BY
T
511.8
G 282

Modelación y simulación de las reacciones a cuerpos extraños en implantes neuronales

Karina Milena Gelis Cadena

UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
BIBLIOTECA FERNÁNDEZ DE MADRID
CENTRO DE INFORMACION Y DOCUMENTACION

Trabajo de grado para optar al título de Matemático

Asesor de Trabajo de grado
Humberto Pérez González, Ph.D.

UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Programa de Matemticas

62467

Cartagena de Indias D. T. y C.
2011

Dedicado a mis padres
Gilberto Geliz Pacheco y Nelsy Cadena Puche

Índice general

Introducción **3**

1. Preliminares **4**
1.1. Método de Runge-Kutta de orden cuatro 4
1.2. Ley de Acción de Masa 6
1.2.1. Cinética de Michaelis-Menten 8

2. Cicatrización de Heridas **12**
2.1. Fase Inflamatoria 12
2.2. Fase Proliferativa 13
2.3. Fase de Maduración y Remodelación 14

3. Modelación Matemática **16**
3.1. Reducción del modelo y Modificaciones 19
3.2. Elección de Parámetros 24
3.3. Condiciones Iniciales 28

4. Simulación de la formación de Colágeno **29**
4.1. Sensibilidad de los parámetros 30
4.2. Dinámica temporal 32

Conclusiones **39**

Anexos **40**

Bibliografía **47**

Introducción

En los seres humanos y animales se presentan una serie de reacciones inmunológicas como respuesta a los objetos extraños que se colocan en los tejidos.

El proceso de reacciones inflamatorias e inmunológicas involucra una serie de interacciones de diversos agentes biológicos. Durante la fase inflamatoria el organismo tiene como objetivo reducir el sangrado (Hemostasia), limpiar y esterilizar el área de la herida. Aproximadamente en el segundo o tercer día de ocurrido esto, empieza la cicatrización de la herida y en respuesta los Fibroblastos migran hacia los tejidos alrededor del implante y proliferan el fibrinógeno absorbido de la superficie del implante. Así mismo, éstos secretan las isoformas inactivas (formas latentes) de los Factores de Crecimiento de tipo β (TGFβ) que promueven la migración de las células epiteliales a la zona de la herida.

Los Fibroblastos ante el proceso de activación de los Factores de Crecimiento sintetizan cadenas de aminoácidos llamados Procolágenos, las cuales por el efecto de las enzimas se convierten en sus formas respectivas de Colágenos.

Todas estas señales homeostáticas inician la maduración y encapsulación del tejido fibrótico, reduciendo la eficacia de los mismos.

En este trabajo desarrollaremos un modelo matemático predictivo que sea capaz de determinar cuantitativamente el impacto de los Fibroblastos, Factores de crecimiento, Colagenaza, entre otros, sobre la formación de dicho tejido fibroso.

Capítulo 1

Preliminares

1.1. Método de Runge-Kutta de orden cuatro

Los métodos de Runge-Kutta son métodos genéricos de resolución numérica de ecuaciones diferenciales. Este conjunto de métodos fue inicialmente desarrollado alrededor del año 1900 por los matemáticos Carl David Tolmé Runge y Martin Wilhelm Kutta.
Los métodos de Runge-Kutta logran la exactitud del procedimiento de una serie de Taylor sin requerir el cálculo de derivadas superiores. Existen muchas variaciones, pero todas se pueden denotar en la forma generalizada de la ecuación:

$$y_{i+1} = y_i + \varphi(x_i, y_i, h)h$$

donde $\varphi(x_i, y_i, h)$ es conocida como función incremento, la cual puede interpretarse como una pendiente representativa sobre el intervalo.

La ventaja de los métodos de Runge-Kutta con respecto al uso de la serie de Taylor, que es también un método de un paso, es que los métodos de Runge-Kutta requieren sólo de la función $\varphi(x, y)$ y de ninguna derivada, mientras que la serie de Taylor si requiere de la evaluación de derivadas. Esto hace que, en la práctica, la aplicación de los métodos de Runge-Kutta sean más simples que el uso de la serie de Taylor.

El miembro de la familia de los métodos Runge-Kutta más usado (particularmente desarrollado en este trabajo) es el **método de Runge-Kutta de orden cuatro**, para explicarlo definamos un problema de valor inicial como:

$$y' = f(x, y), \quad y(t_0) = y_0$$

Entonces el método anterior para este problema está dado por la siguiente fórmula de recurrencia:

$$y_{i+1} = y_i + \frac{1}{6}\Big(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4\Big)h$$

con

$$\begin{aligned} k_1 &= f(x_i, y_i) \\ k_2 &= f\Big(x_i + \frac{1}{2}h, y_i + \frac{1}{2}k_1 h\Big) \\ k_3 &= f\Big(x_i + \frac{1}{2}h, y_i + \frac{1}{2}k_2 h\Big) \\ k_4 &= f(x_i + h, y_i + k_3 h). \end{aligned}$$

Aquí k_1 es la pendiente al principio del intervalo; k_2 es la pendiente en el punto medio del intervalo usando k_1 para determinar el valor de y; k_3 es otra vez la pendiente del punto medio, pero ahora usando k_2 para determinar el valor de y y k_4 es la pendiente al final del intervalo, con el valor de y determinado por k_3 [2].

Así, el y_{n+1} es determinado por el valor y_n más el producto del tamaño del intervalo (h) por una pendiente estimada.

Promediando las cuatro pendientes, se le asigna mayor peso a las pendientes en el punto medio:

$$\text{Pendiente} = \frac{k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4}{6}.$$

Este método tiene el error local de truncamiento $O(h^4)$, siempre que la solución $y(t)$ tenga cinco derivadas continuas (mirar ejemplos en [2]).

1.2. Ley de Acción de Masa

Los seres vivos están constituidos por millones de células que individualmente se mueven, contraen, reproducen, emiten y reciben señales, y que en conjunto forman enormes mallas que ejecutan las funciones vitales.
En la realización de estas actividades, las células gastan o pierden una energía de transacción que puede ser explicada mediante una ley natural.

La Ley de Acción de Masa es la Ley Fundamental de una reacción química, ésta describe el ritmo en que grandes macromoléculas o simples iones colisionan e interactúan para formar diferentes combinaciones químicas.
En 1864 Cato Maximilian Guldberg y Wagee Pedro con base en las ideas de Claude Louis Berthollet [11] sobre las reacciones químicas reversibles propusieron la Ley de Acción de Masa. En su primer artículo titulado *"Studies Concerning Affinity"* Guldberg y Wagee sugirieron que en una reacción como

$$A + B \rightleftharpoons A' + B'$$

la "fuerza de reacción" entre A y B no sólo dependía de la naturaleza química de los reactivos, sino que también dependía de la cantidad de cada reactivo en la mezcla de reacción.
Específicamente, la Ley Fundamental de las reacciones químicas puede ser descrita con dos aspectos: El aspecto relativo a la cinética de las ecuaciones de velocidad para las reacciones elementales y el aspecto de equlibrio químico.
Para el primer aspecto, sean A y B dos químicos que reaccionan en colisión para formar el producto C

$$A + B \xrightarrow{k} C$$

El ritmo de esta reacción es la velocidad de acumulación de $\frac{d[C]}{dt}$, es decir, la masa activa disociada de C en algún punto del tiempo. En términos de la teoría de la Colisión (base de los argumentos de Guldberg y Waage en 1879)

UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
BIBLIOTECA FERNÁNDEZ DE MADRID
CENTRO DE INFORMACION Y DOCUMENTACION

[7], tal velocidad es el producto del número de colisiones por unidad de tiempo entre los reactantes y la probabilidad de que una colisión venza la energía de activación de la reacción. Lo que significa que el número de colisiones por unidad de tiempo es proporcional al producto de las concentraciones de A y B con un factor de proporcionalidad que depende del esquema geométrico de las moléculas de los reactantes y de la temperatura de la mezcla. Así pues, el ritmo de reacción está dado por

$$\frac{d[C]}{dt} = k[A][B]$$

donde la constante k se denomina *Velocidad constante para la reacción.*

En el caso de reacciones bidireccionales o que tienen una reacción de reversa, cuyo esquema de reacción es semejante a

$$A + B \underset{k_-}{\overset{k_+}{\rightleftharpoons}} C$$

con k_+ denotando la velocidad constante de la reacción hacia adelante y k_- la velocidad constante de la reacción de reversa. Debido a que la cantidad C es consumida por la reacción de reversa y es producida por la reacción hacia adelante [9], el ritmo de cambio de $[C]$ es

$$\frac{d[C]}{dt} = \underbrace{k_+[A][B]}_{\text{Producción de C}} - \underbrace{k_-[C]}_{\text{Consumo de C}}$$

Lo que respecta al Equilibrio Químico, éste es un proceso dinámico en el que las tasas de reacción para la reacción hacia adelante y hacia atrás son iguales, por lo cual las concentraciones no cambian con respecto al tiempo, lo cual se establece como

$$[C]_{eq} = \frac{k_+}{k_-}[A]_{eq}[B]_{eq}$$

donde $[A]_{eq}$, $[B]_{eq}$, $[C]_{eq}$ representan las masas activas en el equilibrio, y el número $k_{eq} = \frac{k_-}{k_+}$ es llamado *Constante de Equilibrio.*

En general, muchas de las reacciones químicas ocurren con la formación de

reactivos intermediarios a través de caminos de reacción paralela. Éstas se pueden representar como una serie de reacciones elementales y si el mecanismo se conoce en detalle la Ley de Acción de Masa facilita el ritmo general de la reacción mediante los pasos individuales.
Las reacciones que siguen o satisfacen la Ley de Acción de Masa se denominan *Reacciones Elementales*, porque problablemente proceden directamente de la colisión de los iones de los reactantes (mirar ejemplos en [9]).

1.2.1. Cinética de Michaelis-Menten

Uno de los esquemas de reacciones más complicados es aquel en que se considera que la reacción es catalizada por una enzima.
Las enzimas son catalizadores (generalmente proteínas), que ayudan a convertir otras moléculas llamadas sustratos en productos, pero que ellas mismas no cambian por la reacción.
Particularmente, las enzimas son capaces de apresurar las reacciones biológicas hasta en velocidades de más de 10 millones de tiempos. Las enzimas aceleran la conversión del sustrato en producto, disminuyendo la energía libre de activación de la reacción. Así por ejemplo, las enzimas ejercen una ayuda venciendo el ataque de las repulsiones y permitiendo que las moléculas reactantes vengan en contacto para la formación del nuevo lazo químico [9].

