$  la cantidad máxima de neuronas vivas en el hipocampo en un tiempo  $t$ ;  $A_\beta(t)$ ,  $\tau(t)$  la cantidad de proteína beta amiloide y tau presentes en el hipocampo en el tiempo  $t$ , respectivamente.

En este modelo se consideran las hipótesis 1-2 y 4-7 del modelo (3.1.1) y se modifica la hipótesis 3 como

1. El hipocampo no aumenta de tamaño, en forma aproximada se considera que mide  $7 \text{ cm}^3$ , pero conforme el Alzheimer avanza de etapa su volumen se reduce, por lo cual se considera la función  $v(t) = 0.007 - at$ .

Se obtiene el siguiente modelo matemático:

$$\begin{aligned} \frac{dN}{dt} &= rN \left( 1 - \frac{N}{M(t)} \right) - R(u)F(\theta) \left[ d_\tau(1 - \alpha) \left( \frac{c_\tau}{K_0 + c_\tau} \right) + d_\beta(1 - \gamma) \left( \frac{c_{A_\beta}}{K_1 + c_{A_\beta}} \right) \right] N, \\ \frac{dA_\beta}{dt} &= \left[ \lambda_{\beta_1}(c_{A_0} + R(u)F(\theta)c_{A_0}) - \lambda_{\beta_2} \frac{A_\beta}{v(t)} R(u) - \lambda_{\beta_3} \frac{A_\beta}{v} (1 - R(u)) \right], \\ \frac{d\tau}{dt} &= \left[ \lambda_{\tau_1}(c_{\tau_0} + R(u)F(\theta)c_{\tau_0}) - \lambda_{\tau_2} \frac{\tau}{v(t)} R(u) - \lambda_{\tau_3} \frac{\tau}{v} (1 - R(u)) \right], \end{aligned} \tag{3.2.1}$$

con

$$R(u) = \begin{cases} 0, & \text{si } 250 < u \leq 300, \\ 1, & \text{si } u > 300. \end{cases} \quad F(\theta) = \begin{cases} \frac{1}{4}, & \text{si } 18 \leq \theta \leq 24 \\ \frac{1}{2}, & \text{si } 12 \leq \theta < 18 \\ 1, & \text{si } 0 \leq \theta < 12 \end{cases}$$

En la Tabla 3.2.1 se muestra la dimensión y descripción de cada uno de los parámetros.

### 3. Modelo matemático para Alzheimer en el hipocampo

Parámetros	Descripción	Dimensión
$r$	Tasa de crecimiento de las neuronas (nacimiento y muerte natural).	$\frac{1}{\text{día}}$
$c_{A_0}$	Concentración inicial de proteína beta amiloide.	$\frac{\text{ng}}{\text{lt}}$
$c_{\tau_0}$	Concentración inicial de proteína tau.	$\frac{\text{ng}}{\text{lt}}$
$c_{A_\beta}$	Concentración de proteína beta amiloide.	$\frac{\text{ng}}{\text{lt}}$
$c_\tau$	Concentración de proteína Tau.	$\frac{\text{ng}}{\text{lt}}$
$d_\tau$	Tasa de muerte de las neuronas debido a las proteínas Tau.	$\frac{1}{\text{día}}$
$d_\beta$	Tasa de muerte de las neuronas debido a las proteínas beta.	$\frac{1}{\text{día}}$
$K_0$	Media de saturación de las proteínas Tau.	$\frac{\text{ng}}{\text{lt}}$
$K_1$	Media de saturación de las proteínas beta.	$\frac{\text{ng}}{\text{lt}}$
$\alpha, \gamma$	Representan la efectividad del tratamiento para la reducción de la proteína tau y beta amiloide, respectivamente.	$0 \leq \alpha \leq 1, 0 \leq \gamma \leq 1$
$\lambda_{\beta_1}$	Velocidad de producción de la proteína beta.	$\frac{\text{lt}}{\text{día}}$
$\lambda_{\tau_1}$	Velocidad de producción de la proteína Tau.	$\frac{\text{lt}}{\text{día}}$
$\lambda_{\beta_2}$	Velocidad de destrucción (microglia) de la proteína beta cuando el individuo padece Alzheimer.	$\frac{\text{lt}}{\text{día}}$
$\lambda_{\tau_2}$	Velocidad de destrucción de la proteína Tau cuando el individuo padece Alzheimer.	$\frac{\text{lt}}{\text{día}}$
$\lambda_{\beta_3}$	Velocidad de destrucción de la proteína beta cuando el individuo es saludable.	$\frac{\text{lt}}{\text{día}}$
$\lambda_{\tau_3}$	Velocidad de destrucción de la proteína tau cuando el individuo es saludable.	$\frac{\text{lt}}{\text{día}}$

Tabla 3.2.1: Parámetros del modelo (3.2.1).

A continuación se describe dos de los parámetros de la tabla dada su importancia en el modelo:

$R(u)$  representa el factor de estrés oxidativo, el cual es un proceso que se produce debido al exceso de radicales libres y a la falta de antioxidantes para contrarrestarlos. Cuando una persona es saludable los niveles se encuentran entre 250 y 300 unidades, mientras que cuando la persona padece Alzheimer los valores superan las 300 unidades.

$F(\theta)$  define la Fase del Alzheimer: Inicial, intermedia y severa. Se asignan valores para la función dependiendo del número de respuestas correctas que obtenga el individuo en el test Mini-Mental.

### 3.2.1. Solución analítica

El sistema (3.2.1) es desacoplado, así, al analizar cada una de las ecuaciones diferenciales se puede determinar la técnica más simple para resolverlas.

Notemos que al reescribir la ecuación diferencial de las proteínas beta amiloide, se obtiene

$$\frac{dA_\beta}{dt} + A_\beta \left( \frac{\lambda_{\beta_2}}{v(t)} R(u) + \frac{\lambda_{\beta_3}}{v} (1 - R(u)) \right) = \lambda_{\beta_1} [c_{A_0} + R(u)F(\theta)c_{A_0}]. \quad (3.2.2)$$

Dado que la ecuación diferencial (3.2.1) es lineal, al resolver por el método del factor integrante tenemos que

$$\begin{aligned} \mu(t) &= e^{\int \frac{\lambda_{\beta_2}}{0.007-at} R(u) + \frac{\lambda_{\beta_3}}{v} (1-R(u)) dt} = e^{-\lambda_{\beta_2} R(u) \frac{\ln(|at-0.007|)}{a} + \frac{\lambda_{\beta_3}}{v} (1-R(u))t} \\ &= e^{\frac{\lambda_{\beta_3}}{v} (1-R(u))t (|at-0.007|)^{-\frac{\lambda_{\beta_2} R(u)}{a}}}. \end{aligned}$$

Multiplicando la ecuación por  $\mu(t)$  se obtiene

$$\begin{aligned} \frac{dA_\beta}{dt} e^{\frac{\lambda_{\beta_3}}{v} (1-R(u))t (|at-0.007|)^{-\frac{\lambda_{\beta_2} R(u)}{a}}} + A_\beta \left( \frac{\lambda_{\beta_2}}{v(t)} R(u) - \frac{\lambda_{\beta_3}}{v} (1 - R(u)) \right) e^{\frac{\lambda_{\beta_3}}{v} (1-R(u))t (|at-0.007|)^{-\frac{\lambda_{\beta_2} R(u)}{a}}} \\ = \lambda_{\beta_1} [c_{A_0} + R(u)F(\theta)c_{A_0}] e^{\frac{\lambda_{\beta_3}}{v} (1-R(u))t (|at-0.007|)^{-\frac{\lambda_{\beta_2} R(u)}{a}}}, \end{aligned}$$

de aquí que

$$\frac{d}{dt} \left[ e^{\frac{\lambda_{\beta_3}}{v} (1-R(u))t (|at-0.007|)^{-\frac{\lambda_{\beta_2} R(u)}{a}}} A_\beta \right] = \lambda_{\beta_1} [c_{A_0} + R(u)F(\theta)c_{A_0}] e^{\frac{\lambda_{\beta_3}}{v} (1-R(u))t (|at-0.007|)^{-\frac{\lambda_{\beta_2} R(u)}{a}}},$$

al integrar resulta

$$\begin{aligned} e^{\frac{\lambda_{\beta_3}}{v} (1-R(u))t (|at-0.007|)^{-\frac{\lambda_{\beta_2} R(u)}{a}}} A_\beta &= \int \lambda_{\beta_1} [c_{A_0} + R(u)F(\theta)c_{A_0}] e^{\frac{\lambda_{\beta_3}}{v} (1-R(u))t (|at-0.007|)^{-\frac{\lambda_{\beta_2} R(u)}{a}}} dt, \\ &= \lambda_{\beta_1} [c_{A_0} + R(u)F(\theta)c_{A_0}] \int e^{\frac{\lambda_{\beta_3}}{v} (1-R(u))t (|at-0.007|)^{-\frac{\lambda_{\beta_2} R(u)}{a}}} dt, \end{aligned}$$

así

### 3. Modelo matemático para Alzheimer en el hipocampo

---

$$A_\beta(t) = \frac{\lambda_{\beta_1}[c_{A_0} + R(u)F(\theta)c_{A_0}] \int e^{\frac{\lambda_{\beta_3}}{v}(1-R(u))t} (|at - 0.007|)^{-\frac{\lambda_{\beta_2}R(u)}{a}} dt}{e^{\frac{\lambda_{\beta_3}}{v}(1-R(u))t} (|at - 0.007|)^{-\frac{\lambda_{\beta_2}R(u)}{a}}} + C_1 e^{-\frac{\lambda_{\beta_3}}{v}(1-R(u))t} (|at - 0.007|)^{\frac{\lambda_{\beta_2}R(u)}{a}}.$$

Notemos que

- Si  $R(u) = 0$  entonces

$$A_\beta(t) = \frac{\lambda_{\beta_1} c_{A_0} v}{\lambda_{\beta_3}} + \left( A_\beta(0) - \frac{\lambda_{\beta_1} c_{A_0} v}{\lambda_{\beta_3}} \right) e^{-\frac{\lambda_{\beta_3}}{v} t}$$

- Si  $R(u) = 1$  entonces

$$A_\beta(t) = -\lambda_{\beta_1}[c_{A_0} + F(\theta)c_{A_0}] \frac{(at - 0.007)^{2 - \frac{\lambda_{\beta_2}}{a}} (|at - 0.007|)^{\frac{\lambda_{\beta_2}}{a} - 1}}{\lambda_{\beta_2} - a} + \left( (0.007)^{-\frac{\lambda_{\beta_2}}{a}} A_\beta(0) + \lambda_{\beta_1}[c_{A_0} + F(\theta)c_{A_0}] \left( \frac{(-0.007)^{2 - \frac{\lambda_{\beta_2}}{a}}}{(\lambda_{\beta_2} - a)0.007} \right) \right) (|at - 0.007|)^{\frac{\lambda_{\beta_2}}{a}}$$

La ecuación diferencial de las proteínas tau se resuelve de manera similar utilizando el método del factor integrante y se obtiene:

$$\tau(t) = \frac{\lambda_{\tau_1}[c_{\tau_0} + R(u)F(\theta)c_{\tau_0}] \int e^{\frac{\lambda_{\tau_3}}{v}(1-R(u))t} (|at - 0.007|)^{-\frac{\lambda_{\tau_2}R(u)}{a}} dt}{e^{\frac{\lambda_{\tau_3}}{v}(1-R(u))t} (|at - 0.007|)^{-\frac{\lambda_{\tau_2}R(u)}{a}}} + C_2 e^{-\frac{\lambda_{\tau_3}}{v}(1-R(u))t} (|at - 0.007|)^{\frac{\lambda_{\tau_2}R(u)}{a}}.$$

Al igual que en la ecuación diferencial de las proteínas beta amiloide, se obtienen los siguientes casos:

- Si  $R(u) = 0$  entonces

$$\tau(t) = \frac{\lambda_{\tau_1} c_{\tau_0} v}{\lambda_{\tau_3}} + \left( \tau(0) - \frac{\lambda_{\tau_1} c_{\tau_0} v}{\lambda_{\tau_3}} \right) e^{-\frac{\lambda_{\tau_3}}{v} t}.$$

- Si  $R(u) = 1$  entonces

$$\tau(t) = -\lambda_{\tau_1}[c_{\tau_0} + F(\theta)c_{\tau_0}] \frac{(at - 0.007)^{2-\frac{\lambda_{\tau_2}}{a}} (|at - 0.007|)^{\frac{\lambda_{\tau_2}}{a}-1}}{\lambda_{\tau_2} - a} +$$

$$\left( (0.007)^{-\frac{\lambda_{\tau_2}}{a}} \tau(0) + \lambda_{\tau_1}[c_{\tau_0} + F(\theta)c_{\tau_0}] \left( \frac{(-0.007)^{2-\frac{\lambda_{\tau_2}}{a}}}{(\lambda_{\tau_2} - a)0.007} \right) \right) (|at - 0.007|)^{\frac{\lambda_{\tau_2}}{a}}.$$

Por otro lado, reescribiendo la ecuación diferencial de las neuronas

$$\frac{dN}{dt} + \left( R(u)F(\theta) \left[ d_{\tau}(1 - \alpha) \frac{c_{\tau}}{K_0 + c_{\tau}} + d_{\beta}(1 - \gamma) \frac{c_{A_{\beta}}}{K_1 + c_{A_{\beta}}} \right] - r \right) N = -\frac{r}{M(t)} N^2,$$

se puede observar que es de tipo Bernoulli y mediante la siguiente sustitución

$$u = N^{1-2} = N^{-1},$$

con

$$\frac{dN}{dt} = -u^{-2} \frac{du}{dt},$$

se tiene la siguiente ecuación diferencial de tipo lineal

$$\frac{du}{dt} - \left( R(u)F(\theta) \left[ d_{\tau}(1 - \alpha) \frac{c_{\tau}}{K_0 + c_{\tau}} + d_{\beta}(1 - \gamma) \frac{c_{A_{\beta}}}{K_1 + c_{A_{\beta}}} \right] - r \right) u = \frac{r}{M(t)},$$

y resolviendo mediante el método del factor integrante se obtiene

$$u(t) = -\frac{r}{M(t)(a - r)} + C_3 e^{(a-r)t},$$

donde

$$a = R(u)F(\theta) \left[ d_{\tau}(1 - \alpha) \frac{c_{\tau}}{K_0 + c_{\tau}} + d_{\beta}(1 - \gamma) \frac{c_{A_{\beta}}}{K_1 + c_{A_{\beta}}} \right].$$

Dado que  $u = N^{-1}$ , se tiene

$$N(t) = \frac{M(t)(a - r)}{-r + M(t)(a - r)C_3 e^{(a-r)t}}$$

la cual es solución de la ecuación diferencial de las neuronas.

Dado que fue posible obtener las soluciones analíticas del modelo de forma explícita, en el capítulo 5 se realizaron simulaciones numéricas.

## Capítulo 4

---

# Modelo matemático para Alzheimer en todo el cerebro

---

En este capítulo se presenta un modelo matemático cuyo objetivo es analizar algunos de los factores que intervienen en el Alzheimer, y de esta forma observar como es la disminución en la cantidad de neuronas y astrocitos que se encuentran dentro de la barrera hematoencefálica.

Es importante mencionar que el modelo propuesto es novedoso y realista ya que en él se considera que los astrocitos saludables se vuelven inflamatorios debido al consumo de alcohol etílico, además de que se incluyen algunos factores tales como la glucosa, adiponectina, ejercicio de tipo aeróbico que en otros modelos no se encuentran y que tienen gran influencia en el Alzheimer.

La barrera hematoencefálica es una barrera que protege al sistema nervioso central e impide la entrada de sustancias o proteínas tóxicas que se encuentren en la sangre y puedan afectarlo, por lo cual solo oxígeno, glucosa y otros nutrientes esenciales pueden atravesarla. Además, estabiliza o modifica elementos de la sangre hacia el tejido nervioso o viceversa ([8]).

El modelo matemático propuesto consta de seis ecuaciones diferenciales ordinarias. Consideremos  $N(t)$  el número de neuronas vivas en el tiempo  $t$ ;  $A_s(t)$  la cantidad de astrocitos saludables en el tiempo  $t$ ;  $A_i(t)$  cantidad de astrocitos inflamatorios en el tiempo  $t$ ;  $\tau(t)$ ,  $\tau_H(t)$ ,  $A_\beta(t)$ , la cantidad de proteína tau, tau hiperfosforilada y beta amiloide presentes dentro de la barrera hematoencefálica en el tiempo  $t$ , respectivamente.

En el modelo propuesto se considerarán las siguientes hipótesis:

1. No se consideran individuos que tengan una mutación genética que ocasione Alzheimer a temprana edad.
2. El número de neuronas en el cerebro es de aproximadamente 85 mil millones.

- 
3. Se considera que las neuronas nacen a una tasa  $a_1$  y mueren de forma natural a una tasa  $b_1$ .
  4. Los astrocitos saludables ( $A_s$ ) nacen y mueren de forma natural a una tasa  $a_2$  y  $\mu_1$  respectivamente.
  5. Los  $A_s$  se vuelven dañinos ( $A_i$ ) a una tasa  $\mu_2$  cuando una persona consume alcohol etílico, sin embargo, también esto ocurre debido a una baja concentración de adiponectina en el cerebro a una tasa  $\mu_5(A_d)$ .
  6. Las neuronas son afectadas por los  $A_i$  a una tasa de afectación  $a_{12}$ .
  7. Se considera que existe un factor de estrés oxidativo denotado por  $R(u)$ , el cual nos indica si una persona padece o no Alzheimer.
  8. Se considera que un individuo saludable se encuentra en los siguientes intervalos de concentración de proteínas tau y beta amiloide

$$74.1 \text{ ng/lt} < c_\tau < 147.8 \text{ ng/lt}$$

$$123.1 \text{ ng/lt} < c_{A_\beta} < 572.5 \text{ ng/lt}$$

por lo cual, cuando la concentración de alguna de estas dos proteínas sale de los valores mencionados se considera que el individuo padece Alzheimer.

9. El mecanismo de gliosis que se encarga de reparaciones de lesiones del sistema nervioso disminuye la cantidad de  $A_s$  a una tasa  $\mu_3$ .
10. En un individuo saludable la relación  $A_s - N$  es 1-1, sin embargo, cuando el gluten ingresa al cerebro, los  $A_s$  sufren una alteración y aumentan su producción a una tasa  $\mu_4$ .
11. Si un individuo tiene una alta concentración de glucosa en sangre, entonces se tiene una mayor producción de la proteína tau hiperfosforilada  $\eta_{\tau_4}(G)$ .
12. Cuando un individuo padece Alzheimer, ralentizar la producción (tratamiento) de las proteínas tau hiperfosforilada y  $\beta$ -amiloide se realiza a una tasa  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  respectivamente.
13. El ejercicio de tipo aeróbico propicia el nacimiento de neuronas a una tasa  $e_1$  y el aumento de  $A_s$  a una tasa  $e_2$ .

De las hipótesis anteriores se tiene el siguiente modelo matemático:

#### 4. Modelo matemático para Alzheimer en todo el cerebro

---

$$\begin{aligned}
\frac{dN}{dt} &= a_1N - b_1N - a_{12}NA_i - R(u)F(\theta) \left[ d_\tau \frac{c_{\tau_H}}{K_0 + c_{\tau_H}} + d_\beta \frac{c_{A_\beta}}{K_1 + c_{A_\beta}} \right] N + e_1N, \\
\frac{dA_s}{dt} &= a_2A_s - \mu_1A_s - \mu_2A_s - \mu_3A_s + \mu_4A_s - R(u)F(\theta)a_{23}A_s - \mu_5(A_d)A_s + e_2A_s, \\
\frac{dA_i}{dt} &= R(u)F(\theta)[a_{23}A_s - dA_i] + \mu_2A_s + \mu_5(A_d)A_s, \\
\frac{d\tau}{dt} &= \eta_{\tau_1}(N)c_{\tau_0}(N) - \eta_{\tau_1}(N)\frac{\tau}{v} - \eta_1(N)\frac{\tau}{v} - R(u)\eta_2(N)\frac{\tau_H}{v}, \\
\frac{d\tau_H}{dt} &= R(u) \left[ \eta_{\tau_2}(N)c_{\tau_{H0}}(N) - \eta_{\tau_3}(N)\frac{\tau_H}{v}\alpha_1 - \eta_3(N)\frac{\tau_H}{v} + \eta_{\tau_4}(G)c_{\tau_{H0}}(G) - \eta_{\tau_5}(e)\frac{\tau_H}{v} \right], \\
\frac{dA_\beta}{dt} &= \eta_{\beta_1}c_{A_0} + R(u)\eta_{\beta_4}c_{A_1}(\theta) - \eta_{\beta_2}(M)\frac{A_\beta}{v} - R(u)\eta_{\beta_3}(M, \theta)\frac{A_\beta}{v} - \eta_4\frac{A_\beta}{v} - R(u)\eta_5\frac{A_\beta}{v}\alpha_2 \\
&\quad - R(u)\eta_{\beta_5}(e)\frac{A_\beta}{v},
\end{aligned} \tag{4.0.1}$$

con

$$R(u) = \begin{cases} 0, & \text{si } 250 < u \leq 300, \\ 1, & \text{si } u > 300, \end{cases} \quad F(\theta) = \begin{cases} \frac{1}{4}, & \text{si } 18 \leq \theta \leq 24, \\ \frac{1}{2}, & \text{si } 12 \leq \theta < 18, \\ 1, & \text{si } 0 \leq \theta < 12. \end{cases}$$

En la siguiente tabla se muestra la descripción de cada uno de los parámetros:

Parámetros	Descripción	Parámetros	Descripción
$a_1, b_1$	Tasa de nacimiento, muerte natural de las neuronas.	$\eta_{\tau_2}(N)$	Velocidad de producción de la proteína $\tau_H$ .
$a_{12}$	Afectación que la neurona recibe del $A_i$ .	$c_{\tau_H}(N)$	Concentración inicial de proteína $\tau_H$ .
$d_\tau$	Tasa de muerte de las neuronas debido a la proteína $\tau_H$ .	$\eta_{\tau_3}$	Velocidad de degradación de la proteína $\tau_H$ debido a un tratamiento.
$d_\beta$	Tasa de muerte de las neuronas debido a la proteína $A_\beta$ .	$\eta_3(N)$	Velocidad de salida de la barrera hematoencefálica para la proteína $\tau_H$ .
$a_2, \mu_1$	Tasa de nacimiento, muerte natural de los $A_s$ .	$\eta_{\tau_4}(G)$	Velocidad de producción de la proteína $\tau_H$ debido al aumento de la glucosa.
$\mu_2$	Afectación del etanol al $A_s$ .	$\eta_{\beta_1}$	Velocidad de producción de $A_\beta$ en un individuo saludable.
$\mu_3$	Tasa de muerte del $A_s$ por gliosis.	$c_{A_0}$	Concentración inicial de proteína $A_\beta$ .
$\mu_4$	Mitosis por presencia de gluten.	$\eta_{\beta_4}$	Velocidad de producción de $A_\beta$ en un individuo con Alzheimer.
$a_{23}$	Proporción de $A_s$ que se vuelven $A_i$ .	$c_{A_1}(\theta)$	Concentración de $A_\beta$ dependiendo de la etapa de Alzheimer.
$d$	Tasa de muerte de los $A_i$ .	$\eta_{\beta_2}(M)$	Velocidad de degradación de proteína $A_\beta$ debido a la microglia en un individuo saludable.
$\eta_{\tau_1}(N)$	Velocidad de producción y degradación de la proteína $\tau$ .	$\eta_{\beta_3}(M, \theta)$	Velocidad de degradación de la proteína $A_\beta$ debido a la microglia en un individuo con Alzheimer.
$c_{\tau_0}(N)$	Concentración inicial de proteína $\tau$ .	$\eta_4$	Velocidad de salida de la barrera hematoencefálica de la proteína $A_\beta$ .
$\eta_1(N)$	Velocidad de salida de la proteína $\tau$ de la barrera hematoencefálica.	$\eta_5$	Velocidad de degradación de la proteína $A_\beta$ debido a un tratamiento.
$\eta_2(N)$	Velocidad de conversión de la proteína $\tau$ a $\tau_H$ .	$\alpha_1, \alpha_2$	Efectividad del tratamiento para la reducción de la proteína $\tau_H, A_\beta$ .

Tabla 4.0.1: Parámetros del modelo (4.0.1).

A continuación se describe cada uno de los términos que se encuentran en el modelo (4.0.1)

Ecuación de las neuronas:

El término  $a_1N$  representa el nacimiento natural de las neuronas y  $-b_1N$  denota la muerte natural de las neuronas.

El término  $-a_{12}NA_i$  representa la cantidad de neuronas que son afectadas por los astrocitos inflamatorios.

#### 4. Modelo matemático para Alzheimer en todo el cerebro

---

El término  $-R(u)F(\theta) \left[ d_\tau \left( \frac{c_{\tau_H}}{K_0 + c_{\tau_H}} \right) \right] N$  denota la muerte de neuronas debido a la afectación provocada por las proteínas  $\tau$ -hiperfosforilada. Dependiendo de la fase en la que el individuo se encuentre esta cantidad puede ser mayor.

El término  $-R(u)F(\theta) \left[ d_\beta \left( \frac{c_{A_\beta}}{K_1 + c_{A_\beta}} \right) \right] N$  denota la muerte de las neuronas debido a la afectación provocada por las proteínas  $\beta$ -amiloide.

Ecuación de astrocitos saludables:

Los términos  $a_2 A_s$  y  $-\mu_1 A_s$  representan la cantidad de astrocitos saludables que nacen y los que mueren de forma natural, respectivamente.

El término  $-\mu_2 A_s$  denota la cantidad de astrocitos saludables que son afectados por el etanol y se vuelven astrocitos inflamatorios.

$-\mu_3 A_s$  representa la cantidad de astrocitos saludables que mueren debido a una reacción de cicatrización (gliosis).

El término  $\mu_4 A_s$  denota la mitosis de los astrocitos saludables debido a la presencia del glutem.

Cuando un individuo padece Alzheimer, los astrocitos saludables son afectados y se vuelven inflamatorios, lo cual se representa con el término  $-R(u)F(\theta)a_{23}A_s$ .

El término  $-\mu_5(Ad)A_s$  representa la cantidad de astrocitos saludables que se vuelven inflamatorios debido a una hormona proteica llamada adiponectina.

Ecuación de astrocitos inflamatorios:

El término  $R(u)F(\theta)a_{23}A_s$  representa los astrocitos saludables que se vuelven inflamatorios.

Existe una cantidad de astrocitos inflamatorios que mueren cuando un individuo padece Alzheimer, el cual es representado por el término  $-R(u)F(\theta)dA_i$ .

Ecuación de la proteína tau:

La producción de proteína tau es representada por  $\eta_{\tau_1}(N)c_{\tau_0}(N)$ , este término depende de la cantidad de neuronas ya que esta proteína se produce dentro de cada una de ellas y está regulado por el mecanismo citasa-fosfatasa.

El término  $-\eta_{\tau_1}(N)\frac{\tau}{v}$  representa la cantidad de proteína tau que se degrada debido a los

---

lisosomas.

El término  $-\eta_1(N)\frac{\tau}{v}$  denota la cantidad de proteína tau que sale de la barrera hematoencefalica y el término  $\eta_2(N)\frac{\tau_H}{v}$  la cantidad de proteína tau que se convierte en tau hiperfosforilada.

Ecuación de la proteína tau hiperfosforilada:

El término  $\eta_{\tau_2}(N)c_{\tau_{H0}}(N)$  representa la cantidad de proteína tau hiperfosforilada que se produce,  $-\eta_{\tau_3}(N)\frac{\tau_H}{v}\alpha_1$  la cantidad de proteína tau hiperfosforilada que se degrada debido a la efectividad de un tratamiento,  $-\eta_3(N)\frac{\tau_H}{v}$  la cantidad de proteína tau hiperfosforilada que sale de la barrera hematoencefalica y  $\eta_{\tau_4}(G)c_{\tau_{H0}}(G)$  la cantidad de proteína tau hiperfosforilada que se produce debido a niveles altos de glucosa.

Ecuación de la proteína beta amiloide:

El término  $\eta_{\beta_1}c_{A_0}$  denota la cantidad de beta amiloide que se produce en un individuo saludable y  $R(u)\eta_{\beta_4}c_{A_1}(\theta)$  la cantidad de proteína beta amiloide cuando un individuo padece Alzheimer, esta depende de la fase en la que se encuentra el individuo.

El término  $-\eta_{\beta_2}(M)\frac{A_\beta}{v}$  representa la cantidad de proteína beta amiloide que se degrada debido a que las microglías la absorben cuando un individuo es saludable, por otro lado cuando un individuo padece Alzheimer se tiene que la proteína beta amiloide es degradada por las microglías y esta representado por el término  $R(u)\eta_{\beta_3}(M, \theta)\frac{A_\beta}{v}$ .

El término  $-\eta_4\frac{A_\beta}{v}$  denota la cantidad de proteína beta amiloide que sale de la barrera hematoencefalica y  $-R(u)\eta_5\frac{A_\beta}{v}\alpha_2$  la cantidad de proteína beta amiloide que se degrada debido a la efectividad de un tratamiento.

Dado que es importante conocer como es la dinámica del modelo cuando se realizan modificaciones en él, en esta sección se presentarán diferentes casos en los que las velocidades de producción y degradación de las proteínas tau, tau hiperfosforilada y beta amiloide varian, dichos casos se muestran a manera de resumen en la Tabla 4.0.2 y se analizarán a detalle en las siguientes secciones.

Modificación del modelo matemático	Modelo con velocidades constantes	Modelo donde las velocidades son funciones lineales
Casos a analizar	$R(u) = 0$	$R(u) = 0$
	$R(u) = 1$	$R(u) = 1$

Tabla 4.0.2: Modificaciones del modelo matemático a analizar.

### 4.1. Modelo matemático con velocidades constantes

En esta sección se presentará el análisis de estabilidad del modelo (4.0.1) para los casos en los que un individuo tiene Alzheimer y cuando es saludable.

#### 4.1.1. Modelo matemático con presencia de Alzheimer

Se presentará el análisis del modelo (4.0.1) cuando se tiene un individuo con Alzheimer, es decir,  $R(u) = 1$ , lo cual se realiza con la finalidad de observar como son afectadas las neuronas y astrocitos cuando se tiene la presencia de proteínas tau hiperfosforilada y un aumento de los niveles de proteínas tau y beta amiloide. Nótese que las proteínas beta amiloide y tau siempre se encuentran presentes en los individuos pero en cantidades bajas, entonces cuando existe un aumento de estas es cuando causan daño a las células, principalmente a las neuronas.

A continuación se presenta el análisis del modelo (4.0.1), comenzando con el análisis de estabilidad de los puntos críticos.

#### Puntos críticos y análisis de estabilidad

Primero, calculemos los puntos de equilibrio del modelo (4.0.1) con  $R(u) = 1$ , igualando a cero las respectivas ecuaciones.