Una de las primeras particularidades de las reacciones con enzimas es que éstas no siguen directamente la Ley de Acción de Masa. Cuando las concentraciones de del sustrato (S) crecen, el ritmo de la reacción crece sólo hasta cierto grado, alcanzando una velocidad máxima en concentraciones altas del sustrato en contraste con la Ley de Acción de Masa, que aplicada directamente a la reacción de S con la enzima E predice que la velocidad de la reacción aumenta linealmente al ritmo que aumenta S.
Esta desviación de la Ley de Acción de Masa fue explicada por Michaelis-Menten (1993). La cinética de Michaelis-Menten es un modelo de la cinética enzimática, que describe los tipos de reacciones enzimáticas irreversibles, relacionando la velocidad de reacción a la concentración del sustrato. En su esquema de reacción, la enzima E convierte el sustrato S en el producto P a través de dos procesos, inicialmente combina a E con S para formar el compuesto C y luego éste último se rompe conduciendo al producto P y

liberando al mismo tiempo E, así:

$$S + E \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftarrows}} C \xrightarrow{k_2} P + E$$

Michaelis y Menten utilizan dos suposiciones claves para analizar está reacción: la Aproximación al equilibrio y el Cuasi-estado-estable de Aproximación. Como se hizo anteriormente definamos $x = [X]$. De de la Ley de Acción de Masa tenemos que

$$\begin{aligned}
\frac{ds}{dt} &= k_{-1}c - k_1 se \\
\frac{dc}{dt} &= k_1 se - (k_{-1} + k_2)c \\
\frac{de}{dt} &= (k_{-1} + k_2)c - k_1 se \\
\frac{dp}{dt} &= k_2 c.
\end{aligned}$$

En particular, p puede establecerse por integración directa y debido a que de las ecuaciones anteriores se tiene que $\frac{de}{dt} + \frac{dc}{dt} = 0$, entonces $e + c = e_0$, cantidad que se conserva y representa la suma total de la enzima disponible. La suposición de la Aproximación al equilibrio, en el análisis original de Michaelis-Menten asume que el sustrato y el compuesto están en equilibrio, por lo cual,

$$\begin{aligned}
k_1 se &= k_{-1}c \\
k_1 se - k_{-1}c &= 0 \\
k_1 s(e_0 - c) - k_{-1}c &= 0 \\
k_1 se_0 - k_1 sc - k_{-1}c &= 0 \\
k_1 se_0 &= c(k_1 s + k_{-1}) \\
c &= \frac{k_1 se_0}{k_1 s + k_{-1}}
\end{aligned}$$

$$
\begin{aligned}
c &= \frac{k_1 s e_0}{\frac{k_1(k_1 s + k_{-1})}{k_1}} \\
c &= \frac{s e_0}{s + \frac{k_{-1}}{k_1}} \\
c &= \frac{s e_0}{s + K_s}
\end{aligned}
$$

donde $K_s = \frac{k_{-1}}{k_1}$.

De modo que $V = \frac{dp}{dt} = k_2 c = k_2\left(\frac{e_0 s}{s + K_s}\right) = \frac{V_{max} s}{s + K_s}$ y $k_2 e_0 = V_{max}$ es la velocidad máxima de la reacción, alcanzada cuando todas las enzimas han sido fusionadas con los sustratos.

En grandes concentraciones, la reacción se satura en un ritmo de V_{max}, ya que la velocidad máxima está limitada por la suma de la enzima presente y el tiempo de disociación constante k_2 [9]. Por esta razón, la reacción de disociación $C \xrightarrow{k_2} P + E$ es llamada *Ritmo limitante* para la reacción. En $s = K_s$ la velocidad de la reacción es la mitad del la velocidad máxima.

La segunda suposición clave en esta derivación es el supuesto de Cuasi-estado-estable de Aproximación establecido por Briggs y Haldane en 1925 en un análisis alternativo de las reacciones enzimáticas [9], la cual indica que la concentración de la enzima sustrato-dependiente (C) cambia mucho más lento que las concentraciones del producto (P) y el sustrato (S). Lo que permite fijar el cambio de C a cero, es decir, $\frac{dc}{dt} = 0$ y por ello, (de forma análoga al procedimiento hecho arriba)

$$
\begin{aligned}
k_1 s e - (k_2 + k_{-1})c &= 0 \\
k_1 s(e_0 - c) - 8k_2 + k_{-1})c &= 0 \\
k_1 s e_0 - k_1 s c - (k_2 + k_{-1})c &= 0 \\
k_1 s e_0 &= k_1 s c + (k_2 + k_{-1})c
\end{aligned}
$$

$$
\begin{aligned}
se_0 &= sc + \underbrace{\frac{(k_2 + k_{-1})}{k_1}}_{K_M} c \\
se_0 &= (s + K_M)c \\
c &= \frac{se_0}{s + K_M}.
\end{aligned}
$$

Luego,

$$V = \frac{V_{max} s}{s + K_M}. \tag{1.1}$$

Aquí V es la velocidad inicial de la reacción y K_M es la *constante de Michaelis* y corresponde a una aproximacón de la afinidad de la enzima por el sustrato sobre la base de las constantes de velocidad en la reacción, y es numéricamente equivalente a la concentración del sustrato en el tiempo que la tasa de conversión es igual a la mitad de V_{max}.
La expresión (1.1) es llamada *Ley de Michaelis-Menten* y también se puede escribir como

$$\frac{1}{V} = \frac{K_M}{V_{max}} \cdot \frac{1}{s} + \frac{1}{V_{max}}$$

donde $\frac{1}{V}$ es una función lineal de $\frac{1}{s}$ (mirar ejemplos en [9]).

UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
BIBLIOTECA FERNÁNDEZ DE MADRID
CENTRO DE INFORMACION Y DOCUMENTACION

Capítulo 2

Cicatrización de Heridas

El sistema inmunológico es el sistema corporal cuya función primordial consiste en destruir los miles de diferentes patógenos potenciales que pueden invadir el cuerpo. Particularmente, dentro de sus acciones está la intervención en la cicatrización de heridas. Éste último, es un proceso complicado en el que el organismo emplea una cascada de eventos para reparar una lesión [14]. En la piel normal, la epidermis (capa exterior) y la dermis (capa interior profunda) se encuentran en un constante estado de equilibrio, formando una barrera protectora contra el medio ambiente externo. Cuando tal barrera de protección se rompe, el proceso de sanación inmediatamente se pone en marcha.

La Cicatrización de Heridas abarca una serie de eventos que se agrupan en tres fases: La fase Inflamatoria, La fase Proliferativa y La fase de Maduración y Remodelación [19].

2.1. Fase Inflamatoria

La Fase Inflamatoria inicia pocos minutos después de la lesión. En ésta, el organismo tiene como objetivo obtener la Hemostasia o detención del sangrado y estirilizar el área de la herida. Al poco tiempo de producirse la herida, las Plaquetas son las células presentes en mayor número, las cuales liberan una serie de proteínas en la sangre incluyendo los Factores de Crecimiento [17], que son proteínas naturales que actúan como mediadores de la comuni-

cación entre células vivas y estimulan a las anteriores a acelerar su tasa de división.
Atraídos por el sitio de la herida, por los Factores de Creciemiento liberados por las Plaquetas y por otras células, los Monocitos de la sangre entran a la zona afectada por medio de las paredes de los vasos sanguíneos [12], una vez están allí los Monocitos experimentan cambios físicos y morfológicos, madurando a Macrófagos. La principal función de los Macrófagos es fagocitar o "comer" bacterias, material de desecho y tejido dañado, de igual forma, desbridar el tejido dañado por la liberación de distintos agentes.

Al apagarse la inflamación los factores inflamatorios existentes se dividen y los Macrófagos se reducen en el sitio de la herida, indicando que la Fase Inflamatoria se termina y la Fase Proliferativa está en marcha.

2.2. Fase Proliferativa

En la Fase Proliferativa, el organismo pretende llenar y cerrar la herida [19], en ésta etapa los Fibroblastos que son un tipo de célula que sintetizan el colágeno y el marco estructural de los tejidos animales, entran al lugar lesionado y al mismo tiempo la matriz de Fibrina temporal es reemplazada por un tejido intermedio más desarrollado llamado Tejido de Granulación o Tejido Fibrótico, proceso que se conoce como proceso de Angiogénesis [10].
Los Fibroblastos, llegan a consolidarse como las principales células que establecen la matriz de colágeno en el sitio de la herida, estos también secretan Factores de Crecimiento que atraen a las células epiteliales de la lesión y sintetizan cadenas de aminoácidos llamados Procolágenos, proceso activado en particular por el Factor Transformador de Crecimiento de tipo β (TGFβ) [1]. Los Procolágenos por la acción de las enzimas se convierten en sus formas activas de Colágeno.

Como ya se dio a entender antes, uno de los "derechos" más importantes de los Fibroblastos es la producción de colágeno, la cual comienza en el segundo o tercer día después de la lesión y sus picos de deposición pueden durar de una a tres semanas [16, 13]. La deposición de Colágeno es importante porque aumenta la fuerza de la herida, ya que antes de éste establecerse sólo el coágulo de fibrina-fibronectina mantiene la herida cerrada sin proporcionarle una resistencia a las lesiones traumáticas [6].

A pesar de que los Fibroblastos producen Colágeno nuevo, Colagenaza (en su forma latente de Cimógeno [18]) y Factores de Crecimiento, luego de que la producción de Colágeno excede su degradación, cesa el aumento de las fibras de Colágeno (hecho que no ocurre hasta que el Cimógeno es activado), igualándose las tasas de producción y degradación, generando así que el número de Fibroblastos disminuya aplicando la apoptosis o muerte celular [5]. Éstas señales homeostáticas dan inicio a la fase de Maduración.

2.3. Fase de Maduración y Remodelación

La duración de la Fase de Maduración y Remodelación depende del tamaño de la herida y de si al inicio se cerró o se dejó abierta [13]. El tejido dérmico contiene dos tipos principales de Colágeno, el tipo I y el tipo III. El Colágeno de tipo III que sobresale durante la proliferación, en éste estado es gradualmente degradado y el Colágeno resistente de tipo I es dominante [4].

En éste trecho de la Sanación de heridas, se define la resolución de la herida, de manera que el cuerpo ha alcanzado su objetivo de restaurar la función, incluso si la forma no es perfecta.

En el caso particular de reacciones a cuerpos extraños, inicialmente empieza la sanación de la herida que incluye la filtración de células inflamatorias y la formación de tejido fibrótico. Sin embargo, la presencia persistente de un implante inhibe la cicatrización completa.

Cuando los Macrófagos encuentran un cuerpo extraño tan grande para ser fagocitado, ellos se fusionan para formar Células Gigantes que segregan agentes de degradación, causando daños a los implantes. A demás, en la formación del tejido fibrótico, se da la encapsulación como medio de protección, que consiste en la formación de tejido de granulación alrededor del implante, aislándolo de los tejidos del huésped.

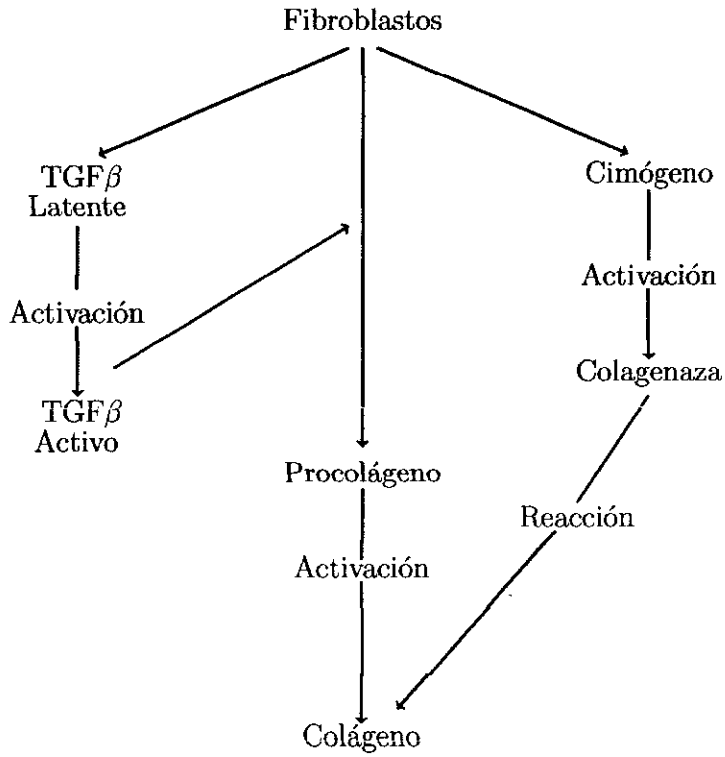

Figura 2.1: Interacción entre los Factores de Crecimiento, Proteínas y Fibroblastos durante el proceso de formación del Colágeno.

UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
BIBLIOTECA FERNÁNDEZ DE MADRID
CENTRO DE INFORMACION Y DOCUMENTACION

Capítulo 3

Modelación Matemática

En este trabajo se adopta una estructura homogénea espacialmente, que refleja la síntesis de Colágeno, TGFβ y la degradación de Colagenaza por parte de los Fibroblastos; así mismo, se introduce para la mayoría de las variables su forma activa y latente, junto con un pequeño grupo de enzimas genéricas útiles en los procesos de activación.

Los Fibroblastos, $f(t)$ son el mayor tipo de células presentes en la dermis. Cuando hay ausencia de TGFβ la población de células crece exponencialmente en densidades bajas, pero saturada para densidades altas. Se Modelará la proliferación de Fibroblastos por un engrandecido crecimiento logístico térmico, donde se asume que la muerte normal dérmica tiene un porcentaje constante k_4. Entonces la densidad para Fibroblastos es

$$\frac{\partial f}{\partial t} = \overbrace{(k_1 + k_2\beta_1 + k_3\beta_3)f\left(1 - \frac{f}{k_0}\right)}^{\text{Generación Mitótica}} - \overbrace{k_4 f}^{\text{Muerte natural}} \tag{3.1}$$

El TGFβ activo se representará con las variables $\beta_1(t)$ (modelando las isoformas 1 y 2) y $\beta_3(t)$ (modelando la isoforma 3). De manera análoga, se simboliza el TGFβ latente por las variables $l_1(t)$ y $l_3(t)$. Estos últimos, son secretados por regulación autocrina por parte de los Fibroblastos [3]; igualmente, los Factores de Crecimiento latentes padecen de un mecanismo autocrino que los induce a la secreción de ellos mismos. La concentración de TGFβ también decrece debido a la activación mediante las enzimas genéricas específicas. Así pues, estos efectos conducen a las siguientes ecuaciones:

$$\frac{\partial l_1}{\partial t} = \overbrace{\frac{k_5 f l_1}{1 + k_6 l_3 + k_7 l_1}}^{\text{Producción por Firoblastos}} - \overbrace{k_8 l_1}^{\text{Muerte natural}} - \overbrace{k_{16} e_1 l_1}^{\text{Activación}} \tag{3.2}$$

$$\frac{\partial l_3}{\partial t} = \frac{k_9 f l_3}{1 + k_{10} l_3} - k_{11} l_3 - k_7 e_1 l_3 \tag{3.3}$$

Particularmente dentro del TGFβ, las formas activas son las que mayormente regulan la proliferación de Fibroblastos y la síntesis de Colágeno, y de este modo, sufren un decaimiento más rápido que en el caso de los Factores de Crecimiento latentes [3], las ecuaciones que plasman esto son:

$$\frac{\partial \beta_1}{\partial t} = \overbrace{k_{12} e_1 l_1}^{\text{Activación}} - \overbrace{k_{13} \beta_1}^{\text{Decaimiento natural}} \tag{3.4}$$

$$\frac{\partial \beta_3}{\partial_3} = k_{14} e_1 l_3 - k_{15} \beta_3 \tag{3.5}$$

Durante la Fase Inflamatoria las células blancas de la sangre liberan un gran conjunto de enzimas que activan las formas latentes de las variables modeladas (TGFβ latente, Procolágeno y Cimógeno) [3], no obstante, en la etapa de Sanación éstas son degradas rápidamente.
Como no son comúnmente obtenibles las descripciones detalladas de sus efectos, las referimos como enzimas genéricas $e_1(t)$, $e_2(t)$ y $e_3(t)$, y por medio de la Ley de Acción de Masa obtenemos que:

$$\frac{\partial e_1}{\partial t} = \overbrace{-e_1(k_{16} l_1 + k_{17} l_3)}^{\text{Activación de Formas Latentes}} \tag{3.6}$$

$$\frac{\partial e_2}{\partial t} = -e_2(k_{18} \rho_1 + k_{19} \rho_3) \tag{3.7}$$

$$\frac{\partial e_3}{\partial t} = -e_3(k_{40} z_1 + k_{41} z_3) \tag{3.8}$$

donde $\rho_1(t)$ y $\rho_3(t)$ denotan las concentraciones de Procolágeno I y III, y $z_1(t)$ y $z_3(t)$ son los correspondientes Cimógenos.
En respuesta a la lesión, los Fibroblastos sintetizan Procolágeno, pero experimentalmente se ha notado que hay una alta regulación del procolágeno

no sintetizado por TGFβ activo [3], por lo tanto las concentraciones de Procolágeno se ajustan a

$$\frac{\partial \rho_1}{\partial t} = \overbrace{(k_{20} + k_{21}\beta_1 + k_{22}\beta_3)f}^{\text{Secreción por Fibroblastos}} - \overbrace{k_{23}\rho_1}^{\text{Muerte natural}} - \overbrace{k_{18}e_2\rho_1}^{\text{Conversión por enzimas}} \tag{3.9}$$

$$\frac{\partial \rho_3}{\partial t} = (k_{24} + k_{25}\beta_1 + k_{26}\beta_3)f - k_{27}\rho_3 - k_{28}e_2\rho_3 \tag{3.10}$$

Los Colágenos I y III, denotados por $c_1(t)$ y $c_3(t)$, respectivamente, poseen una triple estructura de proteína en forma de hélice que es establecida por la activación de sus correspondientes Procoágenos . Las Colagenazas $s_1(t)$ y $s_3(t)$, de tipo I y III, respectivamente, degradan gradualmente sus indicados Colágenos, por lo cual

$$\frac{\partial c_1}{\partial t} = \overbrace{k_{28}\rho_1 e_2}^{\text{Activación}} - \overbrace{k_{29}s_1c_3}^{\text{Degradación}} \tag{3.11}$$

$$\frac{\partial c_3}{\partial t} = k_{30}\rho_3 e_2 - k_{31}s_3c_3 \tag{3.12}$$

En lo que respecta a los Cimógenos o formas inactivas de las Colagenazas, estos son secretados por los Fibroblastos, aunque tal secreción es inhibida por la presencia de TGFβ activo y la muerte o decaimiento de estos es tomado de primer orden

$$\frac{\partial z_1}{\partial t} = \overbrace{\frac{k_{32}fc_1}{1 + k_{33}\beta_1 + k_{34}\beta_3}}^{\text{Secreción por Fibroblastos}} - \overbrace{k_{35}z_1}^{\text{Decaimiento Natural}} - \overbrace{k_{40}e_3z_1}^{\text{Activación}} \tag{3.13}$$

$$\frac{\partial z_3}{\partial t} = \frac{k_{36}fc_3}{1 + k_{37}\beta_1 + k_{38}\beta_3} - k_{39}z_3 - k_{41}e_3z_3 \tag{3.14}$$

Por último, las Colagenazas I y III son las formas activas de los Cimógenos, que unen avidamente al Colágeno I y II. De este modo:

$$\frac{\partial s_1}{\partial t} = \overbrace{k_{42}z_1e_3}^{\text{Activación del Cimógeno}} - \overbrace{k_{43}s_1}^{\text{Muerte natural}} \tag{3.15}$$

$$\frac{\partial s_3}{\partial t} = k_{44}z_3e_3 - k_{45}s_3 \tag{3.16}$$

3.1. Reducción del modelo y Modificaciones

De acuerdo a lo mostrado anteriormente, se tiene un sistema conformado por dieciseis ecuaciones diferenciales parciales que describen el proceso de sanación de heridas. Sin embargo, en el proceso de sanación específicamente en implantes, debido a la activación de TGFβ, los tipos de colagenaza aquí considerados, alcanzan el equilibrio, de manera que las ecuaciones (3.4), (3.18), (3.9), (3.10), (3.13) y (3.14) están en equilibrio [15].
De este modo, nuestro sistema de dieciseis ecuaciones diferenciales parciales se reduce a díez y además, se obtienen los siguientes cálculos:

$$\begin{aligned} 0 = \frac{\partial \beta_1}{\partial t} &= k_{12}e_1l_1 - k_{13}\beta_1 \\ \beta_1 &= \frac{k_{12}e_1l_1}{k_{13}} \end{aligned} \tag{3.17}$$

$$\begin{aligned} 0 = \frac{\partial \beta_3}{\partial_3} &= k_{14}e_1l_3 - k_{15}\beta_3 \\ \beta_3 &= \frac{k_{14}e_1l_3}{k_{15}} \end{aligned} \tag{3.18}$$

$$\begin{aligned} 0 = \frac{\partial \rho_1}{\partial t} &= (k_{20} + k_{21}\beta_1 + k_{22}\beta_3)f - k_{23}\rho_1 - k_{18}e_2\rho_1 \\ (k_{23} + k_{18}e_2)\rho_1 &= (k_{20} + k_{21}\beta_1 + k_{22}\beta_3)f \\ \rho_1 &= \frac{(k_{20} + k_{21}\beta_1 + k_{22}\beta_3)f}{(k_{23} + k_{18}e_2)} \end{aligned} \tag{3.19}$$

$$\begin{aligned} 0 = \frac{\partial \rho_3}{\partial t} &= (k_{24} + k_{25}\beta_1 + k_{26}\beta_3)f - k_{27}\rho_3 - k_{28}e_2\rho_3 \\ (k_{27} + k_{19}e_2)\rho_3 &= (k_{24} + k_{25}\beta_1 + k_{26}\beta_3)f \\ \rho_3 &= \frac{(k_{24} + k_{25}\beta_1 + k_{26}\beta_3)f}{(k_{27} + k_{19}e_2)} \end{aligned} \tag{3.20}$$

$$
\begin{aligned}
0 = \frac{\partial z_1}{\partial t} &= \frac{k_{32} f c_1}{1 + k_{33}\beta_1 + k_{34}\beta_3} - k_{35} z_1 - k_{40} e_3 z_1 \\
(k_{35} + k_{40} e_3) z_1 &= \frac{k_{32} f c_1}{(1 + k_{33}\beta_1 + k_{34}\beta_3)} \\
z_1 &= \frac{k_{32} f c_1}{(1 + k_{33}\beta_1 + k_{34}\beta_3)(k_{35} + k_{40} e_3)} \qquad (3.21)
\end{aligned}
$$

$$
\begin{aligned}
0 = \frac{\partial z_3}{\partial t} &= \frac{k_{36} f c_3}{1 + k_{37}\beta_1 + k_{38}\beta_3} - k_{39} z_3 - k_{41} e_3 z_3 \\
(k_{39} + k_{41} e_3) z_3 &= \frac{k_{36} f c_3}{(1 + k_{37}\beta_1 + k_{38}\beta_3)} \\
z_3 &= \frac{k_{36} f c_3}{(1 + k_{37}\beta_1 + k_{38}\beta_3)(k_{39} + k_{41} e_3)} \qquad (3.22)
\end{aligned}
$$

Reemplazando (3.17) y (3.18) en (3.1):

$$
\begin{aligned}
\frac{\partial f}{\partial t} &= \Big[k_1 + k_2\Big(\frac{k_{12} e_1 l_1}{k_{13}}\Big) + k_3\Big(\frac{k_{14} e_1 l_3}{k_{15}}\Big)\Big] f\Big(1 - \frac{f}{k_0}\Big) - k_4 f \\
&= \Big[k_1 + \Big(\frac{k_2 k_{12}}{k_{13}}\Big) e_1 l_1 + \Big(\frac{k_3 k_{14}}{k_{15}}\Big) e_1 l_3\Big] f\Big(1 - \frac{f}{k_0}\Big) - k_4 f
\end{aligned}
$$

Denominando $B_1 = \dfrac{k_2 k_{12}}{k_{13}}$ y $B_2 = \dfrac{k_3 k_{14}}{k_{15}}$, entonces nos queda la siguiente ecuación

$$
\frac{\partial f}{\partial t} = \Big(k_1 + B_1 e_1 l_1 + B_2 e_1 l_3\Big) f\Big(1 - \frac{f}{k_0}\Big) - k_4 f \qquad (3.23)
$$