- $S_1$  se obtiene al considerar  $N = 0$ ,  $A_i = 0$  y, por ende,  $A_s = 0$ . Por otro lado, de la ecuación de las proteínas  $\tau_H$  del modelo (4.0.1) se tiene que

$$\tau_H^* = \frac{v(\eta_{\tau_2}c_{\tau_{H0}} + \eta_{\tau_4}(G)c_{\tau_{H0}}(G))}{\eta_3 + \eta_{\tau_3}\alpha_1 + \eta_{\tau_5}(e)}$$

de la ecuación de las proteínas  $\tau$  del sistema (4.0.1)

$$\tau^* = \frac{v(c_{\tau_0}\eta_3\eta_{\tau_1} - c_{\tau_{H0}}\eta_2\eta_{\tau_2} + \alpha_1c_{\tau_0}\eta_{\tau_1}\eta_{\tau_3} - c_{\tau_{H0}}(G)\eta_2\eta_{\tau_4}(G) - c_{\tau_0}\eta_{\tau_1}\eta_{\tau_5}(e))}{\eta_1 + \eta_{\tau_1}(\eta_3 + \alpha_1\eta_{\tau_3} + \eta_{\tau_5}(e))}$$

y finalmente de la ecuación de las proteínas  $A_\beta$  se obtiene

$$A_\beta^* = \frac{v(\eta_{\beta_1}c_{A_0} + \eta_{\beta_4}c_{A_1}(\theta))}{\eta_4 + \alpha_2\eta_5 + \eta_{\beta_2}(M) + \eta_{\beta_3}(M, \theta) + \eta_{\beta_5}(e)}$$

Así, obtenemos que el punto de equilibrio del sistema es

$$S_1 = (0, 0, 0, \tau^*, \tau_H^*, A_\beta^*)$$

*Análisis de estabilidad local de los puntos críticos.*

Ahora, analicemos la estabilidad del punto de equilibrio del modelo (4.0.1) empleando la Definición 2.2.14. La matriz jacobiana (según la Definición 2.2.9) para el modelo (4.0.1) es:

$$J(N, A_s, A_i, \tau, \tau_h, A_\beta) = \begin{bmatrix} \mathcal{B} - (\mathcal{D} + F(\theta)\mathcal{C}) & 0 & -a_{12}N & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \mathcal{R} - (\mathcal{U} + F(\theta)a_{23}) - \mu_5(A_d) & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & F(\theta)a_{23} + \mu_2 + \mu_5(A_d) & -F(\theta)d & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\mathcal{G} & -\mathcal{H} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\mathcal{J} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\mathcal{L} \end{bmatrix},$$

donde

$$\mathcal{B} = a_1 + e_1, \quad \mathcal{C} = d_\tau \frac{c_{\tau_H}}{K_0 + c_{\tau_H}} + d_\beta \frac{a_{A_\beta}}{K_1 + c_{A_\beta}}, \quad \mathcal{D} = b_1 + a_{12}A_i, \quad \mathcal{R} = a_2 + \mu_4 + e_2,$$

$$\mathcal{U} = \mu_1 + \mu_2 + \mu_3, \quad \mathcal{G} = \frac{\eta_{\tau_1} + \eta_1}{v}, \quad \mathcal{H} = \frac{\eta_2}{v}, \quad \mathcal{J} = \frac{\eta_{\tau_3}\alpha_1 + \eta_3 + \eta_{\tau_5}(e)}{v}$$

$$\text{y } \mathcal{L} = \frac{\eta_{\beta_2}(M) + \eta_{\beta_3}(M, \theta) + \eta_4 + \eta_{\beta_5}(e) + \eta_5\alpha_2}{v}.$$

A continuación se presenta el siguiente teorema, el cual es de gran importancia para la clasificación del punto crítico  $S_1$ .

**Teorema 4.1.1.** *Sean  $b_1, a_{23}, \mu_5, \mathcal{B}, \mathcal{C}, \mathcal{R}, \mathcal{U} \in \mathbb{R}$  parámetros y matriz jacobiana  $J$ . El punto crítico del sistema (4.0.1) es*

■ *Localmente asintóticamente estable si y solo si se tienen las siguientes restricciones:*

- $\mathcal{B} < b_1 + F(\theta)\mathcal{C}$  y
- $\mathcal{R} < \mathcal{U} + F(\theta)a_{23} + \mu_5(A_d)$ .

■ *Inestable si y solo si se tiene cualquiera de las restricciones:*

- $\mathcal{B} > b_1 + F(\theta)\mathcal{C}$  y  $\mathcal{R} > \mathcal{U} + F(\theta)a_{23} + \mu_5(A_d)$ .
- $\mathcal{B} > b_1 + F(\theta)\mathcal{C}$  y  $\mathcal{R} < \mathcal{U} + F(\theta)a_{23} + \mu_5(A_d)$ .

#### 4. Modelo matemático para Alzheimer en todo el cerebro

---

- $\mathcal{B} < b_1 + F(\theta)\mathcal{C}$  y  $\mathcal{R} > \mathcal{U} + F(\theta)a_{23} + \mu_5(A_d)$ .

*Demostración.* Al evaluar el punto  $S_1$  en la matriz jacobiana y calcular los valores propios de dicha matriz, se obtiene:

$$\lambda_1 = \mathcal{B} - (b_1 + F(\theta)\mathcal{C}), \quad \lambda_2 = \mathcal{R} - (\mathcal{U} + F(\theta)a_{23} + \mu_5(A_d)), \quad \lambda_3 = -F(\theta)d$$

$$\lambda_4 = -\mathcal{G}, \quad \lambda_5 = -\mathcal{J} \quad \text{y} \quad \lambda_6 = -\mathcal{L}.$$

Es importante notar que cada uno de los valores propios va asignado a cada una de las ecuaciones del modelo (4.0.1) en el orden en que se presentaron.

Para clasificar la estabilidad del punto  $S_1$  es necesario conocer el signo de  $\lambda_1, \lambda_2$ , dado que  $R(u) = 1$  (condición de Alzheimer), tenemos que  $\lambda_3, \lambda_4, \lambda_5, \lambda_6$  son negativos, de aquí que se tienen las siguientes desigualdades:

- Si  $\mathcal{B} > b_1 + F(\theta)\mathcal{C}$  y  $\mathcal{R} > \mathcal{U} + F(\theta)a_{23} + \mu_5(A_d)$ , entonces  $\lambda_1 > 0$  y  $\lambda_2 > 0$ . Así, por la Definición 2.2.11, el punto  $S_1$  es llamado hiperbólico y por la Definición (2.2.14) se clasifica como un punto silla inestable.
- Si  $\mathcal{B} < b_1 + F(\theta)\mathcal{C}$  y  $\mathcal{R} < \mathcal{U} + F(\theta)a_{23} + \mu_5(A_d)$ , entonces  $\lambda_1 < 0$  y  $\lambda_2 < 0$ . De la Definición 2.2.11 se tiene que el punto  $S_1$  es hiperbólico y por la Definición (2.2.14) se clasifica como un sumidero asintóticamente estable.
- Si  $\mathcal{B} > b_1 + F(\theta)\mathcal{C}$  y  $\mathcal{R} < \mathcal{U} + F(\theta)a_{23} + \mu_5(A_d)$ , entonces  $\lambda_1 > 0$  y  $\lambda_2 < 0$ . Por la Definición 2.2.11 el punto  $S_1$  es llamado hiperbólico y por la Definición (2.2.14) se clasifica como un punto silla inestable.
- Si  $\mathcal{B} < b_1 + F(\theta)\mathcal{C}$  y  $\mathcal{R} > \mathcal{U} + F(\theta)a_{23} + \mu_5(A_d)$ , entonces  $\lambda_1 < 0$  y  $\lambda_2 > 0$ . De aquí que, por la Definición 2.2.11, el punto  $S_1$  es hiperbólico y de la Definición (2.2.14) se tiene que  $S_1$  se clasifica como un punto silla inestable.

Se verificó que adimensionalmente las desigualdades anteriores coinciden en ambos lados, por lo cual los parámetros se consideran como escalares. ■

Del teorema anterior se obtiene el siguiente resultado:

**Corolario 4.1.2.** Sean  $b_1, a_{23}, \mu_5, \mathcal{B}, \mathcal{C}, \mathcal{R}, \mathcal{U} \in \mathbb{R}$  parámetros y matriz jacobiana  $J$ . El punto crítico del sistema (4.0.1) es no hiperbólico si y solo si  $\mathcal{B} = b_1 + F(\theta)\mathcal{C}$  ó  $\mathcal{R} = \mathcal{U} + F(\theta)a_{23} + \mu_5(A_d)$ .

**Teorema 4.1.3.** Si el punto crítico del sistema linealizado es localmente asintóticamente estable (inestable) entonces el punto crítico del sistema no lineal es asintóticamente estable (inestable).

*Demostración.* La demostración se tiene aplicando el Teorema 2.2.15. ■

### 4.1.2. Modelo matemático para un individuo saludable

A continuación se presentará el análisis del modelo (4.0.1) con  $R(u) = 0$ , es decir, si se tiene un individuo saludable. Lo cual se hace con el objetivo de observar como es la dinámica del modelo cuando una persona no tiene Alzheimer y la muerte de las neuronas se debe a otras causas como el consumo de alcohol, la falta de ejercicio o muerte natural. Notemos que en este caso no se tiene producción de proteína tau hiperfosforilada, así, el modelo (4.0.1) se convierte en

$$\begin{aligned}\frac{dN}{dt} &= a_1N - b_1N - a_{12}NA_i + e_1N, \\ \frac{dA_s}{dt} &= a_2A_s - \mu_1A_s - \mu_2A_s - \mu_3A_s + \mu_4A_s - \mu_5(A_d)A_s + e_2A_s, \\ \frac{dA_i}{dt} &= \mu_2A_s + \mu_5(A_d)A_s, \\ \frac{d\tau}{dt} &= \eta_{\tau_1}c_{\tau_0} - \eta_{\tau_1}\frac{\tau}{v} - \eta_1\frac{\tau}{v}, \\ \frac{dA_\beta}{dt} &= \eta_{\beta_1}c_{A_0} - \eta_{\beta_2}(M)\frac{A_\beta}{v} - \eta_4\frac{A_\beta}{v}.\end{aligned}\tag{4.1.1}$$

#### Puntos críticos y análisis de estabilidad

Ahora calculemos los puntos críticos del sistema (4.1.1), para después determinar su estabilidad. Igualando a cero las ecuaciones del modelo tenemos:

$$\begin{aligned}(a_1 - b_1 - a_{12}A_i + e_1)N &= 0, \\ (a_2 - \mu_1 - \mu_2 - \mu_3 + \mu_4 - \mu_5(A_d) + e_2)A_s &= 0, \\ (\mu_2 + \mu_5(A_d))A_s &= 0, \\ \eta_{\tau_1}c_{\tau_0} - \eta_{\tau_1}\frac{\tau}{v} - \eta_1\frac{\tau}{v} &= 0, \\ \eta_{\beta_1}c_{A_0} - \eta_{\beta_2}(M)\frac{A_\beta}{v} - \eta_4\frac{A_\beta}{v} &= 0.\end{aligned}$$

#### 4. Modelo matemático para Alzheimer en todo el cerebro

---

Al resolver tenemos que

$$N = 0, A_s = 0, \tau = \frac{v \eta_{\tau_1} c_{\tau_0}}{\eta_{\tau_1} + \eta_1}, A_\beta = \frac{v \eta_{\beta_1} c_{A_0}}{\eta_{\beta_2}(M) + \eta_4}.$$

Así, el punto crítico del modelo (4.1.1) es:

$$E_1 = \left( 0, 0, A_i, \frac{v \eta_{\tau_1} c_{\tau_0}}{\eta_{\tau_1} + \eta_1}, \frac{v \eta_{\beta_1} c_{A_0}}{\eta_{\beta_2}(M) + \eta_4} \right).$$

##### *Análisis de estabilidad local de los puntos críticos.*

Ahora analizaremos la estabilidad del punto crítico del modelo (4.1.1), para lo cual emplearemos la definición (2.2.9) de matriz jacobiana presentada en el Capítulo 2. La matriz jacobiana es:

$$J(N, A_s, A_i, \tau, A_\beta) = \begin{bmatrix} a_1 - b_1 - a_{12}A_i + e_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & a_2 - \mu_1 - \mu_2 - \mu_3 + \mu_4 - \mu_5(A_d) + e_2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \mu_2 + \mu_5(A_d) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\frac{\eta_{\tau_1} + \eta_1}{v} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{\eta_{\beta_2}(M) + \eta_4}{v} \end{bmatrix}.$$

El siguiente teorema nos muestra la clasificación del punto crítico  $E_1$ .

**Teorema 4.1.4.** *Dado el modelo (4.1.1). El punto crítico  $E_1$  se clasifica como no hiperbólico.*

*Demostración.* Al evaluar la matriz jacobiana en el punto  $E_1$  obtenemos la matriz  $J(E_1)$ . Dado que para conocer la estabilidad del punto crítico  $E_1$  es indispensable conocer cuales son los valores propios de la matriz jacobiana  $J(E_1)$ , de aquí tenemos que dichos valores propios son:

$$\lambda_1 = a_1 - b_1 + e_1, \quad \lambda_2 = a_2 - \mu_1 - \mu_2 - \mu_3 + \mu_4 - \mu_5(A_d) + e_2.$$

$$\lambda_3 = 0, \quad \lambda_4 = -\frac{\eta_{\tau_1} + \eta_1}{v} \quad y \quad \lambda_5 = -\frac{\eta_{\beta_2}(M) + \eta_4}{v}.$$

Así, por la Definición 2.2.12, el punto crítico  $E_1$  es no hiperbólico. ■

## 4.2. Modelo matemático con velocidades variables

En esta sección se analizará el caso en el que las velocidades de producción y degradación que dependen de las neuronas están dadas como funciones, en este caso, se proponen lineales dado que se desconoce como es la dinámica de estas velocidades y debido a que son sencillas de analizar.

A continuación, se muestran las ecuaciones de las proteínas tau y tau hiperfosforilada antes de considerar sus velocidades de producción como funciones lineales y como se re-escibe cada una de estas ecuaciones al considerar dichos cambios.

$$\boxed{\text{Ecuación anterior} \longrightarrow \text{Ecuación modificada}}$$

$$\begin{aligned} & \eta_{\tau_1}(N)c_{\tau_0}(N) - \eta_{\tau_1}(N)\frac{\tau}{v} - \eta_1(N)\frac{\tau}{v} - R(u)\eta_2(N)\frac{\tau_H}{v} \longrightarrow (a_3N + \dots \\ & \dots + b_3)c_{\tau_0}(N) - (a_3N + b_3)\frac{\tau}{v} - (a_4N + b_4)\frac{\tau}{v} - R(u)(a_5N + b_5)\frac{\tau_H}{v} \\ & R(u) \left[ \eta_{\tau_2}(N)c_{\tau_{H0}}(N) - \eta_{\tau_3}(N)\frac{\tau_H}{v}\alpha_1 - \eta_3(N)\frac{\tau_H}{v} + \eta_{\tau_4}(G)c_{\tau_{H0}}(G) - \eta_{\tau_5}(e)\frac{\tau_H}{v} \right] \longrightarrow \\ & R(u) \left[ (a_6N + b_6)c_{\tau_{H0}}(N) - (a_7N + b_7)\frac{\tau_H}{v}\alpha_1 - (a_8N + b_8)\frac{\tau_H}{v} + \eta_{\tau_4}(G)c_{\tau_{H0}}(G) - \dots \right. \\ & \left. \dots - \eta_{\tau_5}(e)\frac{\tau_H}{v} \right]. \end{aligned}$$

El modelo se analizará en dos subsecciones en donde se considerará el caso en el que  $R(u) = 0$  (individuo sin Alzheimer) y  $R(u) = 1$  (individuo con Alzheimer) en cada uno de estos casos se obtendrán los puntos críticos del modelo y su estabilidad.

### 4.2.1. Modelo matemático con presencia de Alzheimer

A continuación se presenta el análisis del modelo matemático con Alzheimer, es decir,  $R(u) = 1$ , primero se calcularán los puntos críticos del modelo y después se realizará el análisis de la estabilidad de cada uno de ellos empleando la definición de matriz jacobiana.

#### Puntos críticos y análisis de estabilidad

Igualando las ecuaciones de las neuronas, astrocitos saludables e inflamatorios con cero tenemos:

#### 4. Modelo matemático para Alzheimer en todo el cerebro

---

$$a_1N - b_1N - a_{12}NA_i - F(\theta) \left[ d_\tau \frac{c_{\tau_H}}{K_0 + c_{\tau_H}} + d_\beta \frac{c_{A_\beta}}{K_1 + c_{A_\beta}} \right] N + e_1N = 0,$$

$$a_2A_s - \mu_1A_s - \mu_2A_s - \mu_3A_s + \mu_4A_s - F(\theta)a_{23}A_s - \mu_5(A_d)A_s + e_2A_s = 0,$$

$$F(\theta)[a_{23}A_s - dA_i] + \mu_2A_s + \mu_5(A_d)A_s = 0.$$

Dado que las velocidades se consideraran como funciones en esta sección, las ecuaciones de las proteínas tau, tau hiperfosforilada y beta amiloide se modifican. Así, al igualarlas a cero se convierten en:

$$(a_3N + b_3)c_{\tau_0}(N) - (a_3N + b_3)\frac{\tau}{v} - (a_4N + b_4)\frac{\tau}{v} - (a_5N + b_5)\frac{\tau_H}{v} = 0,$$

$$(a_6N + b_6)c_{\tau_{H0}}(N) - (a_7N + b_7)\frac{\tau_H}{v}\alpha_1 - (a_8N + b_8)\frac{\tau_H}{v} + \eta_{\tau_4}(G)c_{\tau_{H0}}(G) - \eta_{\tau_5}(e)\frac{\tau_H}{v} = 0,$$

$$\eta_{\beta_1}c_{A_0} + \eta_{\beta_4}c_{A_1}(\theta) - \eta_{\beta_2}(M)\frac{A_\beta}{v} - \eta_{\beta_3}(M, \theta)\frac{A_\beta}{v} - \eta_4\frac{A_\beta}{v} - \eta_5\frac{A_\beta}{v}\alpha_2 - \eta_{\beta_5}(e)\frac{A_\beta}{v} = 0.$$

De aquí que

$$N = 0, A_s = 0, A_i = 0,$$

$$\tau^{**} = \frac{v(b_3b_8c_{\tau_0}(N) + b_3b_7\alpha_1c_{\tau_0}(N) - b_5b_6c_{\tau_{H0}}(N) - b_5c_{\tau_{H0}}(G)\eta_{\tau_4}(G) + b_3c_{\tau_0}(N)\eta_{\tau_5}(e))}{(b_3 + b_4)(b_8 + b_7\alpha_1 + \eta_{\tau_5}(e))},$$

$$\tau_H^{**} = \frac{v(b_6c_{\tau_{H0}}(N) + c_{\tau_{H0}}(G)\eta_{\tau_4}(G))}{b_8 + b_7\alpha_1 + \eta_{\tau_5}(e)}, A_\beta^{**} = \frac{v(c_{A_0}\eta_{\beta_1} + \eta_{\beta_4}c_{A_1}(\theta))}{\eta_4 + \alpha_2\eta_5 + \eta_{\beta_2}(M) + \eta_{\beta_3}(M, \theta) + \eta_{\beta_5}(e)}.$$

Así, el punto crítico es:

$$P_1 = (0, 0, 0, \tau^{**}, \tau_H^{**}, A_\beta^{**}).$$

#### Análisis de estabilidad local de los puntos críticos

A continuación, se realizará el análisis de estabilidad del punto crítico del modelo, empleando la Definición 2.2.9 de matriz jacobiana. En este caso la matriz jacobiana esta dada por:

## 4.2. Modelo matemático con velocidades variables

$$J(N, A_s, A_i, \tau, \tau_H, A_\beta) = \begin{bmatrix} \mathcal{B}_1 - (\mathcal{C}_1 + F(\theta)\mathcal{D}_1) & 0 & -a_{12}N & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \mathcal{G}_1 - (\mathcal{H}_1 + F(\theta)a_{23}) & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \mu_2 + \mu_5(A_d) + F(\theta)a_{23} & -dF(\theta) & 0 & 0 & 0 \\ a_3c_{\tau_0} - \mathcal{J}_1 & 0 & 0 & -\mathcal{L}_1 & -\mathcal{R}_1 & 0 \\ a_6c_{\tau_{H0}} - \mathcal{Q}_1 & 0 & 0 & 0 & -\mathcal{S}_1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\mathcal{U}_1 \end{bmatrix}.$$

donde

$$\mathcal{B}_1 = a_1 + e_1, \quad \mathcal{C}_1 = b_1 + a_{12}A_i, \quad \mathcal{D}_1 = d_\tau \frac{c_{\tau_H}}{K_0 + c_{\tau_H}} + d_\beta \frac{a_{A_\beta}}{K_1 + c_{A_\beta}}, \quad \mathcal{G}_1 = a_2 + \mu_4 + e_2,$$

$$\mathcal{H}_1 = \mu_1 + \mu_2 + \mu_3 + \mu_5(A_d), \quad \mathcal{J}_1 = \frac{\tau}{v}(a_3 + a_4) + \frac{\tau_H}{v}a_5, \quad \mathcal{L}_1 = \frac{a_3N + b_3 + a_4N + b_4}{v},$$

$$\mathcal{Q}_1 = \frac{\tau_H}{v}(a_7\alpha_1 + a_8), \quad \mathcal{R}_1 = \frac{a_5N + b_5}{v}, \quad \mathcal{S}_1 = \frac{(a_7N + b_7)\alpha_1 + a_8N + b_8 + \eta_{\tau_5}(e)}{v},$$

$$\mathcal{U}_1 = \frac{\eta_{\beta_2}(M) + \eta_4 + \eta_{\beta_3}(M, \theta) + \eta_{\beta_5}(e) + \eta_5\alpha_2}{v}.$$

Al evaluar el punto  $P_1$  en la matriz Jacobiana, se tiene que

$$J(P_1) = \begin{bmatrix} \mathcal{B}_1 - (b_1 + F(\theta)\mathcal{D}_1) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \mathcal{G}_1 - (\mathcal{H}_1 + F(\theta)a_{23}) & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \mu_2 + \mu_5(A_d) + F(\theta)a_{23} & -dF(\theta) & 0 & 0 & 0 \\ a_3c_{\tau_0} - \mathcal{J}_1^* & 0 & 0 & -\frac{b_3+b_4}{v} & -\frac{b_5}{v} & 0 \\ a_6c_{\tau_{H0}} - \mathcal{Q}_1^* & 0 & 0 & 0 & -\mathcal{W}_1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\mathcal{U}_1 \end{bmatrix}.$$

#### 4. Modelo matemático para Alzheimer en todo el cerebro

---

con

$$\mathcal{J}_1^* = \frac{\tau^{**}}{v}(a_3 + a_4) + \frac{\tau_H^{**}}{v}a_5, \quad \mathcal{Q}_1^* = \frac{\tau_H^{**}}{v}(a_7\alpha_1 + a_8), \quad \mathcal{W}_1 = \frac{b_7\alpha_1 + b_8 + \eta_{\tau_5}(e)}{v}.$$

Notemos que, para clasificar el tipo de estabilidad del punto crítico  $P_1$ , es necesario determinar el signo de los valores propios de la matriz jacobiana. Así, al calcular los valores propios de esta matriz obtenemos:

$$\lambda_1 = \mathcal{B}_1 - (b_1 + F(\theta)\mathcal{D}_1),$$

$$\lambda_2 = \mathcal{G}_1 - (\mathcal{H}_1 + F(\theta)a_{23}),$$

$$\lambda_3 = -dF(\theta), \quad \lambda_4 = -\frac{b_3 + b_4}{v}, \quad \lambda_5 = -\mathcal{W}_1, \quad \lambda_6 = -\mathcal{U}_1.$$

De los valores propios obtenidos, se puede observar que  $\lambda_3, \lambda_4, \lambda_5$  y  $\lambda_6$  son negativos, mientras que el signo de  $\lambda_1$  y  $\lambda_2$  puede variar, para lo cual se tienen los siguientes casos:

- Si  $\mathcal{B}_1 > b_1 + F(\theta)\mathcal{D}_1$  y  $\mathcal{G}_1 > \mathcal{H}_1 + F(\theta)a_{23}$ , entonces  $\lambda_1 > 0$  y  $\lambda_2 > 0$ .
- Si  $\mathcal{B}_1 < b_1 + F(\theta)\mathcal{D}_1$  y  $\mathcal{G}_1 > \mathcal{H}_1 + F(\theta)a_{23}$ , entonces  $\lambda_1 < 0$  y  $\lambda_2 > 0$ .
- Si  $\mathcal{B}_1 > b_1 + F(\theta)\mathcal{D}_1$  y  $\mathcal{G}_1 < \mathcal{H}_1 + F(\theta)a_{23}$ , entonces  $\lambda_1 > 0$  y  $\lambda_2 < 0$ .
- Si  $\mathcal{B}_1 < b_1 + F(\theta)\mathcal{D}_1$  y  $\mathcal{G}_1 < \mathcal{H}_1 + F(\theta)a_{23}$ , entonces  $\lambda_1 < 0$  y  $\lambda_2 < 0$ .

Como se mencionó anteriormente, los cambios de signo en los valores propios obtenidos indican cambios en la estabilidad del modelo, así, de los casos obtenidos para los valores propios  $\lambda_1, \lambda_2$  y dado que  $\lambda_3, \lambda_4, \lambda_5$  y  $\lambda_6$  son negativos se enuncia el siguiente resultado:

**Teorema 4.2.1.** *Sean  $b_1, a_{23}, \mathcal{B}_1, \mathcal{D}_1, \mathcal{G}_1, \mathcal{H}_1 \in \mathbb{R}$  parámetros y matriz jacobiana  $J$ . El punto crítico del sistema es*

- *Localmente asintóticamente estable si y solo si se tienen las siguientes restricciones:*
  - $\mathcal{B}_1 < b_1 + F(\theta)\mathcal{D}_1$  y
  - $\mathcal{G}_1 < \mathcal{H}_1 + F(\theta)a_{23}$ .
- *Inestable si y solo si se tiene cualquiera de las restricciones:*
  - $\mathcal{B}_1 > b_1 + F(\theta)\mathcal{D}_1$  y  $\mathcal{G}_1 > \mathcal{H}_1 + F(\theta)a_{23}$ .
  - $\mathcal{B}_1 < b_1 + F(\theta)\mathcal{D}_1$  y  $\mathcal{G}_1 > \mathcal{H}_1 + F(\theta)a_{23}$ .
  - $\mathcal{B}_1 > b_1 + F(\theta)\mathcal{D}_1$  y  $\mathcal{G}_1 < \mathcal{H}_1 + F(\theta)a_{23}$ .

### 4.2.2. Modelo matemático sin presencia de Alzheimer

A continuación, se presenta el modelo matemático en el cual se tiene un individuo sin Alzheimer ( $R(u) = 0$ ), además se consideraran las velocidades de producción y degradación de proteínas como funciones lineales.

$$\begin{aligned}
 \frac{dN}{dt} &= a_1N - b_1N - a_{12}NA_i + e_1N, \\
 \frac{dA_s}{dt} &= a_2A_s - \mu_1A_s - \mu_2A_s - \mu_3A_s + \mu_4A_s - \mu_5(A_d)A_s + e_2A_s, \\
 \frac{dA_i}{dt} &= \mu_2A_s + \mu_5(A_d)A_s, \\
 \frac{d\tau}{dt} &= (a_3N + b_3)c_{\tau_0}(N) - (a_3N + b_3)\frac{\tau}{v} - (a_4N + b_4)\frac{\tau}{v}, \\
 \frac{dA_\beta}{dt} &= \eta_{\beta_1}c_{A_0} - \eta_{\beta_2}(M)\frac{A_\beta}{v} - \eta_4\frac{A_\beta}{v}.
 \end{aligned} \tag{4.2.1}$$

#### Puntos críticos y análisis de estabilidad

Igualando las ecuaciones del sistema (4.2.1) con cero, obtenemos que el punto crítico es:

$$Q_1 = \left( 0, 0, A_i, \frac{v b_3 c_{\tau_0}(N)}{b_3 + b_4}, \frac{v c_{A_0} \eta_{\beta_1}}{\eta_4 + \eta_{\beta_2}(M)} \right).$$

Para realizar el análisis de estabilidad del sistema (4.2.1), es necesario emplear la Definición 2.2.9 de matriz jacobiana. La matriz jacobiana es:

$$J(N, A_s, A_i, \tau, A_\beta) = \begin{bmatrix} a_1 - b_1 - a_{12}A_i + e_1 & 0 & -a_{12}N & 0 & 0 \\ 0 & \mathcal{G}_1 - \mathcal{H}_1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \mu_2 + \mu_5(A_d) & 0 & 0 & 0 \\ a_3c_{\tau_0} - (a_3 + a_4)\frac{\tau}{v} & 0 & 0 & 0 & -\mathcal{L}_1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{\eta_{\beta_2}(M) + \eta_4}{v} \end{bmatrix}.$$

#### 4. Modelo matemático para Alzheimer en todo el cerebro

---

A continuación, se muestra el siguiente resultado, el cual nos indica la clasificación del punto crítico  $Q_1$ .

**Teorema 4.2.2.** *El punto crítico  $Q_1$  se clasifica como no hiperbólico.*

*Demostración.* Al evaluar la matriz jacobiana en  $Q_1$  y calcular los valores propios de dicha matriz, se obtuvo:

$$\lambda_1 = a_1 + e_1 - (b_1 + a_{12}A_i), \quad \lambda_2 = \mathcal{G}_1 - \mathcal{H}_1, \quad \lambda_3 = 0, \quad \lambda_4 = -\mathcal{L}_1, \quad \lambda_5 = -\frac{\eta_{\beta_2}(M) + \eta_4}{v}.$$

De la Definición 2.2.12, se tiene que el punto  $Q_1$  es un punto crítico no hiperbólico. ■



## Capítulo 5

---

### Solución numérica de los modelos

---

En la literatura hemos encontrado que por cuestiones éticas los médicos especialistas en psiquiatría no suelen decir el tiempo aproximado de vida de un individuo que padece Alzheimer. Así, nuestro objetivo es brindar un valor aproximado de la esperanza de vida de una persona con Alzheimer mediante simulaciones de los modelos matemáticos propuestos en los capítulos anteriores.

En el modelo (3.1.1) planteado en el capítulo 3 se puede observar que se incluyen los parámetros:  $d_\tau$ ,  $d_\beta$  (tasa de muerte de las neuronas debido a las proteínas tau y beta amiloide) y  $\alpha$ ,  $\gamma$  (efectividad del tratamiento interno y externo). Es importante notar que estos parámetros son responsables del comportamiento del modelo, pues al variar los valores de estos, el comportamiento del modelo cambia. Además de que en el modelo (3.1.1) solo se está considerando la región del hipocampo.

Por otro lado, en el modelo (4.0.1) los parámetros que influyen en su comportamiento son:  $a_{12}$  (afectación de los astrocitos inflamatorios a las neuronas),  $e_1$  (ejercicio),  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  (efectividad del tratamiento interno y externo). En este modelo se considera como región de estudio todo el cerebro.

Debido a que no se dispuso de datos reales para contrastar con la realidad, se proponen escenarios sintéticos.

#### 5.1. Escenarios sintéticos del Alzheimer en el hipocampo

En la realidad, un modelo de ecuaciones diferenciales ordinarias es más complejo y depende de más ecuaciones, pero para propósitos prácticos en esta tesis se consideran solo tres ecuaciones las cuales modelan el comportamiento de las neuronas en un individuo que padece Alzheimer. En esta sección se presentan simulaciones del modelo (3.1.1) bajo

## 5.1. Escenarios sintéticos del Alzheimer en el hipocampo

ciertas condiciones sobre los parámetros.

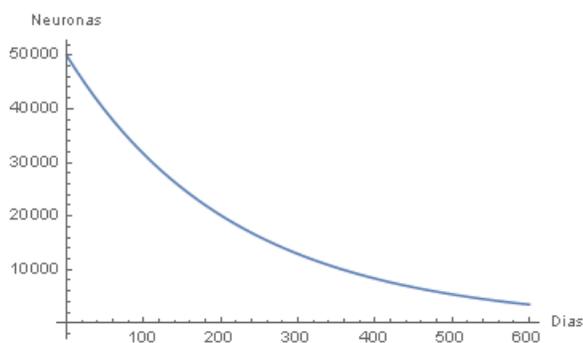
Notemos que las tres etapas que se presentan en cada uno de los escenarios de esta sección se resolvieron numéricamente utilizando el comando `NDSolve` del software Mathematica. La condición de paro que se utilizó para pasar de una etapa a otra en cada uno de los escenarios fue el observar tres o más valores consecutivos que no muestren grandes cambios en la solución numérica.

Consideremos el conjunto de parámetros:

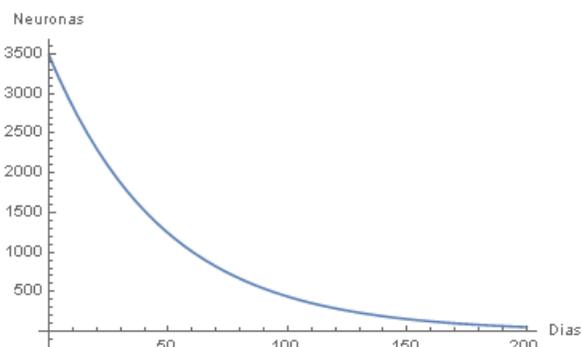
Para la etapa inicial:  $d_\tau = 0.25$ ,  $d_\beta = 0.05$ ,  $K_0 = 250$ ,  $K_1 = 300$ ,  $\alpha = 0.6$ ,  $\gamma = 0.7$ .

Para la etapa intermedia:  $d_\tau = 0.26$ ,  $d_\beta = 0.05$ ,  $K_0 = 350$ ,  $K_1 = 300$ ,  $\alpha = 0.6$ ,  $\gamma = 0.6$ .