Reemplazando (3.19) y (3.20) en (3.7):

$$
\frac{\partial e_2}{\partial t} = -e_2\Big[k_{18}\Big(\frac{(k_{20} + k_{21}\beta_1 + k_{22}\beta_3) f}{k_{23} + k_{18} e_2}\Big) + k_{19}\Big(\frac{(k_{24} + k_{25}\beta_1 + k_{26}\beta_3) f}{k_{27} + k_{19} e_2}\Big)\Big]
$$

Sustituyendo el valor de (3.17) y (3.18), tenemos que

$$\begin{aligned}\frac{\partial e_2}{\partial t} &= -e_2 f\Big[\frac{k_{18}k_{20} + (k_{18}k_{21}k_{12}/k_{13})e_1l_1 + (k_{22}k_{18}k_{14}/k_{15})e_1l_3}{k_{23} + k_{18}e_2} \\ &\quad + \frac{k_{19}k_{24} + (k_{19}k_{25}k_{12}/k_{13})e_1l_1 + (k_{19}k_{26}k_{14}/k_{15})e_1l_3}{k_{27} + k_{19}e_2}\Big]\end{aligned}$$

Designando $B_3 = k_{18}k_{20}$, $B_4 = \frac{k_{18}k_{21}k_{12}}{k_{13}}$, $B_5 = \frac{k_{22}k_{18}k_{14}}{k_{15}}$, $B_6 = k_{19}k_{24}$, $B_7 = \frac{k_{19}k_{25}k_{12}}{k_{13}}$ y $B_8 = \frac{k_{19}k_{26}k_{14}}{k_{15}}$, resulta que

$$\frac{\partial e_2}{\partial t} = -e_2 f\Big[\frac{B_3 + B_4e_1l_1 + B_5e_1l_3}{k_{23} + k_{19}e_2} + \frac{B_6 + B_7e_1l_1 + B_8e_1l_3}{k_{27} + k_{19}e_2}\Big]. \tag{3.24}$$

Reemplazando (3.21) y (3.22) en (3.8):

$$\begin{aligned}\frac{\partial e_3}{\partial t} &= -e_3\Big[\frac{k_{40}k_{32}fc_1}{(1 + k_{33}\beta_1 + k_{34}\beta_3)(k_{35} + k_{40}e_3)} + \frac{k_{41}k_{36}fc_3}{(1 + k_{37}\beta_1 + k_{38}\beta_3)(k_{39} + k_{41}e_3)}\Big] \\ &= -e_3\Big[\frac{k_{40}k_{32}fc_1}{(1 + (k_{33}k_{12}/k_{13})e_1l_1 + (k_{34}k_{14}/k_{15})e_1l_3)(k_{35} + k_{40}e_3)} \\ &\quad + \frac{k_{41}k_{36}fc_3}{(1 + (k_{37}k_{12}/k_{13})e_1l_1 + (k_{38}k_{14}/k_{15})e_1l_3)(k_{39} + k_{41}e_3)}\Big].\end{aligned}$$

Asignando $B_9 = k_{40}k_{32}$, $B_{10} = \frac{k_{33}k_{12}}{k_{13}}$, $B_{11} = \frac{k_{34}k_{14}}{k_{15}}$, $B_{12} = k_{41}k_{36}$, $B_{13} = \frac{k_{37}k_{12}}{k_{13}}$, $B_{14} = \frac{k_{38}k_{14}}{k_{15}}$, nos queda que

$$\begin{aligned}\frac{\partial e_3}{\partial t} &= -e_3 f\Big[\frac{B_9c_1}{(1 + B_{10}e_1l_1 + B_{11}e_1l_3)(k_{35} + k_{40}e_3)} \\ &\quad + \frac{B_{12}c_3}{(1 + B_{13}e_1l_1 + B_{14}e_1l_3)(k_{39} + k_{41}e_3)}\Big].\end{aligned} \tag{3.25}$$

Reemplazando (3.19) en (3.11):

$$\begin{aligned}\frac{\partial c_1}{\partial t} &= k_{28}\Big[\frac{(k_{20}+k_{21}\beta_1+k_{22}\beta_3)f}{k_{23}+k_{18}e_2}\Big] - k_{29}s_1c_1 \\ &= fe_2\Big[\frac{k_{28}k_{20}+(k_{28}k_{21}k_{12}/k_{13})e_1l_1+(k_{28}k_{22}k_{14}/k_{15})e_1l_3}{k_{23}+k_{18}e_2}\Big] - k_{29}s_1c_1\end{aligned}$$

Sustituyendo $B_{15} = k_{28}k_{20}$, $B_{16} = \dfrac{k_{21}k_{12}}{k_{13}}$, $B_{17} = \dfrac{k_{22}k_{14}}{k_{15}}$, entonces

$$\frac{\partial c_1}{\partial t} = fe_2\Big[\frac{B_{15}+k_{28}B_{16}e_1l_1+k_{28}B_{17}e_1l_3}{k_{23}+k_{18}e_2}\Big] - k_{29}s_1c_1 \qquad (3.26)$$

Reemplazando (3.10) en (3.12):

$$\begin{aligned}\frac{\partial c_3}{\partial t} &= k_{30}\Big[\frac{(k_{24}+k_{25}\beta_1+k_{26}\beta_3)f}{k_{27}+k_{19}e_2}e_2\Big] - k_{31}s_3c_3 \\ &= fe_2\Big[\frac{k_{30}k_{24}+k_{30}(k_{25}k_{12}/k_{13})e_1l_1+k_{30}(k_{26}k_{14}/k_{15})e_1l_3}{k_{27}+k_{19}e_2}\Big] - k_{31}s_3c_3\end{aligned}$$

Simbolizando $B_{18} = k_{30}k_{24}$, $B_{19} = \dfrac{k_{25}k_{12}}{k_{13}}$, $B_{20} = \dfrac{k_{26}k_{14}}{k_{15}}$, la ecuación resultante es

$$\frac{\partial c_3}{\partial t} = fe_2\Big[\frac{B_{18}+k_{30}B_{19}e_1l_1+k_{30}B_{20}e_1l_3}{k_{27}+k_{19}e_2}\Big] - k_{31}s_3c_3 \qquad (3.27)$$

En el caso de la colagenaza de tipo I, reemplazando (3.21) en (3.15):

$$\begin{aligned}
\frac{\partial s_1}{\partial t} &= k_{42}e_3\left[\frac{k_{32}fc_1}{(1+k_{33}\beta_1+k_{34}\beta_3)(k_{35}+k_{40}e_3)}\right]-k_{43}s_1 \\
&= fc_1e_3\left[\frac{k_{42}k_{32}}{(1+(k_{33}k_{12}/k_{13})e_1l_1+(k_{34}k_{14}/k_{15})e_1l_3)(k_{35}+k_{40}e_3)}\right]-k_{43}s_1 \\
&= fc_1e_3\left[\frac{k_{42}k_{32}}{(1+B_{10}e_1l_1+B_{11}e_1l_3)(k_{35}+k_{40}e_3)}\right]-k_{43}s_1
\end{aligned}$$

Simbolizando $B_{21} = k_{42}k_{32}$, entonces

$$\frac{\partial s_1}{\partial t} = \frac{B_{21}fc_1e_3}{(1+B_{10}e_1l_1+B_{11}e_1l_3)(k_{35}+k_{40}e_3)} - k_{43}s_1 \qquad (3.28)$$

Para el caso de la colagenaza de tipo III, sustituimos (3.22) en (3.16):

$$\begin{aligned}
\frac{\partial s_3}{\partial t} &= k_{44}\left[\frac{k_{36}fc_3}{(1+k_{37}\beta_1+k_{38}\beta_3)(k_{39}+k_{41}e_3)}\right]-k_{45}s_3 \\
&= fc_3e_3\left[\frac{k_{44}k_{36}}{(1+(k_{37}k_{12}/k_{13})e_1l_1+(k_{38}k_{14}/k_{15})e_1l_3)(k_{39}+k_{41}e_3)}\right]-k_{45}s_3
\end{aligned}$$

Denotando $B_{22} = k_{44}k_{36}$, $\quad B_{23} = \dfrac{k_{37}k_{12}}{k_{13}}$, $\quad B_{24} = \dfrac{k_{28}k_{14}}{k_{15}}$

$$\frac{\partial s_3}{\partial t} = \frac{B_{22}fc_3e_3}{(1+B_{23}e_1l_1+B_{24}e_1l_3)(k_{39}+k_{41}e_3)} - k_{45}s_3 \qquad (3.29)$$

Después de este proceso de reescritura de las ecuaciones diferenciales parciales que formaban parte del sistema inicial, éste se reduce a díez ecuaciones, que incluye a las ecuaciones que van desde (3.23) hasta (3.29). El nuevo sistema es el siguiente:

$$
\begin{aligned}
\frac{\partial f}{\partial t} &= \Big(k_1 + B_1 e_1 l_1 + B_2 e_1 l_3\Big) f\Big(1 - \frac{f}{k_0}\Big) - k_4 f \\
\frac{\partial l_1}{\partial t} &= \frac{k_5 f l_1}{1 + k_6 l_3 + k_7 l_1} - k_8 l_1 - k_{16} e_1 l_1 \\
\frac{\partial l_3}{\partial t} &= \frac{k_9 f l_3}{1 + k_{10} l_3} - k_{11} l_3 - k_7 e_1 l_3 \\
\frac{\partial e_1}{\partial t} &= -e_1 (k_{16} l_1 + k_{17} l_3) \\
\frac{\partial e_2}{\partial t} &= -e_2 f \Big[\frac{B_3 + B_4 e_1 l_1 + B_5 e_1 l_3}{k_{23} + k_{19} e_2} + \frac{B_6 + B_7 e_1 l_1 + B_8 e_1 l_3}{k_{27} + k_{19} e_2}\Big] \\
\frac{\partial e_3}{\partial t} &= -e_3 f \Big[\frac{B_9 c_1}{(1 + B_{10} e_1 l_1 + B_{11} e_1 l_3)(k_{35} + k_{40} e_3)} \\
&\quad + \frac{B_{12} c_3}{(1 + B_{13} e_1 l_1 + B_{14} e_1 l_3)(k_{39} + k_{41} e_3)}\Big] \\
\frac{\partial c_1}{\partial t} &= f e_2 \Big[\frac{B_{15} + k_{28} B_{16} e_1 l_1 + k_{28} B_{17} e_1 l_3}{k_{23} + k_{18} e_2}\Big] - k_{29} s_1 c_1 \\
\frac{\partial c_3}{\partial t} &= f e_2 \Big[\frac{B_{18} + k_{30} B_{19} e_1 l_1 + k_{30} B_{20} e_1 l_3}{k_{27} + k_{19} e_2}\Big] - k_{31} s_3 c_3 \\
\frac{\partial s_1}{\partial t} &= \frac{B_{21} f c_1 e_3}{(1 + B_{10} e_1 l_1 + B_{11} e_1 l_3)(k_{35} + k_{40} e_3)} - k_{43} s_1 \\
\frac{\partial s_3}{\partial t} &= \frac{B_{22} f c_3 e_3}{(1 + B_{23} e_1 l_1 + B_{24} e_1 l_3)(k_{39} + k_{41} e_3)} - k_{45} s_3.
\end{aligned}
$$