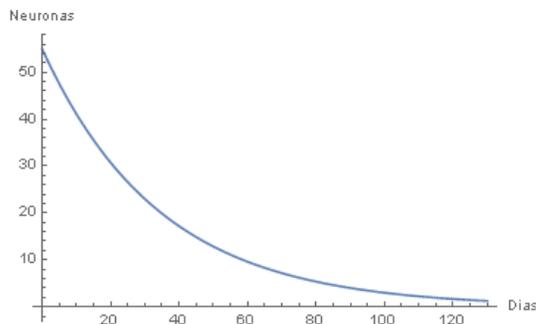
Para la etapa severa:  $d_\tau = 0.27$ ,  $d_\beta = 0.05$ ,  $K_0 = 650$ ,  $K_1 = 300$ ,  $\alpha = 0.6$ ,  $\gamma = 0.6$ .



(a) Etapa inicial.



(b) Etapa intermedia.



(c) Etapa severa.

Figura 5.1: Disminución de neuronas en una persona que cursa las tres etapas con efectividad de tratamiento alta.

En el escenario de la Figura 5.1a se consideró como condición inicial  $N(0) = 50000$  neuronas. Debido a que el individuo solo sufre afectación de la proteína tau, además de que se encuentra en la Etapa Inicial se considera que la tasa de muerte  $d_\tau = 0.25$ . Con los valores propuestos en los parámetros se obtuvo que un individuo con Alzheimer tarda 600

## 5. Solución numérica de los modelos

días en pasar a la Etapa Intermedia. En la Figura 5.1b se observa que al pasar a la Etapa Intermedia y, al aumentar el valor de  $d_\tau$ , la cantidad de días disminuye, para pasar a la Severa que es de 200. Finalmente, en el escenario de la Figura 5.1c se tiene que el individuo solo tiene 130 días para que la cantidad de neuronas que tiene en el hipocampo esté cercana a cero. Por lo tanto, en este escenario se tiene que un individuo con Alzheimer y, con la condición inicial dada, tiene una expectativa de vida de aproximadamente 930 días o, equivalentemente, 2.5 años.

Consideremos el conjunto de parámetros:

Para la etapa inicial:  $d_\tau = 0.20$ ,  $d_\beta = 0.22$ ,  $K_0 = 550$ ,  $K_1 = 800$ ,  $\alpha = 0.3$ ,  $\gamma = 0.2$ .

Para la etapa intermedia:  $d_\tau = 0.21$ ,  $d_\beta = 0.23$ ,  $K_0 = 750$ ,  $K_1 = 1150$ ,  $\alpha = 0.3$ ,  $\gamma = 0.2$ .

Para la etapa severa:  $d_\tau = 0.24$ ,  $d_\beta = 0.25$ ,  $K_0 = 1100$ ,  $K_1 = 1550$ ,  $\alpha = 0.3$ ,  $\gamma = 0.2$ .

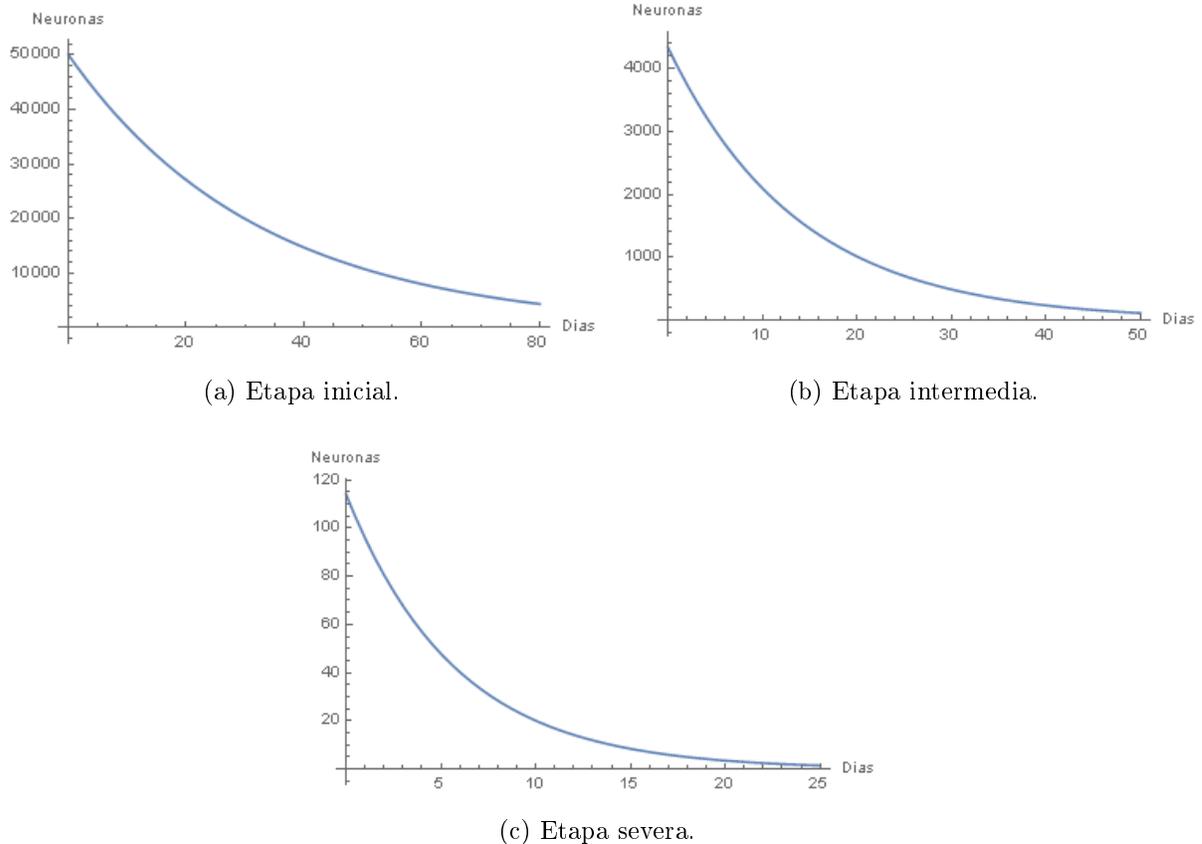


Figura 5.2: Disminución de neuronas en una persona que cursa las tres etapas con una efectividad de tratamiento baja.

En el escenario de la Figura 5.2 se considera que se tiene un individuo que sufre afectación debido a las proteínas beta amiloide y tau. En la Figura 5.2a se puede observar que al tomar  $N(0) = 50000$  neuronas como condición inicial y los valores antes mencionados

## 5.1. Escenarios sintéticos del Alzheimer en el hipocampo

para la Etapa inicial, un individuo tarda aproximadamente 90 días para pasar a la Etapa intermedia. Dado que se tiene afectación de las dos proteínas, se considera que los valores de las tasas de muerte debido a las proteínas beta amiloide y tau,  $d_\beta$  y  $d_\tau$ , respectivamente, aumentan al pasar a la siguiente etapa. Así, en la Figura 5.2b se observa que para que un individuo pase a la etapa severa se tienen aproximadamente 50 días. Finalmente, en la Figura 5.2c se muestra que para que la cantidad de neuronas restantes en el hipocampo esté cercano a cero solo deben de pasar 25 días. Por lo tanto, en este escenario se muestra que dada la condición inicial, la afectación de las dos proteínas implicadas en el Alzheimer y debido a la no efectividad de los fármacos, el individuo tiene una expectativa de vida de aproximadamente 165 días.

Consideremos el conjunto de parámetros:

Para la etapa inicial:  $d_\tau = 0.05$ ,  $d_\beta = 0.06$ ,  $K_0 = 550$ ,  $K_1 = 800$ ,  $\alpha = 0.4$ ,  $\gamma = 0.2$ .

Para la etapa intermedia:  $d_\tau = 0.08$ ,  $d_\beta = 0.09$ ,  $K_0 = 750$ ,  $K_1 = 1150$ ,  $\alpha = 0.4$ ,  $\gamma = 0.2$ .

Para la etapa severa:  $d_\tau = 0.1$ ,  $d_\beta = 0.12$ ,  $K_0 = 1100$ ,  $K_1 = 1550$ ,  $\alpha = 0.4$ ,  $\gamma = 0.2$ .

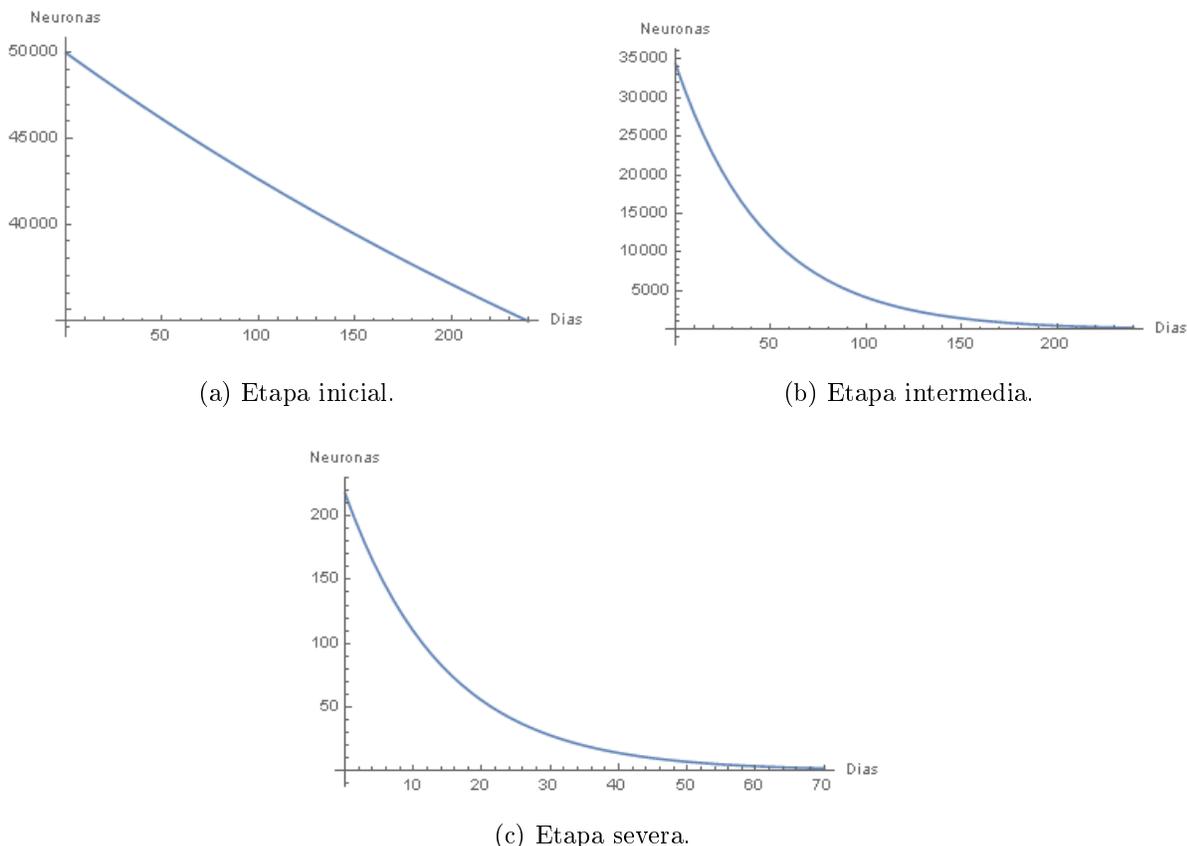


Figura 5.3: Disminución de neuronas en una persona que cursa las 3 etapas.

En el escenario de la Figura 5.3 se considera que se tiene un individuo que tiene afectación por las proteínas beta amiloide y tau, además de que la efectividad de los fármacos es

## 5. Solución numérica de los modelos

baja. En la Figura 5.3a se observa que un individuo con Alzheimer que se encuentra en la primera etapa y tiene un tratamiento con efectividad baja tarda 240 días para pasar a la etapa intermedia. Como se tiene afectación por las dos proteínas, se considera que las tasas de afectación  $d_\tau$  y  $d_\beta$  aumentan al pasar de una etapa a otra, así en la Figura 5.3b se observa que un individuo con Alzheimer tarda 240 días en pasar a la etapa severa. Finalmente, en la Figura 5.3c se puede observar que cuando una persona con Alzheimer se encuentra en la etapa severa solo tiene una expectativa de vida de 70 días. Por lo tanto, en este escenario con las condiciones y parámetros dados, se tiene un individuo con Alzheimer con una expectativa de vida de 550 días.

### 5.2. Escenarios sintéticos del Alzheimer en todo el cerebro

En esta sección se presentarán simulaciones del modelo (4.0.1), en donde se consideraran algunos de los cambios que se muestran en la Tabla 5.2.1. Primero comenzaremos con los escenarios en los que se tendrá individuos saludables, es decir,  $R(u) = 0$ .

Parámetro \ Condiciones	$e_1 = 0$	$e_1 \neq 0$	$a_{12} = 0$	$a_{12} \neq 0$	Comportamiento $N(t)$
$a_1 = b_1$	✓		✓		Constante
		✓	✓		Aumenta
	✓			✓	Disminuye
		✓		✓	Disminuye
$a_1 < b_1$		✓	✓		Aumenta
	✓		✓		Disminuye
		✓		✓	Disminuye
	✓			✓	Disminuye

Tabla 5.2.1: Escenarios del modelo (4.0.1) para individuos saludables.

Se relizaron cada una de las simulaciones de los escenarios presentados en la Tabla 5.2.1, pero solo se presentarán los escenarios más representativos del modelo. Es importante mencionar que los escenarios de esta sección fueron realizados en Python.

Consideremos los parámetros:  $a_1 = b_1 = 3.5 \times 10^{-3}$ ,  $e_1 = 0$ ,  $a_{12} = 1 \times 10^{-14}$ ,  $v = 0.270$ ,  $a_2 = 4.5 \times 10^{-3}$ ,  $\mu_1 = 2.5 \times 10^{-3}$ ,  $\mu_2 = 2 \times 10^{-5}$ ,  $\mu_3 = 2.4 \times 10^{-3}$ ,  $\mu_4 = 3 \times 10^{-4}$ ,  $\mu_5 = 3 \times 10^{-3}$ ,  $e_2 = 7.5 \times 10^{-3}$ ,  $\eta_{\tau_1} = 0.45$ ,  $c_{\tau_0} = 130$ ,  $\eta_1 = 2 \times 10^{-2}$ ,  $\eta_{\beta_1} = 0.16$ ,  $c_{A_0} = 500$ ,  $\eta_{\beta_2} = 0.18$ ,  $\eta_4 = 0.23$ . Con valores iniciales  $N(0) = 50000000000$ ,  $A_s(0) = 50000000000$ ,  $A_i(0) = 0$ ,  $\tau(0) = 35.1$  y  $A_\beta(0) = 148.5$ .

## 5.2. Escenarios sintéticos del Alzheimer en todo el cerebro

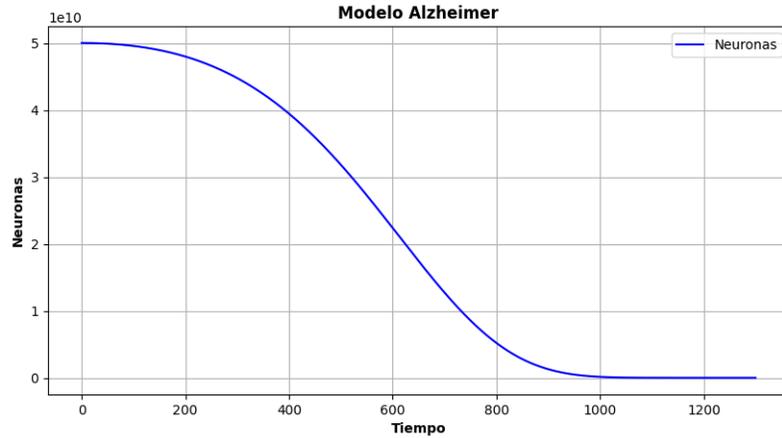


Figura 5.4: Comportamiento de  $N(t)$ .

En el escenario de la Figura 5.4 se tiene el caso en el que un individuo que no tiene Alzheimer no realiza ningún tipo de ejercicio, las tasas de nacimiento y muerte natural de neuronas son las mismas, pero se tiene afectación por parte de los astrocitos inflamatorios. Recordemos que los astrocitos se vuelven inflamatorios debido a la ingesta frecuente de sustancias como el alcohol. Además se puede observar que la disminución en la cantidad de neuronas es lenta, esto ocurre aunque no se tenga Alzheimer, debido a que la afectación de los astrocitos inflamatorios a las neuronas es muy pequeña.

Para el siguiente escenario consideremos los valores de los parámetros:  $a_1 = b_1 = 5.5 \times 10^{-3}$ ,  $e_1 = 5 \times 10^{-5}$ ,  $a_{12} = 0$ ,  $v = 0.270$ ,  $a_2 = 4.5 \times 10^{-3}$ ,  $\mu_1 = 2.5 \times 10^{-3}$ ,  $\mu_2 = 2 \times 10^{-5}$ ,  $\mu_3 = 2.4 \times 10^{-3}$ ,  $\mu_4 = 3 \times 10^{-4}$ ,  $\mu_5 = 3 \times 10^{-3}$ ,  $e_2 = 7.5 \times 10^{-4}$ ,  $\eta_{\tau_1} = 0.45$ ,  $c_{\tau_0} = 130$ ,  $\eta_1 = 2 \times 10^{-2}$ ,  $\eta_{\beta_1} = 0.16$ ,  $c_{A_0} = 500$ ,  $\eta_{\beta_2} = 0.18$ ,  $\eta_4 = 0.23$  y los valores iniciales  $N(0) = 50000000000$ ,  $A_s(0) = 50000000000$ ,  $A_i(0) = 0$ ,  $\tau(0) = 35.1$  y  $A_\beta(0) = 148.5$ .

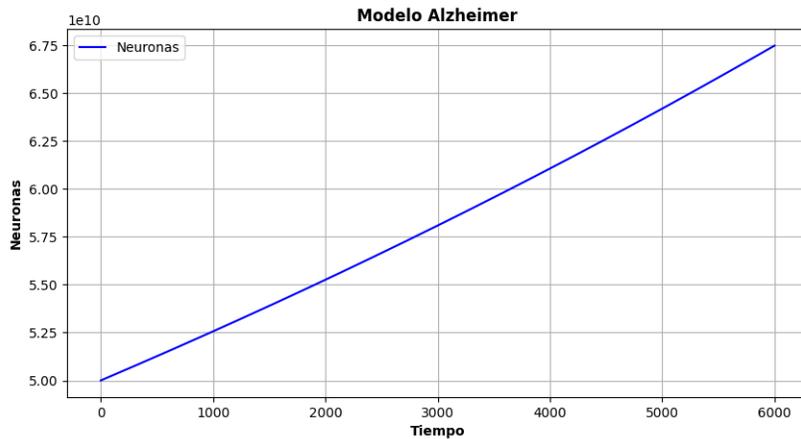


Figura 5.5: Comportamiento de  $N(t)$ .

## 5. Solución numérica de los modelos

En el escenario de la Figura 5.5 se puede observar que cuando un individuo que no padece Alzheimer realiza ejercicio, no consume sustancias como el alcohol y la tasa de nacimiento y muerte natural de neuronas coincide, entonces el número de neuronas tiende a crecer, lo cual sí ocurre en la realidad, solo que esta cantidad tendería hasta 85 mil millones, ya que es la cantidad de neuronas que se encuentran en todo el cerebro.

A continuación, se presentarán simulaciones en las cuales se considera que un individuo padece Alzheimer, es decir  $R(u) = 1$ , además, en algunos de estos escenarios se considera que se tienen individuos con una detección tardía. Al hablar de detección tardía nos referimos a que en el momento en el que individuo se da cuenta que tiene Alzheimer ya se encuentra en la etapa intermedia o severa. Mientras que los individuos con detección temprana son los que atraviesan por las tres etapas del Alzheimer.

En la Tabla 5.2.2 se muestran los diferentes tipos de escenarios que se pueden tener para un individuo que padece Alzheimer.

Detección Temprana							
Parámetro \ Fase	$e_1 = 0$	$e_1 \neq 0$	$\alpha_1 = 0$	$\alpha_1 \neq 0$	$\alpha_2 = 0$	$\alpha_2 \neq 0$	Comportamiento $N(t)$
Inicial	✓			✓		✓	Disminuye
		✓		✓	✓		Aumenta-Disminuye
		✓	✓			✓	Aumenta-Disminuye
Intermedia	✓		✓			✓	Aumenta
		✓		✓	✓		Aumenta
	✓		✓			✓	Disminuye
Severa		✓	✓		✓		Disminuye
	✓			✓	✓		Disminuye
		✓		✓		✓	Disminuye lento
Detección Tardía							
Parámetro \ Fase	$e_1 = 0$	$e_1 \neq 0$	$\alpha_1 = 0$	$\alpha_1 \neq 0$	$\alpha_2 = 0$	$\alpha_2 \neq 0$	Comportamiento $N(t)$
Intermedia	✓		✓		✓		Disminuye
		✓		✓		✓	Aumenta
		✓		✓	✓		Aumenta
Severa	✓			✓		✓	Disminuye
	✓		✓			✓	Disminuye
		✓	✓		✓		Disminuye

Tabla 5.2.2: Escenarios del modelo (4.0.1) para individuos que padecen Alzheimer con detección temprana y tardía.

## 5.2. Escenarios sintéticos del Alzheimer en todo el cerebro

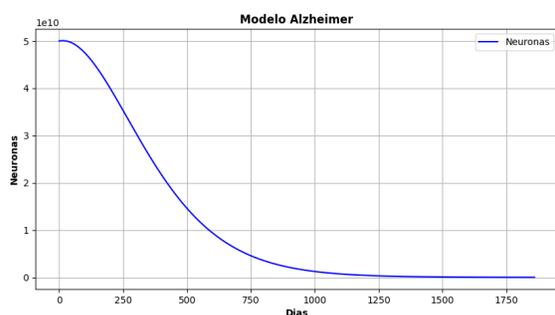
A continuación presentaremos los escenarios más representativos mencionados en la tabla anterior.

Consideremos el conjunto de parámetros:

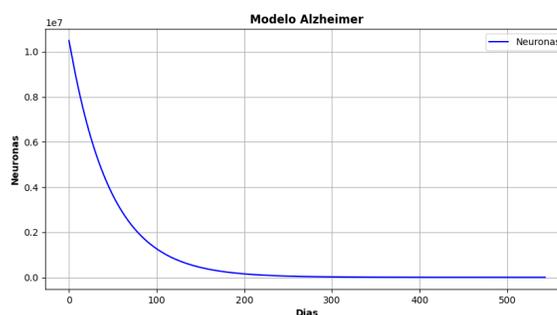
Para la etapa inicial:  $a_1 = 3.5 \times 10^{-4}$ ,  $b_1 = 2.5 \times 10^{-4}$ ,  $a_{12} = 1 \times 10^{-13}$ ,  $d_\tau = 5 \times 10^{-4}$ ,  $d_\beta = 1 \times 10^{-4}$ ,  $\alpha_1 = 5 \times 10^{-2}$ ,  $\alpha_2 = 0.1$

Para la etapa intermedia:  $a_{12} = 1 \times 10^{-13}$ ,  $d_\tau = 3 \times 10^{-2}$ ,  $d_\beta = 2 \times 10^{-2}$ ,  $e_1 = 2 \times 10^{-4}$ ,  $\alpha_1 = 5 \times 10^{-2}$ ,  $\alpha_2 = 0.1$

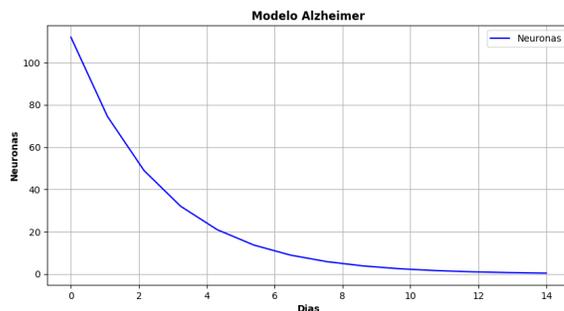
Para la etapa severa:  $a_{12} = 1 \times 10^{-13}$ ,  $d_\tau = 0.4$ ,  $d_\beta = 2 \times 10^{-2}$ ,  $e_1 = 2 \times 10^{-4}$ ,  $\alpha_1 = 5 \times 10^{-2}$ ,  $\alpha_2 = 0.1$



(a) Etapa inicial.



(b) Etapa intermedia.



(c) Etapa severa.

Figura 5.6: Disminución de neuronas en una persona con Alzheimer.

En el escenario de la Figura 5.6 se tiene un individuo que padece Alzheimer, es decir,  $R(u) = 1$ . En la Figura 5.6a se puede observar que al considerar como condición inicial  $N(0) = 50,000,000,000$  neuronas y al tener una tasa de muerte por la afectación de las proteínas tau y beta amiloide como se indican  $d_\tau = 0.0005$ ,  $d_\beta = 0.0001$ , el individuo tiene una esperanza de vida de 1,860 días. Al pasar a la etapa intermedia en la Figura 5.6b se consideró como condición inicial  $N(0) = 10,491,000$  neuronas y se pudo observar que esta etapa fue más rápida que la anterior ya que pasaron 543 días para que el individuo pasara a la etapa severa que se puede observar en la Figura 5.6c, notemos que esta etapa es la

## 5. Solución numérica de los modelos

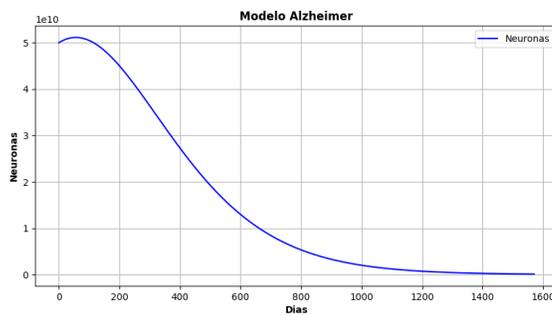
más rápida de todas y la última de las etapas que se cursa en el Alzheimer. En la Figura 5.6c se puede observar que al pasar 14 días con los valores de los parámetros dados en esta etapa se llega a tener 0 neuronas.

Consideremos los siguientes valores de los parámetros:

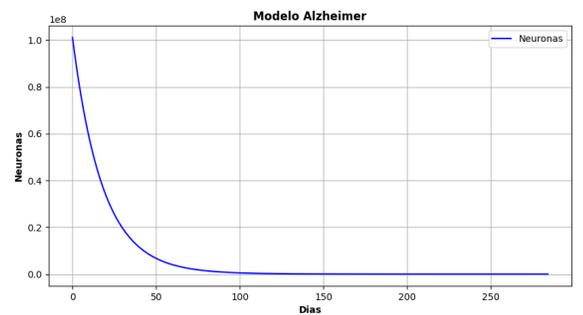
Para la etapa inicial:  $a_1 = 3.5 \times 10^{-4}$ ,  $b_1 = 2.5 \times 10^{-4}$ ,  $d_\tau = 5 \times 10^{-4}$ ,  $d_\beta = 1 \times 10^{-4}$ ,  $e_1 = 8 \times 10^{-4}$ ,  $\alpha_1 = 0.6$ ,  $\alpha_2 = 0.7$

Para la etapa intermedia:  $a_1 = 3.5 \times 10^{-4}$ ,  $b_1 = 2.5 \times 10^{-4}$ ,  $d_\tau = 5 \times 10^{-3}$ ,  $d_\beta = 1 \times 10^{-3}$ ,  $e_1 = 8 \times 10^{-3}$ ,  $\alpha_1 = 0.6$ ,  $\alpha_2 = 0.7$

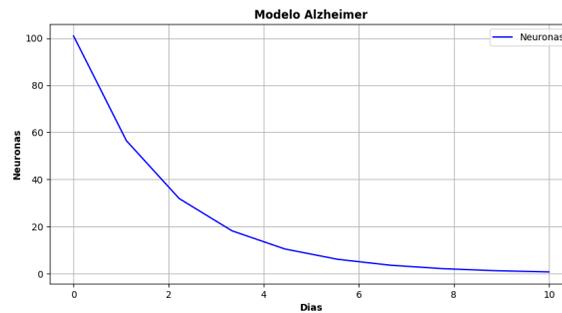
Para la etapa severa:  $a_1 = 3.5 \times 10^{-4}$ ,  $b_1 = 2.5 \times 10^{-4}$ ,  $d_\tau = 5 \times 10^{-2}$ ,  $d_\beta = 1 \times 10^{-2}$ ,  $e_1 = 8 \times 10^{-3}$ ,  $\alpha_1 = 0.6$ ,  $\alpha_2 = 0.7$



(a) Etapa inicial.



(b) Etapa intermedia.



(c) Etapa severa.

Figura 5.7: Disminución de neuronas en una persona con Alzheimer.

En la Figura 5.7 se presenta el escenario en el que se tiene un individuo que padece Alzheimer que tiene como condición inicial  $N(0) = 50,000,000,000$  neuronas y la tasa de nacimiento de neuronas es mayor que la tasa de muerte natural. En la Figura 5.7a se tiene un individuo que se encuentra en la etapa inicial y dado que la efectividad de los tratamientos es grande, tiene una mayor expectativa de vida, en este caso se tiene que después de 1,570 días, el individuo pasa a la etapa intermedia. Por otro lado, en la Figura 5.7b se consideró como condición inicial 101,085,521 neuronas las cuales disminuyen hasta 100 en

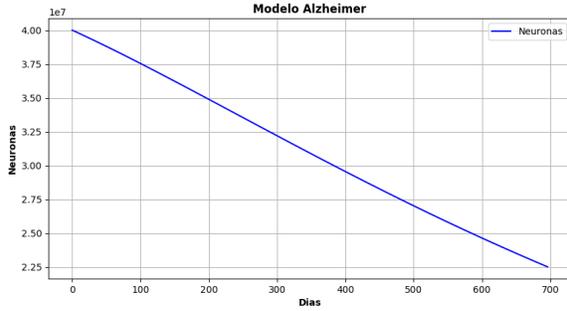
## 5.2. Escenarios sintéticos del Alzheimer en todo el cerebro

284 días, lo cual ocurre debido a que las tasas de afectación  $d_\tau$  y  $d_\beta$  toman valores más grandes en comparación con la etapa anterior. Y finalmente en la Figura 5.7c se tiene que el individuo ya se encuentra en la etapa severa, la cual es la última de las etapas, en este caso, con los valores de los parámetros se tiene que solo deben de pasar 10 días para que el individuo no tenga ninguna neurona. Por lo tanto en este escenario se tiene que la expectativa de vida de un individuo con Alzheimer que pasa por las 3 etapas es de 1,864 días.

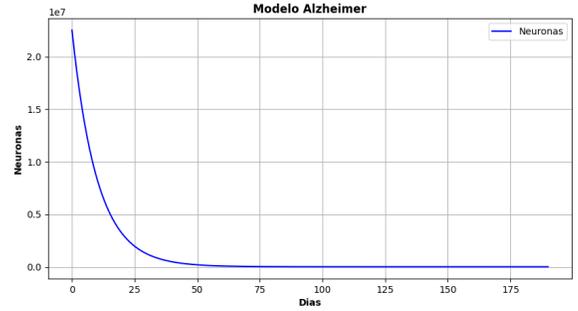
Consideremos los parámetros:

Para la etapa intermedia:  $a_1 = 3.5 \times 10^{-4}$ ,  $b_1 = 2.5 \times 10^{-4}$ ,  $d_\tau = 5 \times 10^{-4}$ ,  $d_\beta = 1 \times 10^{-4}$ ,  $e_1 = 2 \times 10^{-4}$ ,  $\alpha_1 = 5 \times 10^{-2}$ ,  $\alpha_2 = 0.1$ .

Para la etapa severa:  $a_1 = 3.5 \times 10^{-4}$ ,  $b_1 = 2.5 \times 10^{-4}$ ,  $d_\tau = 5 \times 10^{-4}$ ,  $d_\beta = 1 \times 10^{-4}$ ,  $e_1 = 2 \times 10^{-5}$ ,  $\alpha_1 = 5 \times 10^{-2}$ ,  $\alpha_2 = 0.1$ .



(a) Etapa intermedia.



(b) Etapa severa.

Figura 5.8: Disminución de neuronas en una persona con Alzheimer.