3.2. Elección de Parámetros

Algunos de los parámetros que se indican en el sistema de ecuaciones descrito en la sección anterior son datos estimados experimentalmente referenciados en [3, 15], otros parámetros son estimaciones numéricas que se adaptan a los datos experimentales del colágeno tomados como referencia en este modelo. A continuación se dan los parámetros usados en las simulaciones

$$k_0 = 3.5, \quad k_1 = 0.7222, \quad k_5 = 100, \quad k_9 = 100, \quad k_{16} = 0.1, \quad k_{17} = 0.1,$$

$$k_{23} = 1, \quad k_{29} = 1, \quad k_{31} = 1, \quad k_{35} = 10,$$

$$k_{39} = 10, \quad k_{40} = 10, \quad k_{41} = 10, \quad k_{43} = 1, \quad k_{45} = 1,$$

$$B_1 = \frac{k_2 k_{12}}{k_{13}} = 0.5, \quad B_2 = \frac{k_3 k_{14}}{k_{15}} = 0.5, \quad B_3 = k_{18} k_{20} = 3,$$

$$B_4 = \frac{k_{18} k_{21} k_{12}}{k_{13}} = 1.5, \quad B_5 = \frac{k_{18} k_{22} k_{14}}{k_{15}} = 3.5, \quad B_6 = k_{19} k_{24} = 3,$$

$$B_7 = \frac{k_{19} k_{25} k_{12}}{k_{13}} = 1.5, \quad B_8 = \frac{k_{19} k_{26} k_{14}}{k_{15}} = 2, \quad B_9 = k_{40} k_{32} = 50,$$

$$B_{10} = \frac{k_{33} k_{12}}{k_{13}} = 1, \quad B_{12} = k_{41} k_{36} = 50, \quad B_{13} = \frac{k_{37} k_{12}}{k_{13}} = 3,$$

$$B_{14} = \frac{k_{38} k_{14}}{k_{15}} = 1, \quad B_{15} = k_{28} k_{20} = 5.4, \quad B_{16} = \frac{k_{21} k_{12}}{k_{13}} = \frac{B_4}{k_{18}} = 0.15,$$

$$B_{17} = \frac{k_{22} k_{14}}{k_{15}} = \frac{B_5}{k_{18}} = 0.35, \quad B_{19} = \frac{k_{25} k_{12}}{k_{13}} = \frac{B_7}{k_{19}} = 0.15,$$

$$B_{20} = \frac{k_{26} k_{14}}{k_{15}} = \frac{B_8}{k_{19}} = 0.2, \quad B_{21} = k_{42} k_{32} = 1.5,$$

$$B_{22} = k_{44} k_{36} = 4.5, \quad B_{23} = \frac{k_{37} k_{12}}{k_{13}} = 3, \quad B_{24} = \frac{k_{37} K_{12}}{k_{13}} = 1.$$

Un carácter peculiar de la reacción a implantes neuronales es que la tasa de activación de Colágenos Latentes a Colágenos Activos puede saturarse fácilmente bajo la presencia de abundante e_2 [15], por tal razón en las ecua-

UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
BIBLIOTECA FERNÁNDEZ DE MADRID
CENTRO DE INFORMACION Y DOCUMENTACION

ciones que representan a los tipos de Colágenos aquí estudiados, se omite el efecto del multiplicando e_2 y se aproxima k_{27} a 1. Así mismo, se multiplican estas ecuaciones por el parámetro de escala $\lambda = 0.07$, que permite que los valores numéricos de c_1 y c_3 estén en el mismo orden de magnitud de los datos experimentales.

En este sentido, el sistema de ecuaciones queda entonces de la siguiente manera:

$$
\begin{aligned}
\frac{\partial f}{\partial t} &= \Big(k_1 + B_1 e_1 l_1 + B_2 e_1 l_3\Big) f\Big(1 - \frac{f}{k_0}\Big) - k_4 f \\
\frac{\partial l_1}{\partial t} &= \frac{k_5 f l_1}{1 + k_6 l_3 + k_7 l_1} - k_8 l_1 - k_{16} e_1 l_1 \\
\frac{\partial l_3}{\partial t} &= \frac{k_9 f l_3}{1 + k_{10} l_3} - k_{11} l_3 - k_7 e_1 l_3 \\
\frac{\partial e_1}{\partial t} &= -e_1 (k_{16} l_1 + k_{17} l_3) \\
\frac{\partial e_2}{\partial t} &= -e_2 f \Big[\frac{B_3 + B_4 e_1 l_1 + B_5 e_1 l_3}{k_{23} + k_{19} e_2} + \frac{B_6 + B_7 e_1 l_1 + B_8 e_1 l_3}{k_{27} + k_{19} e_2}\Big] \\
\frac{\partial e_3}{\partial t} &= -e_3 f \Big[\frac{B_9 c_1}{(1 + B_{10} e_1 l_1 + B_{11} e_1 l_3)(k_{35} + k_{40} e_3)} \\
&\quad + \frac{B_{12} c_3}{(1 + B_{13} e_1 l_1 + B_{14} e_1 l_3)(k_{39} + k_{41} e_3)}\Big] \\
\frac{\partial c_1}{\partial t} &= \lambda \Big[f\Big(\frac{B_{15} + k_{28} B_{16} e_1 l_1 + k_{28} B_{17} e_1 l_3}{k_{23} + k_{18} e_2}\Big) - k_{29} s_1 c_1\Big]
\end{aligned}
$$

$$
\begin{aligned}
\frac{\partial c_3}{\partial t} &= \lambda\Big[\Big(\frac{B_{18} + k_{30}B_{19}e_1l_1 + k_{30}B_{20}e_1l_3}{k_{27} + k_{19}e_2}\Big) - k_{31}s_3c_3\Big] \\
\frac{\partial s_1}{\partial t} &= \frac{B_{21}fc_1e_3}{(1 + B_{10}e_1l_1 + B_{11}e_1l_3)(k_{35} + k_{40}e_3)} - k_{43}s_1 \\
\frac{\partial s_3}{\partial t} &= \frac{B_{22}fc_3e_3}{(1 + B_{23}e_1l_1 + B_{24}e_1l_3)(k_{39} + k_{41}e_3)} - k_{45}s_3.
\end{aligned}
$$

A demás, dentro de esta modelación existe también un grupo "seleccionado" de parámetros que se logra mediante simulaciones numéricas, de modo que el resultado de la simulación coincida o se aproxime a los datos experimentales.
Estos valores se escogieron de manera similar al trabajo hecho por Dale [3] al variar los parámetros en procesos de sanación de heridas fetales y de adultos. Los parámetros elegidos son los que se dan a continuación:

$$k_6 = 7.5, \quad k_7 = 0.1, \quad k_8 = 15, \quad k_{10} = 0.45, \quad k_{11} = 15,$$

$$k_{18} = 85, \quad k_{19} = 85,$$

$$B_{18} = k_{30}k_{24} = 67.5, \quad B_{11} = \frac{K_{34}k_{14}}{k_{15}} = 202.5$$

Dado esto, se encuentran los dos siguientes parámetros necesarios para solucionar el sistema:

$$k_{30} = \frac{B_{18}k_{19}}{B_6} = \frac{67.5 \times 85}{3} = 1912.5, \quad k_{28} = \frac{B_{15}k_{18}}{B_3} = \frac{5.4 \times 85}{3} = 153.$$

3.3. Condiciones Iniciales

En general, el sistema estudiado consta de 10 ecuaciones diferenciales parciales, que representan al mismo número de variables dentro del proceso de implantación, donde las condiciones iniciales de cada una de ellas son las siguientes [3]:

$$f(0) = l_1(0) = l_3(0) = 0.1.$$

$$e_i(0) = 1, \quad \text{para} \quad i = 1, 2, 3.$$

$$c_1(0) = c_3(0) = s_1(0) = s_3(0) = 0.$$

Capítulo 4

Simulación de la formación de Colágeno

A continuación está la tabla de los datos experimentales correspondientes al Colágeno, en depósitos en una membrana PET [15].

	1	2	3	4	5
4 días	1.5	1.12	0.847	0.957	0.957
7 días	19.63	19.12	20.29	25.8	27.43
14 días	149.96	74.73	89.54	128.82	110.76
21 días	106.32	115.52	140.52	132.94	115.89
28 días	148.32	134.92	179.93	111.8	148.34

Promediados los valores de Colágenos experimentales correspondientes a los días 2 y 3, la figura 4.1 hace una comparación entre dichos datos y la simulación del modelo matemático. Esta simulación fue hecha por medio del programa MATLAB 7.1.0.246 (R 14), Service Pack 3, a través del Método de Runge Kuta de orden cuatro explicado en el primer capítulo, llevando a cabo un conjunto exhaustivo de pruebas estándar destinadas a una validación de planes numéricos y una reducción de los errores de truncamiento.

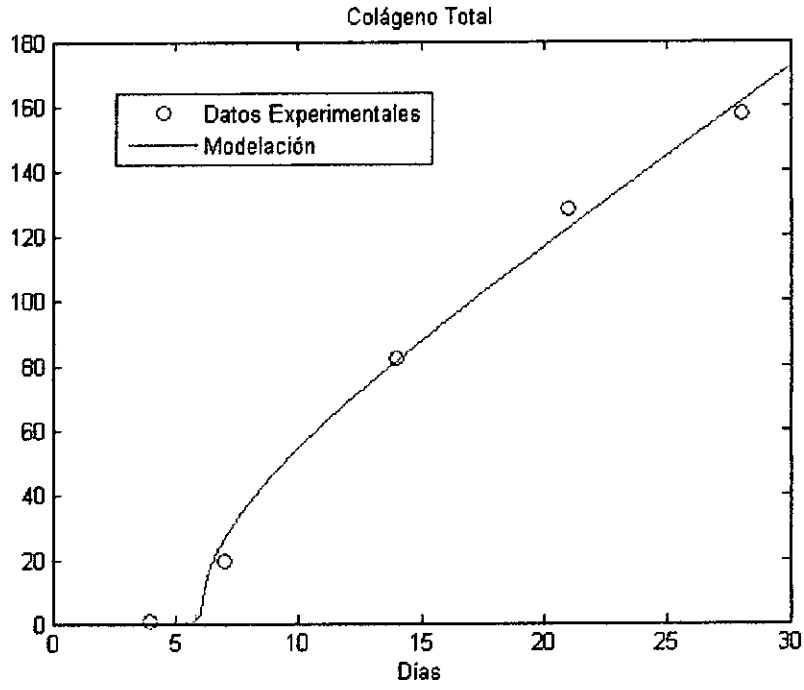

Figura 4.1: Comparación de los datos experimentales y los datos correspondientes a la simulación, para un período de 28 días.

4.1. Sensibilidad de los parámetros

Para estar seguros de que el sistema es lo suficientemente fuerte para los distintos errores de medición y las variaciones en los parámetros, encontramos que el sistema no es sensible a la mayoria de los parámetros, como es el caso de k_6, k_7, k_8, entre otros.
La figura 4.3 muestra una simulación del colágeno total, aumentando y disminuyendo los niveles de k_6 en 15 % y 30 %, observándose que al variar los niveles de k_6 el Colgéno total no sufre modificaciones, lo que significa que aunque este parámetro se modifique los niveles del Colágeno se conservan intactos. El modelo es insensible a cambios pequeños en el parámetro k_6.

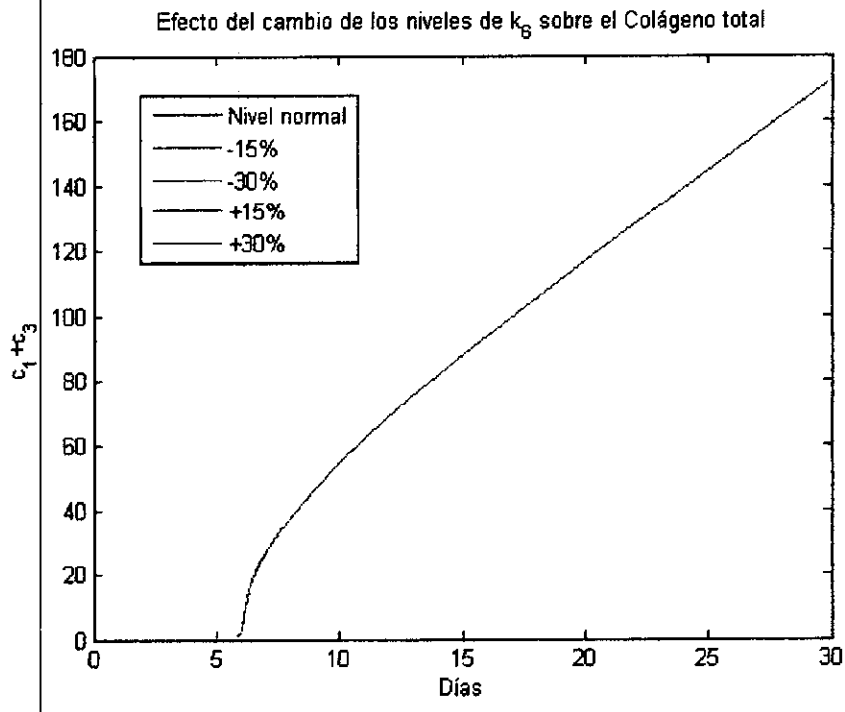

Figura 4.2: El Colágeno Total a diferentes niveles de k_6 no posee variaciones. El Colégeno no es sensible a k_6.

De igual forma, el sistema es sensible a los cambios en algunos parámetros, como es el caso de k_{18} y k_{19}. En la gráfica 4.4 se muestra como la variación de k_{18} puede conducir a una gran discrepancia de las cantidades reales de Colágeno.

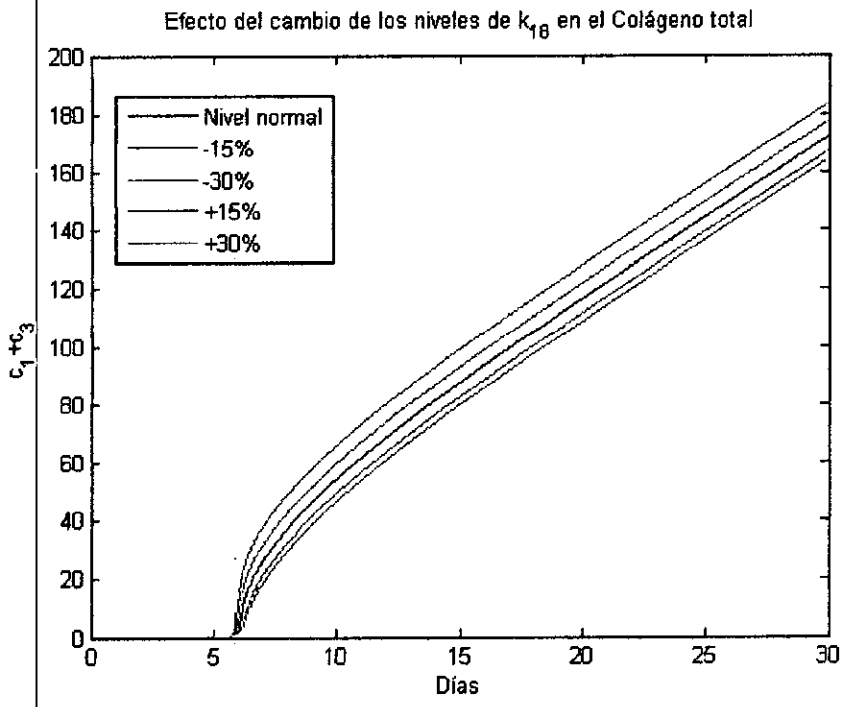

Figura 4.3: Variaciones del Colágeno Total a diferentes niveles de k_{18}, en un período de 28 días.

4.2. Dinámica temporal

En esta sección se muestran algunos experimentos numéricos de las reacciones a los cuerpos extraños en el proceso de implantación.

1. Utilizando el conjunto de parámetros estimados en el capítulo 3 y con base en el conjunto de valores iniciales establecidos en el mismo, se ha resuelto el sistema de 10 ecuaciones diferenciales parciales descrito en el mismo, de modo que todas las variables en el sistema se calcularon y la figura 4.2 indica los cursos del tiempo de cada variable en el sistema.

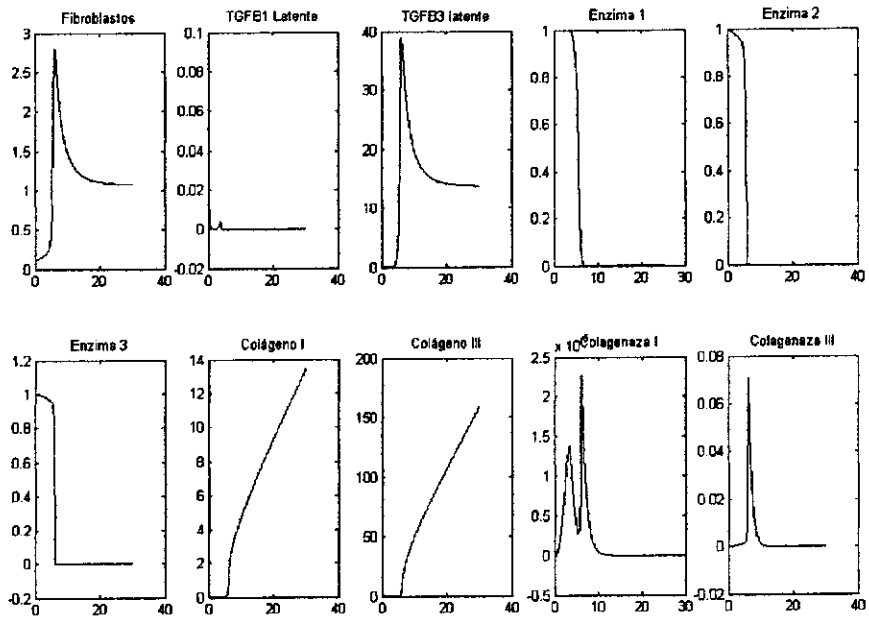

Figura 4.4: Simulación cinética de la dinámica de las variables que representan Los Fibroblastos, El TGFβ1 latente, etc., durante un período de 28 días.

2. Mediante algunas variaciones de las condiciones iniciales del Colágeno de Tipo I y III, se muestra como estas modificaciones cambian el comportamiento del Colágeno de tipo I. Sin embargo, tales modificaciones no varían la concentración total del Colágeno de tipo III, observándose entonces que el Colágeno I es sensible a cambios en sus condiciones iniciales y el Colágeno III no lo es (Figura (4.5)).

3. A través de ciertas variaciones en las condiciones iniciales de las variables consideradas en la figura 4.4 el comportamiento estas en todos los casos salvo los Factores de Creciemiento Latentes tienden a modificarse, hecho apreciable en las figuras (4.6), (4.7), (4.8) y (4.9).

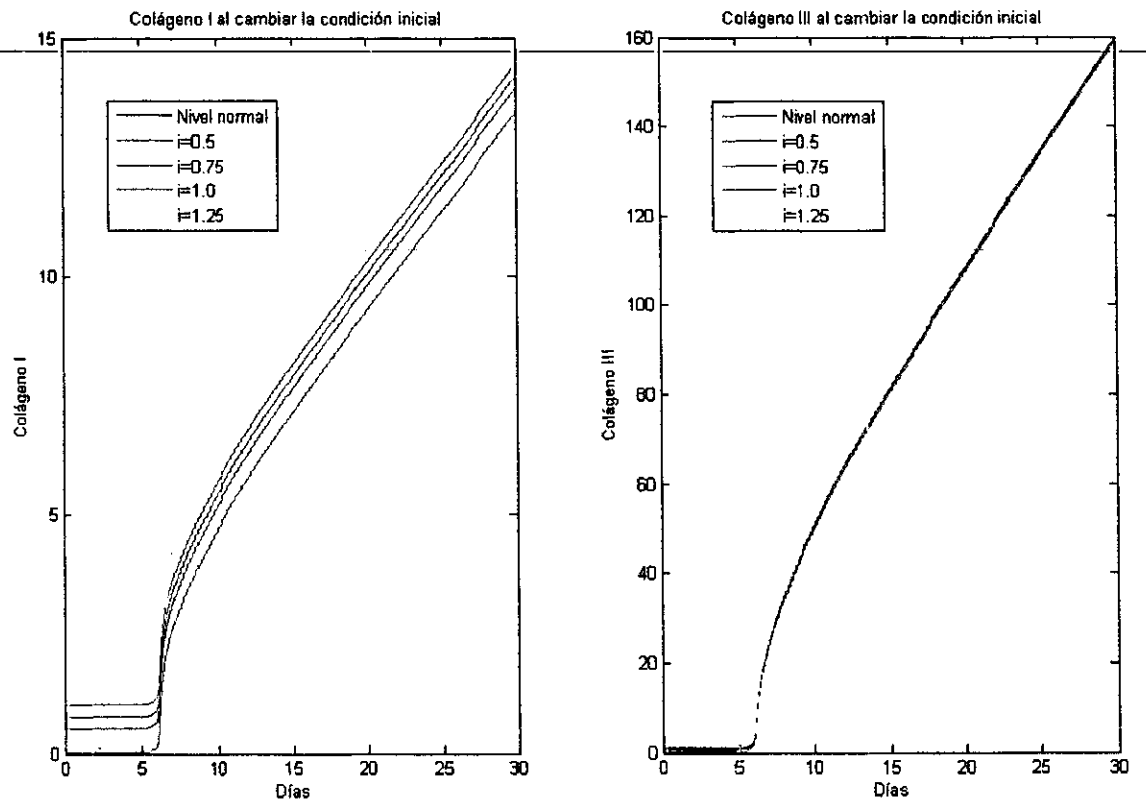

Figura 4.5: Nivel total de Colágeno para distintas condiciones iniciales, en un período de 28 días.

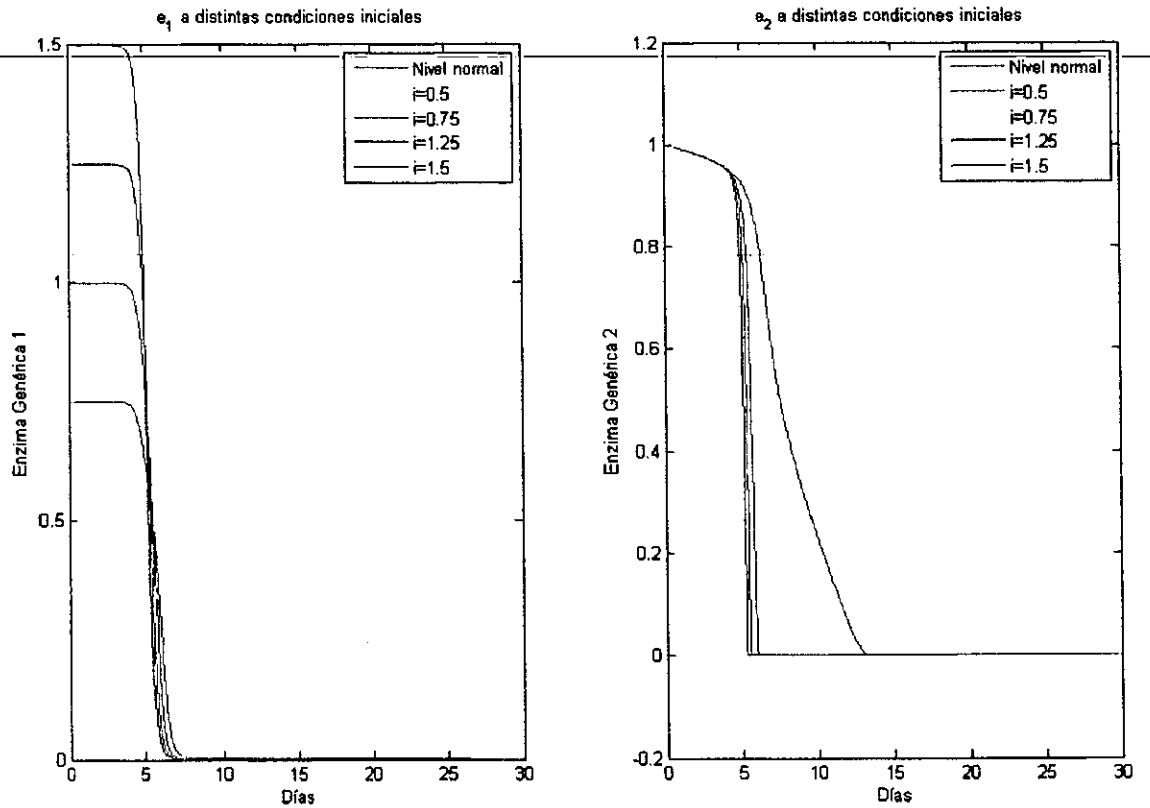

Figura 4.6: Variación de e_1 y e_2 a distintas condiciones iniciales, en un período de 28 días.