En el escenario de la Figura 5.8 se tiene un individuo que padece Alzheimer pero que tiene una detección tardía, por lo cual, se considerará que cuando se detecta ya se encuentra en la etapa intermedia. Además, se considerará que la efectividad de los tratamientos es baja. Así, en la Figura 5.8a se consideró como condición inicial  $N(0) = 40,000,000$  neuronas, se observó que la cantidad de neuronas disminuye poco debido a que las tasas de afectación de las proteínas son bajas, por lo cual después de 696 días el individuo pasa a la etapa severa. Por otro lado, en la Figura 5.8b se consideró como condición inicial la cantidad de 22,524,895 neuronas y se observó que en tan solo 190 días esta cantidad disminuye hasta 2 neuronas.

Nótese que en los escenarios presentados anteriormente en esta sección se consideró que las velocidades de producción y degradación de las proteínas tau y tau hiperfosforilada son constantes. A continuación presentaremos algunos escenarios del modelo en donde se considerará que dichas velocidades están dadas como una función lineal.

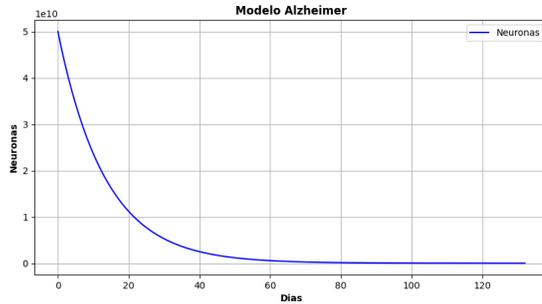
Consideremos los parámetros:

## 5. Solución numérica de los modelos

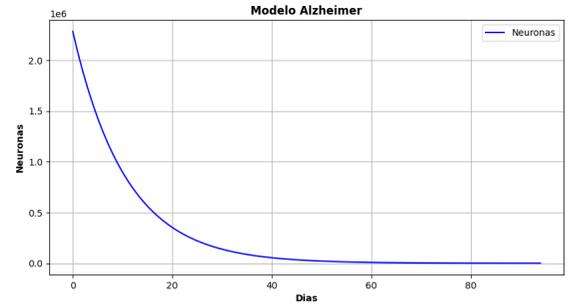
Para la etapa inicial:  $a_1 = 3.5 \times 10^{-4}$ ,  $b_1 = 5.4 \times 10^{-2}$ ,  $d_\tau = 0.3$ ,  $d_\beta = 0.1$ ,  $e_1 = 2 \times 10^{-4}$ ,  $\alpha_1 = 0.5$ ,  $\alpha_2 = 0.6$

Para la etapa intermedia:  $a_1 = 3.5 \times 10^{-4}$ ,  $b_1 = 5.4 \times 10^{-2}$ ,  $d_\tau = 0.4$ ,  $d_\beta = 0.1$ ,  $e_1 = 2 \times 10^{-4}$ ,  $\alpha_1 = 0.5$ ,  $\alpha_2 = 0.6$ .

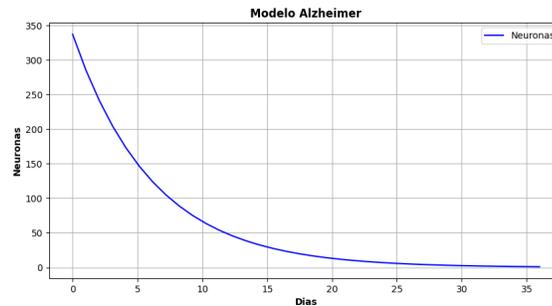
Para la etapa severa:  $a_1 = 3.5 \times 10^{-4}$ ,  $b_1 = 5.4 \times 10^{-2}$ ,  $d_\tau = 0.5$ ,  $d_\beta = 0.2$ ,  $e_1 = 2 \times 10^{-4}$ ,  $\alpha_1 = 0.5$ ,  $\alpha_2 = 0.6$



(a) Etapa inicial.



(b) Etapa intermedia.



(c) Etapa severa.

Figura 5.9: Disminución de neuronas en una persona con Alzheimer.

En el escenario de la Figura 5.9 se tiene un individuo que padece Alzheimer con una detección temprana que tiene como condición inicial  $N(0) = 50,000,000,000$  neuronas. Además se considerará que la efectividad de los tratamientos es alta. En la Figura 5.9a se tiene un individuo que se encuentra en la etapa inicial tiene una expectativa de vida de 132 días esto debido a que la tasa de muerte de neuronas es más alta que la tasa de nacimiento. Por otro lado, en la Figura 5.9b se consideró como condición inicial  $N(0) = 1,056,453$  neuronas, se observó que la cantidad de neuronas disminuye muy rápido debido a que las velocidades de producción y degradación de proteínas son funciones crecientes, por lo cual después de 94 días el individuo pasa a la etapa severa. Finalmente, en la Figura 5.9c se observó que al pasar 36 días el individuo llega a tener cero neuronas. Por lo tanto, en este escenario, la expectativa de vida del individuo que cursa las tres etapas es de 262 días.

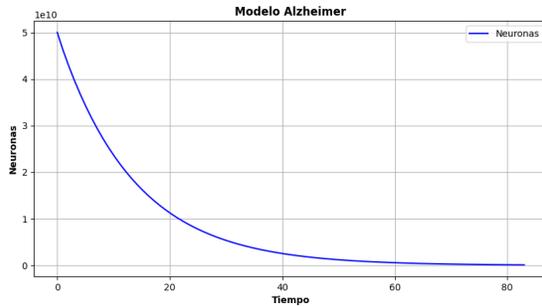
## 5.2. Escenarios sintéticos del Alzheimer en todo el cerebro

Consideremos los parámetros:

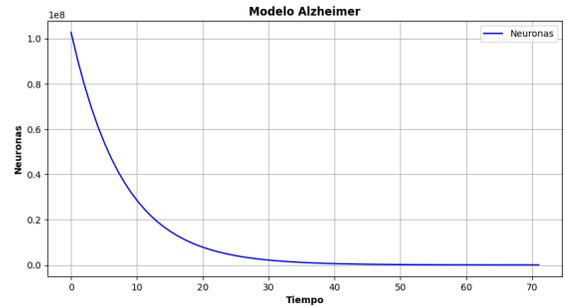
Para la etapa inicial:  $a_1 = 3.5 \times 10^{-3}$ ,  $b_1 = 5.4 \times 10^{-2}$ ,  $d_\tau = 0.3$ ,  $d_\beta = 0.1$ ,  $e_1 = 2 \times 10^{-4}$ ,  $\alpha_1 = 0.1$ ,  $\alpha_2 = 0.3$

Para la etapa intermedia:  $a_1 = 3.5 \times 10^{-3}$ ,  $b_1 = 5.4 \times 10^{-2}$ ,  $d_\tau = 0.4$ ,  $d_\beta = 0.2$ ,  $e_1 = 2 \times 10^{-4}$ ,  $\alpha_1 = 0.1$ ,  $\alpha_2 = 0.3$ .

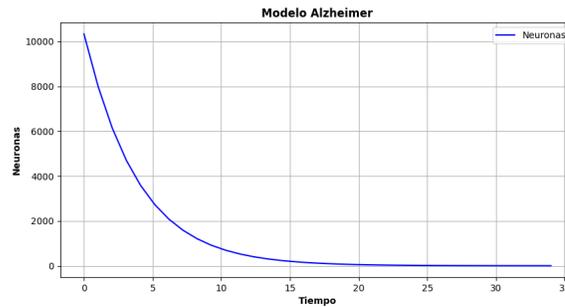
Para la etapa severa:  $a_1 = 3.5 \times 10^{-3}$ ,  $b_1 = 5.4 \times 10^{-2}$ ,  $d_\tau = 0.5$ ,  $d_\beta = 0.3$ ,  $e_1 = 2 \times 10^{-4}$ ,  $\alpha_1 = 0.1$ ,  $\alpha_2 = 0.3$



(a) Etapa inicial.



(b) Etapa intermedia.



(c) Etapa severa.

Figura 5.10: Disminución de neuronas en una persona con Alzheimer.

En la Figura 5.10 se consideró un individuo que padece Alzheimer, con detección temprana y efectividad de tratamientos baja. En el escenario de la Figura 5.10a se consideró como condición inicial  $N(0) = 50,000,000,000$  neuronas y se observó que la expectativa de vida de un individuo que se encuentra en la etapa inicial, considerando los valores de los parámetros dados es de 83 días. Por otro lado, en la Figura 5.10b se observó que en la etapa intermedia la expectativa de vida del individuo disminuye a 71 días, esto debido a que la afectación de las proteínas es mas alta y la efectividad de los tratamientos baja. En la Figura 5.10c se obtuvo que la expectativa de vida del individuo en la etapa severa es de 34 días.

---

## Conclusiones

---

En este trabajo de tesis realizamos el análisis de dos modelos: el primero es un modelo simplificado en donde solo se considera la afectación de las proteínas beta amiloide y tau, además de que la región de estudio de este modelo es el hipocampo y el segundo es un modelo matemático generalizado, en el cual además de incluir la afectación de las proteínas se considera el ejercicio ( $e_1$ ), astrocitos inflamatorios ( $A_i$ ) y saludables ( $A_s$ ), entre otros, donde la región de estudio es el cerebro. A continuación se muestran los resultados importantes obtenidos para cada uno de estos modelos.

- Para el modelo simplificado se obtuvo:
  1. Dado que se tiene un sistema desacoplado, se pudo calcular la solución analítica, por lo cual no se obtuvieron los puntos críticos de este modelo. Recordemos que los puntos críticos del modelo los podemos obtener cuando tenemos un sistema que no es desacoplado, y ya con los puntos críticos se puede obtener la estabilidad de cada uno de estos puntos.
  2. Se calculó la solución analítica del modelo cuando el volumen del hipocampo es fijo y también cuando el volumen es variable. En el caso del volumen variable se consideró que está dado por una función de tipo lineal decreciente, ya que se desconoce la dinámica del comportamiento de esta región pero lo que sí se sabe es que cuando un individuo padece Alzheimer el volumen del hipocampo disminuye.
  3. En las simulaciones de este modelo, se obtuvo la expectativa de vida de una persona que padece Alzheimer cuando se tiene afectación de las dos proteínas y la efectividad de los tratamientos interno ( $\alpha$ ) y externo ( $\gamma$ ) es baja o alta. En los cuales se observó que cuando la efectividad de los tratamientos es alta, la expectativa de vida aumenta mientras que cuando dicha efectividad es baja la expectativa de vida disminuye considerablemente.
- Para el modelo generalizado se obtuvieron los siguientes resultados:
  1. Para este modelo se determinaron los puntos críticos, su clasificación y tipo de estabilidad, este análisis se dividió en dos partes, ya que se realizó considerando

que el parámetro  $R(u) = 0$  y  $R(u) = 1$ . Dicho análisis se realizó utilizando el concepto de matriz Jacobiana.

2. En el estudio de los puntos críticos se obtuvo que el modelo (4.0.1) con presencia de Alzheimer y velocidades constantes solo posee el punto crítico  $S_1$  y su estabilidad depende de los parámetros:  $a_1, e_1, b_1, a_2, \mu_1, \mu_2, \mu_3, \mu_4, e_2$ , dicho resultado se puede observar en el Teorema 4.1.1 y Teorema 4.1.3.
3. Para el modelo (4.0.1) con presencia de Alzheimer donde las velocidades son funciones lineales se obtuvo que solo tiene como punto crítico a  $P_1$ . Al realizar el análisis de estabilidad de este punto se obtuvo el Teorema 4.2.1.
4. Es importante notar que los resultados obtenidos en el análisis del modelo (4.0.1) en las versiones presentadas anteriormente, al utilizar el concepto de matriz Jacobiana estos son de tipo local, sin embargo, los resultados se pueden extender utilizando los teoremas 2.2.15 y 2.2.16 para el sistema no lineal y de este modo se puede conocer su estabilidad.
5. En las simulaciones del modelo generalizado con velocidades constantes y  $R(u) = 1$  se observó que la afectación que recibe la neurona de los astrocitos inflamatorios  $a_{12}$  es un parámetro de gran importancia, ya que al aumentar su valor es mayor la rapidez con la que disminuye la cantidad de neuronas. Y se observó que esto ocurre aunque el individuo realice alguna actividad física.
6. Además, se observó que el ejercicio aeróbico beneficia a las neuronas, ya que, aunque el paciente tenga Alzheimer la disminución de estas es más lenta en las primeras etapas, sin embargo, en la etapa tardía ya no se tiene este beneficio.

Es importante mencionar que en los modelos que se presentan no se hace una comparativa de fármacos, sólo se menciona la efectividad del tratamiento para ralentizar el proceso y su efecto en la expectativa de vida del paciente.

Un trabajo futuro del tema de tesis es la inclusión de una enfermedad secundaria y su impacto en la expectativa de vida de un paciente en cualquiera de las etapas del Alzheimer.

---

## Apéndice A: Test

---

### Cuestionario de PFEIFFER (SPMSQ)

El cuestionario Pfeiffer se ha convertido en una de las herramientas más útiles en el campo de la medicina para la detección del deterioro cognitivo, principalmente en adultos mayores. Este cuestionario ayuda a detectar la existencia y el grado de deterioro cognitivo a través de diez preguntas.

Se trata de una variación creada por Pfeiffer en 1975 al Cuestionario de Estado Mental (MSQ), por lo que también es conocido como Cuestionario Breve Portátil del Estado Mental (SPMSQ), y añade un ítem de sustracciones en serie que proporciona una medición breve, objetiva y cuantitativa del funcionamiento cognitivo de las personas mayores ([24]).

Las preguntas que forman parte de este cuestionario son las siguientes:

1.	¿Cuál es la fecha de hoy? (1)
2.	¿Qué día de la semana?
3.	¿En qué lugar estamos? (2)
4.	¿Cuál es su número de teléfono? (si no tiene teléfono ¿Cuál es su dirección completa?)
5.	¿Cuántos años tiene?
6.	¿Dónde nació?
7.	¿Cuál es el nombre del presidente?
8.	¿Cuál es el nombre del presidente anterior?
9.	¿Cuál es el nombre de soltera de su madre?
10.	Reste de tres en tres desde 29 (3)

(1) Día, mes y año.

(2) Vale cualquier descripción correcta del lugar.

(3) Cualquier error hace errónea la respuesta.

Los resultados de acuerdo al número de errores son los siguientes:

- 0-2: Valoración cognitiva normal.
- 3-4: Deterioro leve.
- 5-7: Deterioro moderado.
- 8-10: Deterioro severo.

## **Test Mini-Mental**

El Mini Mental Examination de Folstein, también conocido por sus siglas MMSE, fue publicado en el año 1975 por Marshal F. Folstein, Susan Folstein y Paul R. McHung. Este test es muy utilizado a nivel internacional para medir el deterioro cognitivo. Para ello cuenta con una escala de puntuación que va del 0 a los 30 puntos ([36]).

La puntuación obtenida por el paciente en esta prueba determinará el grado de deterioro cognitivo que este padece. La puntuación total se obtendrá sumando las puntuaciones de las pruebas a las que la persona haya podido someterse.

Según la puntuación total obtenida los grados de deterioro que establece esta prueba es la siguiente:

- Entre 30 y 27 puntos: No existe deterioro cognitivo.
- Entre 26 y 25 puntos: Existen dudas o pudiera existir un posible deterioro cognitivo.
- Entre 24 y 10 puntos: Existe un deterioro cognitivo de leve a moderado.
- Entre 9 y 6 puntos: Existe un deterioro cognitivo de moderado a severo.
- Menos de 6 puntos: Deterioro cognitivo severo.