6246

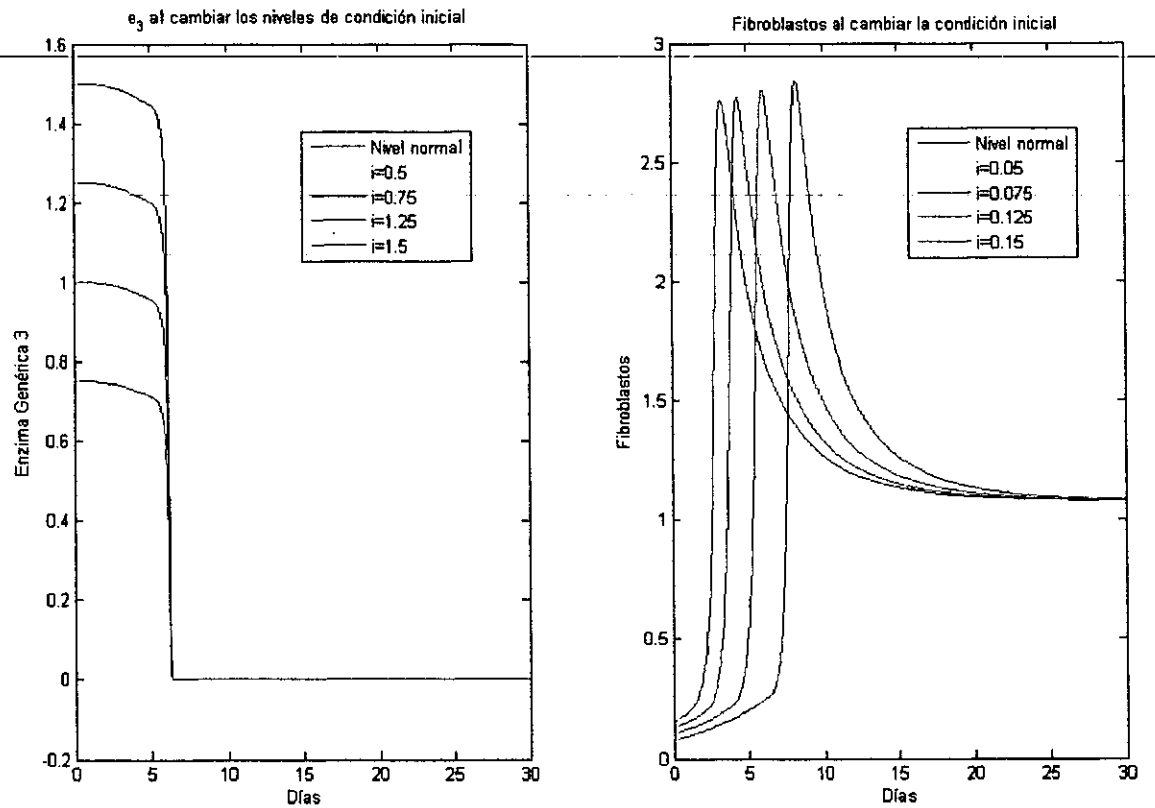

Figura 4.7: Variaciones de e_3 y f a distintas condiciones iniciales, en un período de 28 días.

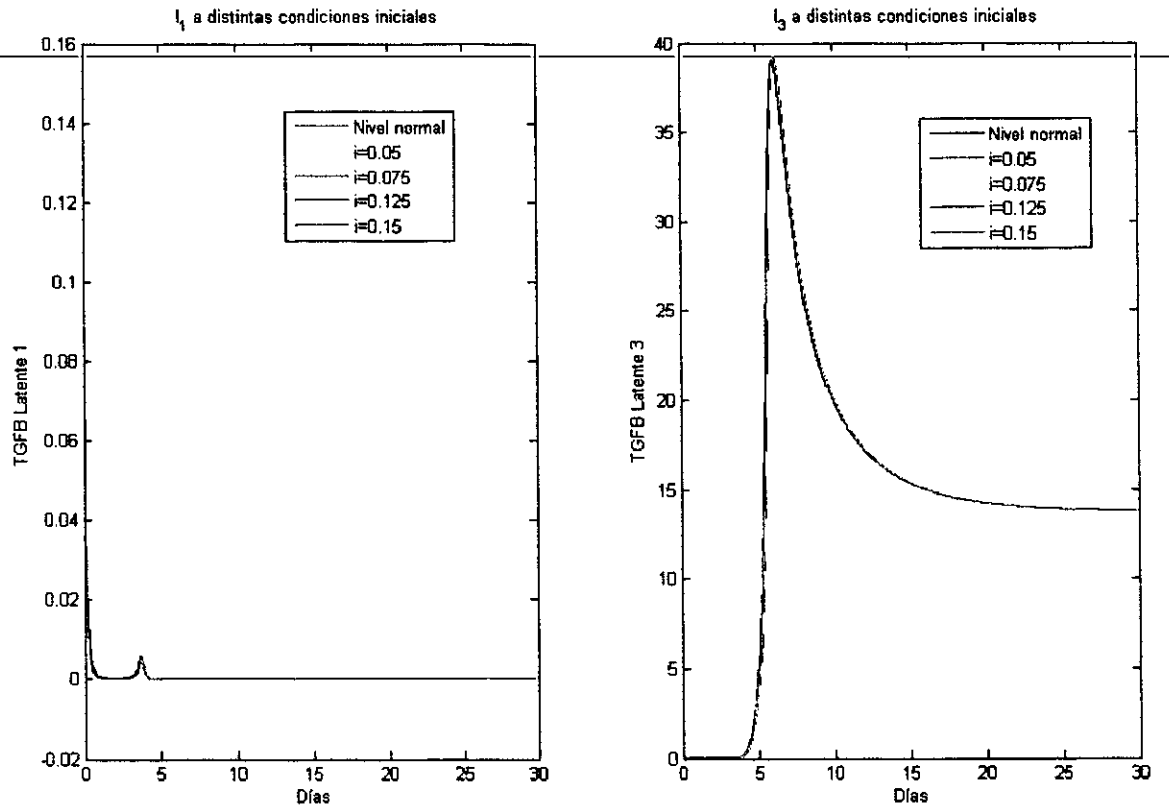

Figura 4.8: Los TGFβ Latentes no se modifican a distintas condiciones iniciales, en un período de 28 días.

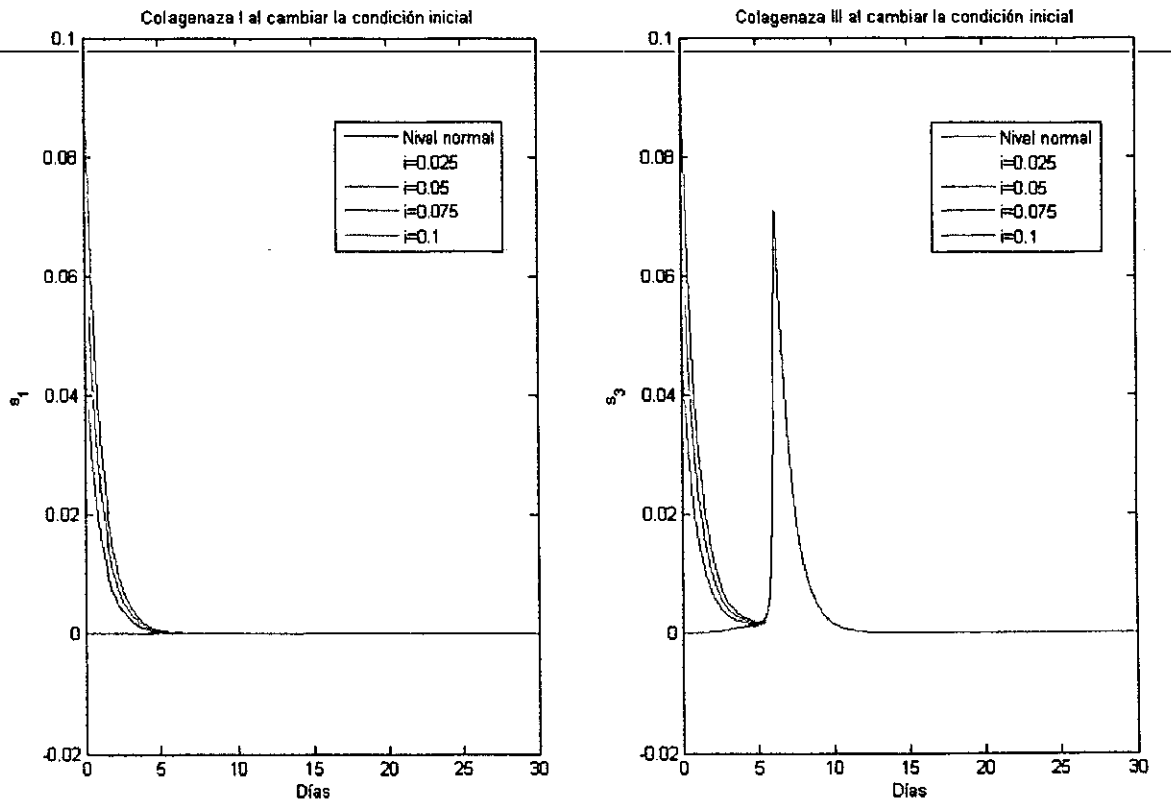

Figura 4.9: Variaciones de los tipos I y III de Colagenaza para distintas condiciones iniciales, en un período de 28 días.

Conclusiones

- El sistema de ecuaciones que modela las reacciones y la sanación de heridas del organismo ante un proceso de implantación es consistente con los datos experimentales de la formación del Colágeno.
- El Colágeno total I sufre modificaciones al variar los niveles de su condición inicial y el Colágeno total III no padece tales modificaciones al variar su condición inicial.
- El modelo matemático propuesto es capaz de predecir el comportamiento gráfico de todas las variables asociadas a la reacción de cuerpos extraños en procesos de implantación, esto mediante una serie de simulaciones numéricas hechas en el programa computacional Matlab.
- El sistema es sensible a ciertos párametros. Particularmente los niveles de Colágeno total cambian al modificar los valores de k_{18}.
  De la misma manera, existen parámetros a los cuales el sistema no es sensible, caso particular de k_6.
- El comportamiento de la mayor parte de las variables del sistema en distintas condiciones iniciales sufre cambios considerables. En el caso particular de los Factores de Crecimiento latentes 1 y 3 no existen variaciones, luego éstos no son sensibles a dichos cambios.

Anexos

En esta sección se anexan las simulaciones hechas en MATLAB 7.1.0.246 (R 14), Service Pack 3, que permiten el desarrollo del trabajo.