---

## Apéndice B: Código realizado en Mathematica

---

A continuación se presenta el código utilizado en el software Mathematica para la obtención de los escenarios del modelo (3.1.1) utilizando los comandos Plot y Table.

```
(*Fase 1*)
(*T(0)=50, rapidez de entrada > rapidez de salida*)

Plot[(300*74.1*(0.007))/144 +
      ((50 - (300*74.1*(0.007))/144)*E^((-144*x)/0.007)), {x, 0, 10}]

Table[(300*74.1*(0.007))/144 +
       ((50 - (300*74.1*(0.007))/144)*E^((-144*x)/0.007)), {x, 0, 10}]

(*A(0)=80, rapidez de entrada > rapidez de salida *)
Plot[(300*123.1*(0.007))/144 +
      ((80 - (300*123.1*(0.007))/144)*E^((-144*x)/0.007)), {x, 0, 5}]
Table[(300*123.1*(0.007))/144 +
       ((80 - (300*123.1*(0.007))/144)*E^((-144*x)/0.007)), {x, 0, 10}]

(*valores Subscript[d, \[Tau]]=0.15, Subscript[d, \[Beta]]=0.025, \
\[Alpha]=0.6, \[Gamma]=0.5, Subscript[K, 0]=200, Subscript[K, 1]=300 *)

a = (1/4*(0.15*(1 - 0.6)*154.375/(154.375 + 200) +
      0.025*(1 - 0.5)*256.458/(256.458 + 300)))

(*Neuronas*)
Plot[(1200000*(a - 0.0083))/((1200000*(a - 0.0083)*(1/50000 +
```

```

0.0083/(1200000*(a - 0.0083))*Exp[(a - 0.0083)*x] - 0.0083), {x, 0, 100}]
Table[(1200000*(a - 0.0083))/((1200000*(a - 0.0083)*(1/50000 +
0.0083/(1200000*(a - 0.0083))*Exp[(a - 0.0083)*x] - 0.0083), {x, 0, 600}]

```

```
(*Fase 2*)
```

```
(*T(0)=50, rapidez de entrada > rapidez de salida*)
```

```

Plot[(300*74.1*(0.007))/144 +
((50 - (300*74.1*(0.007))/144)*E^((-144*x)/0.007)), {x, 0, 10}]
Table[(300*74.1*(0.007))/144 +
((50 - (300*74.1*(0.007))/144)*E^((-144*x)/0.007)), {x, 0, 10}]

```

```
(*A(0)=80, rapidez de entrada > rapidez de salida *)
```

```

Plot[(300*123.1*(0.007))/144 +
((80 - (300*123.1*(0.007))/144)*E^((-144*x)/0.007)), {x, 0, 5}]
Table[(300*123.1*(0.007))/144 +
((80 - (300*123.1*(0.007))/144)*E^((-144*x)/0.007)), {x, 0, 10}]

```

```
(*valores Subscript[d, \[Tau]]=0.15, Subscript[d, \[Beta]]=0.025, \
\[Alpha]=0.6, \[Gamma]=0.5, Subscript[K, 0]=200, Subscript[K, 1]=300 *)
\
```

```

a = (1/2*(0.15*(1 - 0.6)*154.375/(154.375 + 200) +
0.025*(1 - 0.5)*256.458/(256.458 + 300))

```

```
(*Neuronas*)
```

```

Plot[(1200000*(a - 0.0083))/((1200000*(a - 0.0083)*(1/49448 +
0.0083/(1200000*(a - 0.0083))*Exp[(a - 0.0083)*x] - 0.0083), {x, 0, 100}]
Table[(1200000*(a - 0.0083))/((1200000*(a - 0.0083)*(1/49448 +
0.0083/(1200000*(a - 0.0083))*Exp[(a - 0.0083)*x] - 0.0083), {x, 0, 400}]

```

```
(*Fase 3*)
```

```
(*T(0)=50, rapidez de entrada > rapidez de salida*)
```

```

Plot[(300*74.1*(0.007))/144 +
((50 - (300*74.1*(0.007))/144)*E^((-144*x)/0.007)), {x, 0, 10}]
Table[(300*74.1*(0.007))/144 +
((50 - (300*74.1*(0.007))/144)*E^((-144*x)/0.007)), {x, 0, 10}]

```

```
(*A(0)=80, rapidez de entrada > rapidez de salida *)
```

---

```

Plot[(300*123.1*(0.007))/144 +
((80 - (300*123.1*(0.007))/144)*E^((-144*x)/0.007)), {x, 0, 5}]
Table[(300*123.1*(0.007))/144 +
((80 - (300*123.1*(0.007))/144)*E^((-144*x)/0.007)), {x, 0, 10}]

(*valores Subscript[d, \[Tau]]=0.15, Subscript[d, \[Beta]]=0.025, \
\[Alpha]=0.6, \[Gamma]=0.5, Subscript[K, 0]=200, Subscript[K, 1]=300 *)\

a = (1/1*(0.15*(1 - 0.6)*154.375/(154.375 + 200) +
0.025*(1 - 0.5)*256.458/(256.458 + 300)))

(*Neuronas*)
Plot[(1200000*(a - 0.0083))/((1200000*(a - 0.0083)*(1/2224 +
0.0083/( 1200000*(a - 0.0083)))*Exp[(a - 0.0083)*x]) - 0.0083), {x, 0, 100}]
Table[(1200000*(a - 0.0083))/((1200000*(a - 0.0083)*(1/2224 +
0.0083/( 1200000*(a - 0.0083)))*Exp[(a - 0.0083)*x]) - 0.0083), {x, 0, 300}]

```



---

## Apéndice C: Código realizado en Python

---

Para obtener las simulaciones del modelo (4.0.1) Se utilizó Python con las librerías: scipy, numpy y matplotlib. A continuación se presenta el código utilizado para la obtención de estos escenarios:

```
import matplotlib.pyplot as plt
import numpy as np
from scipy.integrate import odeint

N0=500000000000
A_s0=500000000000
A_i0=0
T0=39.93
T_h0=0.16
A_b0=154.602
TF=1858
a_1=0.00035
b_1=0.00025
a12=0.0000000000001
R=1
v=0.270
F=0.25
d_1=0.0005
d_2=0.0001
K0=400
K1=300
e1=0.0002
a_2=0.0045
m_1=0.0025
m_2=0.00002
m_3=0.0024
```

```
m_4=0.0003
a23=0.0005
m_5=0.003
e2=0.00075
d=0.0002
eta_T1= 0.45
c_Tau=130
eta_1=0.020
eta_2=0.019
eta_T2=0.75
c_TauH=140
eta_T3=0.12
alpha1=0.05
eta_3=0.10
eta_T4=0.68
c_TauH0=200
eta_T5=0.12
eta_b1=0.16
c_A=500
eta_b4=0.15
c_A1=550
eta_b2=0.18
eta_b3=0.31
eta_4=0.23
eta_5=0.21
alpha2=0.1
eta_b5=0.25

#Definicion del modelo
def Model(X, t=0):
    N=X[0]
    A_s=X[1]
    A_i=X[2]
    T=X[3]
    T_h=X[4]
    A_b=X[5]

    dNdt = a_1*N - b_1*N - a12*N*A_i - R*F*N*d_1*(T_h/(K0*v+T_h))
    - R*F*N*d_2*(A_b/(K1*v+A_b)) + e1*N

    dA_sdt = a_2*A_s - m_1*A_s - m_2*A_s - m_3*A_s + m_4*A_s - R*F*a23*A_s - m_5*A_s
    + e2*A_s
```

---

```

dA_idt= R*F*a23*A_s - R*F*d*A_i + m_2*A_s + m_5*A_s

dTdt= eta_T1*c_Tau - eta_T1*(T/v) - eta_1*(T/v) - R*eta_2*(T_h/v)

dT_hdt=R*(eta_T2*c_TauH - eta_T3*(T_h/v)*alpha1 - eta_3*(T_h/v) +
eta_T4*c_TauH0 - eta_T5*e1*(T_h/v))

dA_bdt=eta_b1*c_A + R*eta_b4*c_A1 - eta_b2*(A_b/v) - R*eta_b3*(A_b/v)
- eta_4*(A_b/v) - R*eta_5*(A_b/v)*alpha2 - R*eta_b5*(A_b/v)

dXdt = [dNdt, dA_sdt, dA_idt, dTdt, dT_hdt, dA_bdt]

return dXdt

t = np.linspace(0,TF,TF)

#Condiciones iniciales
X0 = [N0,A_s0,A_i0,T0,T_h0,A_b0]

SOL = odeint(Model, X0, t) # RESUELVE EL SISTEMA DE EDO

# Graficas de las curvas solucion de la EDO
plt.figure(figsize=(10,5))
N = SOL[:,0]
A_s = SOL[:,1]
A_i = SOL[:,2]
T = SOL[:,3]
T_h = SOL[:,4]
A_b = SOL[:,5]
plt.plot(t,N,color="blue", label="Neuronas")

#Etiquetas de la grafica
plt.title("Modelo Alzheimer", fontweight="bold")
plt.xlabel("Tiempo",fontweight="bold")
plt.ylabel("Neuronas",fontweight="bold")
plt.legend()
plt.grid()
print(N)
print("----")
print(A_i)
print("----")
print(A_s)
print("----")

```

```
print(T)
print("----")
print(T_h)
print("----")
print(A_b)
print("----")
plt.show()
```

---

## Bibliografía

---

- [1] Academia Nacional de Medicina de México. (2017). *La Enfermedad de Alzheimer y otras demencias como problema nacional de salud, Mexico: Intersistemas, S.A de C.V.*
- [2] Alzheimer México I.A.P.. (s/f). *Guía de cuidados de personas con demencia*. México.
- [3] *Barrera hematoencefálica*. (s/f). Conlaem.es. Recuperado el 14 de junio de 2024, de <https://www.conlaem.es/esclerosis-multiple/glosario/barrera-hematoencefalica>
- [4] *La Barrera Hematoencefálica(BHE), características y función*. (2023, mayo). Psicoactiva.com. Recuperado el 15 de junio de 2024, de <https://www.psicoactiva.com/blog/la-barrera-hematoencefalica-caracteristicas-funcion/>
- [5] Blanchard P., Devaney R.L., Hall G.R. (2011, Fourth Edition). *Differential Equations*. Brooks/Cole.
- [6] Boyce William E. and Diprima Richard C. (2000). *Ecuaciones diferenciales y problemas con valores en la frontera*. México: Limusa-Willey.
- [7] *Diferencia entre neurona y neuroglía*. (2021, septiembre 6). Centros EQ y Psicolab, centro de Psicología, Neuropsicología, Logopedia, Pedagogía en Benalmádena y Málaga; CENTROS EQ Y PSYCOLAB. <https://www.psicolab.com/diferencia-entre-neurona-y-neuroglia/>
- [8] Escobar, A., y González, B. G. (2008). *Barrera hematoencefálica. Neurobiología, implicaciones clínicas y efectos del estrés sobre su desarrollo*. Revista Mexicana de Neurociencia, 9(5), 395-405.
- [9] *Fármacos para la memoria, cognición y comportamientos relacionados con la demencia*. (s/f). Alzheimer's Disease and Dementia. Recuperado el 11 de junio de 2024, de <https://www.alz.org/alzheimer-demencia/tratamientos/farmacos-para-la-memoria>

- 
- [10] Gómez A., Ávila J. *Muerte neuronal mediada por la proteína tau a través de receptores muscarínicos. Implicación de tau en la propagación de la enfermedad de Alzheimer.*, 273-286.
- [11] Gómez I., (2017). *Avances en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer*, tesis, Universidad Computense.
- [12] Gutiérrez Robledo LM. y Arrieta Cruz I. (coords.)(2014). *Plan de acción Alzheimer y otras demencias. México. 2014*. México: Instituto Nacional de Geriátria/Secretaría de Salud.
- [13] Hao, W. y Friedman, A. (2016). *Mathematical model on Alzheimer's disease*. BMC systems biology, 10, 1-18.
- [14] Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. (s/f). Gob.mx. Recuperado el 11 de junio de 2024, de <http://www.innn.salud.gob.mx/interna/medica/padecimientos/alzheimer.html>
- [15] Jorba, J. F. (2024, julio 3). *Estrés oxidativo: ¿cómo afecta al organismo?* Top Doctors. <https://www.topdoctors.es/articulos-medicos/que-es-el-estres-oxidativo-y-como-afecta-al-organismo>
- [16] Lerma, J. (2010). *Cómo se comunican las neuronas* (Vol. 14). Editorial CSIC-CSIC Press.
- [17] Lit-Fui Lau, Michael A. Brodney (auth.), Lit-Fui Lau, Michael A. Brodney (eds.), . (2008). *Alzheimer's Disease.*: Springer-Verlag, Berlin Heidelberg
- [18] *Lóbulos cerebrales para principiantes*. (2021, febrero 15). Centros EQ y Psycolab, centro de Psicología, Neuropsicología, Logopedia, Pedagogía en Benalmádena y Málaga; CENTROS EQ Y PSYCOLAB. <https://www.psycolab.com/lobulos-cerebrales-para-principiantes/>
- [19] *Medición del estrés oxidativo y enfermedad crónica*. (2018, abril 4). El Blog del Dr. Cardona. <http://www.metododoctorcardona.com/blog/medicion-del-estres-oxidativo-enfermedad-cronica/>
- [20] Méndez Olinka. (08/01/2013). *UNAM crea "test de olores" para detectar el Alzheimer*, El universal.
- [21] Mimenza, O. C. (2016, noviembre 13). *Amígdala cerebral: estructura y funciones*. pymOrganization. <https://psicologiymente.com/neurociencias/amigdala-cerebral>
- [22] Organización para la cooperación y el desarrollo económicos (OCDE). (2007). *La comprensión del cerebro: El nacimiento de una ciencia del aprendizaje.*: Universidad Católica Silva Henríquez.

- [23] Ordoñez, L. (2024, enero 17). *¿Sabes para qué sirve la barrera hematoencefálica?* Vida y Salud. <https://www.vidaysalud.com/sabes-para-que-sirve-la-barrera-hematoencefalica/>
- [24] Ortega, C. (2021, octubre 27). *¿Qué es el cuestionario de Pfeiffer y cómo se aplica?* QuestionPro. <https://www.questionpro.com/blog/es/cuestionario-pfeiffer/>
- [25] Pardo C., De la Vega R., López Alcalde S., Martos Aparicio C., Vilchez Carrillo R., Mora Gavilán E., Galvin J.E., (2012). *Evaluación de la utilidad diagnóstica de la versión española del cuestionario al informador AD8*. Neurología, (28), 88-94.
- [26] Pérez Gastell, Pedro Luis, Pérez de Alejo, José Luis. (2000). *Métodos para medir el daño oxidativo*. Revista Cubana de Medicina Militar, 29(3), 192-198.
- [27] Pérez-Neri, I. y Aguirre-Espinosa, A. C. (s/f). *Dinámica del líquido cefalorraquídeo y barrera hematoencefálica*. Medigraphic.com. Recuperado el 15 de junio de 2024, de <https://www.medigraphic.com/pdfs/arcneu/ane-2015/ane151g.pdf>
- [28] Perko Lawrence. (2001, Third Edition). *Differential Equations and Dynamical Systems*. New York: Springer-Verlag.
- [29] Pradas C., (29 de Enero de 2020). *Sistema límbico: partes, funciones y enfermedades*. Psicología-Online Recuperado el 11 de junio de 2024, de <https://www.psicologia-online.com/sistema-limbico-partes-funciones-y-enfermedades-3824.html>
- [30] Ramírez Reyes L. J. (s/f). *Neuronas y sinapsis*. Cloudfront.net.
- [31] Revista Médica y de Enfermería Ocronos. (2020, agosto 26). *Cómo afecta el Alzheimer al cerebro y su diagnóstico mediante la tomografía por emisión de positrones (PET)*. Ocronos - Editorial Científico-Técnica. <https://revistamedica.com/alzheimer-cerebro-diagnostico-tomografia-emision-de-positrones-pet/>
- [32] Romero Ferrón, M. (2012). *Modelos matemáticos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer*. Universidad Computense.
- [33] Salas S. Fornaguera J., (2013). *Enfermedad de Alzheimer: Modelos animales como una alternativa para entender la patología y buscar estrategias terapéuticas más exitosas*. Neuroeje, (26), 44-54.
- [34] Sanchez, C. (2019, diciembre 4). *¿Podemos contra-atacar el Alzheimer y la formación de placas seniles?* Blog Palex; Palex. <https://ivd.palexmedical.com/innovacion-laboratorio-clinico/el-alzheimer-y-la-formacion-de-placas-seniles/>
- [35] Secretaría de Salud. (s/f). *Enfermedad de Alzheimer, demencia más común que afecta a personas adultas mayores*. gob.mx. Recuperado el 11 de junio de 2024, de <https://www.gob.mx/salud/es/articulos/enfermedad-de-alzheimer-demencia-mas-comun-que-afecta-a-personas-adultas-mayores?idiom=es>

- [36] Stimulus.com. (2019, mayo 28). Mini Mental de Folstein (MMSE). Recuperado el 11 de junio de 2024, de <https://stimuluspro.com/blog/mini-mental-de-folstein-mmse/>
- [37] Tom Rickey, P. (2019, junio 7). *A precise look at Alzheimer's proteins*. PNNL. <https://www.pnnl.gov/news-media/precise-look-alzheimers-proteins>
- [38] Universidad Autónoma de San Luis Potosí, (2014). *Demencias, una visión panorámica*. San Luis Potosí: Universitaria Potosina.