1. Función "sanacion"que modela el Sistema de Ecuaciones Diferenciales Final descrito en la sección 3.3.

```
function dy=sanacion(t,y)
f=y(1); l1=y(2); l3=y(3); e1=y(4); e2=y(5); e3=y(6); c1=y(7);
c3=y(8); s1=y(9); s3=y(10);
dy=zeros(10,1);
k0=3.5; k1=0.72222;
k4=0.5; k5=100; k6=7.5;
k7=0.1; k8=15; k9=100;
k10=0.45; k11=15; k16=0.1;
k17=0.1; k18=85; k19=85;
k23=1; k27=1; k29=1;
k31=1; k35=10;
k39=10; k40=10; k41=10;
k43=1; k45=1; B1=0.5;
B2=0.5; B3=3; B4=1.5;
B5=3.5; B6=3; B7=1.5;
B8=2; B9=50; B10=1;
B11=172.125; B12=50; B13=3;
B14=1; B15=5.4; B16=1.5./k18;
B17=3.5./k18; B18=67.5; B19=1.5./k19;
B20=2./k19; B21=1.5; B22=4.5;
B23=3; B24=1;
```

```
k30=(B18.*k19)./B6;
k28=(B15.*k18)./B3;   lambda=0.07;

df=(k1+B1.*e1.*l1+B2.*e1.*l3).*f.*(1-(f./k0))-k4.*f;
dl1= k5.*f.*l1./(1+k6.*l3+k7.*l1)-k8.*l1-k16.*e1.*l1 ;
dl3=k9.*f.*l3./(1+k10.*l3)- k11.*l3-k17.*e1.*l3 ;
de1=-e1.*(k16.*l1+k17.*l3) ;
de2=-e2.*f.*((B3+B4.*e1.*l1+B5.*e1.*l3)./(k23+k18.*e2)+
(B6+B7.*e1.*l1+B8.*e1.*l3)./(k27+k19.*e2));
de3=-e3.*f.*(B9.*c1./((1+B10.*e1.*l1+B11.*e1.*l3).*
(k35+k40.*e3)) + B12.*c3./((1+B13.*e1.*l1 + B14.*e1.*l3)
.*(k39+k41.*e3)));
dc1=lambda.*(f.*((B15+k28.*B16.*e1.*l1+k28.*B17.*e1.*l3)./
(k23+k18.*e2))-k29.*s1.*c1);
dc3=lambda.*(f.*((B18+k30.*B19.*e1.*l1+ k30.*B20.*e1.*l3)./
(k27+k19.*e2))-k31.*s3.*c3);
ds1=B21.*f.*c1.*e3./((1+B10.*e1.*l1 + B11.*e1.*l3).*
(k35+k40.*e3))-k43.*s1;
ds3=B22.*f.*c3.*e3./((1+B23.*e1.*l1+ B24.*e1.*l3).*
(k39+k41.*e3))-k45.*s3;
dy(1)=df;  dy(2)=dl1; dy(3)=dl3; dy(4)=de1; dy(5)=de2;
dy(6)=de3; dy(7)=dc1; dy(8)=dc3; dy(9)=ds1; dy(10)=ds3;
```

2. Simulación del Colágeno total con los datos experimentales. Figura 4.1.

```
x=[4 7 14 21 28];
y=[0.9835 19.705 82.135 128.02 157.425];
%promedio de muestra 2 y 3
plot(x,y,'o');
hold on
[t,y]=ode45(@sanacion,[0 30],[0.1 0.1 0.1 1 1 1 0 0 0 0]);
plot(t,y(:,8)+y(:,7));
legend({'Datos Experimentales','Modelacion'});
title('Colageno Total');
xlabel('Dias');
```

3. Para hacer la figura 4.2 fue necesario modificar varias veces la función "sanacion"descrita en el punto anterior, formando ahora las funciones

sanacionI, sanacionII, sanacionIII y *sanacionIIII*, donde la diferencia con la función original es el valor de $k6$ y el nombre inicial que se le designa. Por ejemplo, en el caso de *sanacionI*:

```
function dy=sanacionI(t,y)
f=y(1); l1=y(2); l3=y(3); e1=y(4); e2=y(5);
e3=y(6); c1=y(7);
c3=y(8); s1=y(9); s3=y(10);
dy=zeros(10,1);
k0=3.5; k1=0.72222;
k4=0.5; k5=100; k6=6.375;
k7=0.1; k8=15; k9=100;
k10=0.45; k11=15; k16=0.1;
k17=0.1; k18=85; k19=85;
k23=1; k27=1; k29=1;
k31=1; k35=10;
k39=10; k40=10; k41=10;
k43=1; k45=1; B1=0.5;
B2=0.5; B3=3; B4=1.5;
B5=3.5; B6=3; B7=1.5;
B8=2; B9=50; B10=1;
B11=202.5; B12=50; B13=3;
B14=1; B15=5.4; B16=1.5./k18;
B17=3.5./k18; B18=67.5; B19=1.5./k19;
B20=2./k19; B21=1.5; B22=4.5;
B23=3; B24=1;
k30=(B18.*k19)./B6;
k28=(B15.*k18)./B3;   lambda=0.07;

df=(k1+B1.*e1.*l1+B2.*e1.*l3).*f.*(1-(f./k0))-k4.*f;
dl1= k5.*f.*l1./(1+k6.*l3+k7.*l1)-k8.*l1-k16.*e1.*l1 ;
dl3=k9.*f.*l3./(1+k10.*l3)- k11.*l3-k17.*e1.*l3 ;
de1=-e1.*(k16.*l1+k17.*l3) ;
de2=e2.*f.*((B3+B4.*e1.*l1+B5.*e1.*l3)./(k23+k18.*e2)
+(B6+B7.*e1.*l1+B8.*e1.*l3)./(k27+k19.*e2));
de3=-e3.*f.*(B9.*c1./((1+B10.*e1.*l1+B11.*e1.*l3).*
(k35+k40.*e3)) + B12.*c3./((1+B13.*e1.*l1 + B14.*e1.*l3)
.*(k39+k41.*e3)));
```

```
dc1=lambda.*(f.*((B15+k28.*B16.*e1.*l1+k28.*B17.*e1.*l3)./
(k23+k18.*e2))-k29.*s1.*c1);
dc3=lambda.*(f.*((B18+k30.*B19.*e1.*l1+ k30.*B20.*e1.*l3)./
(k27+k19.*e2))-k31.*s3.*c3);
ds1=B21.*f.*c1.*e3./((1+B10.*e1.*l1 + B11.*e1.*l3).*
(k35+k40.*e3))-k43.*s1;
ds3=B22.*f.*c3.*e3./((1+B23.*e1.*l1+ B24.*e1.*l3).*
(k39+k41.*e3))-k45.*s3;
dy(1)=df;  dy(2)=dl1; dy(3)=dl3; dy(4)=de1; dy(5)=de2;
dy(6)=de3;dy(7)=dc1; dy(8)=dc3; dy(9)=ds1; dy(10)=ds3;
```

Para el caso de *sanacionII, sanacionIII* y *sanacionIIII*, los valores de $k6$ son respectivamente 5.25, 7.875 y 9.75.

4. Para hacer la figura 4.3 se establecieron las funciones *cambiando1, cambiando2, cambiando3* y *cambiando4*, donde la diferencia con la función *"sanacion"* es el valor de $k18$. En el caso particular de la función *cambiando1* la estructura es la siguiente:

```
function dy=cambiando1(t,y)
f=y(1); l1=y(2); l3=y(3); e1=y(4); e2=y(5); e3=y(6);
c1=y(7); c3=y(8); s1=y(9); s3=y(10);
dy=zeros(10,1);
k0=3.5; k1=0.72222;
k4=0.5; k5=100; k6=7.5;
k7=0.1; k8=15; k9=100;
k10=0.45; k11=15; k16=0.1;
k17=0.1; k18=72.25; k19=85;
k23=1; k27=1; k29=1;
k31=1; k35=10;
k39=10; k40=10; k41=10;
k43=1; k45=1; B1=0.5;
B2=0.5; B3=3; B4=1.5;
B5=3.5; B6=3; B7=1.5;
B8=2; B9=50; B10=1;
B11=172.125; B12=50; B13=3;
B14=1; B15=5.4; B16=1.5./k18;
B17=3.5./k18; B18=67.5; B19=1.5./k19;
```

UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
BIBLIOTECA FERNÁNDEZ DE MADRID
CENTRO DE INFORMACION Y DOCUMENTACION

```
B20=2./k19; B21=1.5; B22=4.5;
B23=3; B24=1;
k30=(B18.*k19)./B6;
k28=(B15.*k18)./B3;   lambda=0.07;

df=(k1+B1.*e1.*l1+B2.*e1.*l3).*f.*(1-(f./k0))-k4.*f;
dl1= k5.*f.*l1./(1+k6.*l3+k7.*l1)-k8.*l1-k16.*e1.*l1 ;
dl3=k9.*f.*l3./(1+k10.*l3)- k11.*l3-k17.*e1.*l3 ;
de1=-e1.*(k16.*l1+k17.*l3) ;
de2=-e2.*f.*((B3+B4.*e1.*l1+B5.*e1.*l3)./(k23+k18.*e2)+
(B6+B7.*e1.*l1+B8.*e1.*l3)./(k27+k19.*e2));
de3=-e3.*f.*(B9.*c1./((1+B10.*e1.*l1+B11.*e1.*l3).
*(k35+k40.*e3)) + B12.*c3./((1+B13.*e1.*l1 + B14.*e1.*l3).*
(k39+k41.*e3)));
dc1=lambda.*(f.*((B15+k28.*B16.*e1.*l1+k28.*B17.*e1.*l3)./
(k23+k18.*e2))-k29.*s1.*c1);
dc3=lambda.*(f.*((B18+k30.*B19.*e1.*l1+ k30.*B20.*e1.*l3)./
(k27+k19.*e2))-k31.*s3.*c3);
ds1=B21.*f.*c1.*e3./((1+B10.*e1.*l1 + B11.*e1.*l3).*
(k35+k40.*e3))-k43.*s1;
ds3=B22.*f.*c3.*e3./((1+B23.*e1.*l1+ B24.*e1.*l3).*
(k39+k41.*e3))-k45.*s3;
dy(1)=df;  dy(2)=dl1; dy(3)=dl3; dy(4)=de1; dy(5)=de2;
dy(6)=de3; dy(7)=dc1; dy(8)=dc3; dy(9)=ds1; dy(10)=ds3;
```

En el caso de las funciones *cambiando2, cambiando3* y *cambiando4*, los valores de $k18$ son respectivamente 59.2, 97.75 y 105.5.

Teniendo estas funciones ya definidas, entonces la simulación para la figura 4.3 es:

```
[t,y]=ode45(@sanacion,[0 30],[0.1 0.1 0.1 1 1 1 0 0 0 0]);
plot(t,y(:,8)+y(:,7),'k');
hold on
[t,y]=ode45(@cambiando1,[0 30],[0.1 0.1 0.1 1 1 1 0 0 0 0]);
plot(t,y(:,8)+y(:,7),'b');
hold on
```

```
[t,y]=ode45(@cambiando2,[0 30],[0.1 0.1 0.1 1 1 1 0 0 0 0]);
plot(t,y(:,8)+y(:,7),'r');
hold on
[t,y]=ode45(@cambiando3,[0 30],[0.1 0.1 0.1 1 1 1 0 0 0 0]);
plot(t,y(:,8)+y(:,7),'g');
hold on
[t,y]=ode45(@cambiando4,[0 30],[0.1 0.1 0.1 1 1 1 0 0 0 0]);
plot(t,y(:,8)+y(:,7),'m');
hold on
legend({'Nivel normal','-15%','-30%','+15%','+30%'});
title('Efecto del cambio de los niveles de k_{18} en el
Colageno total');
xlabel('Dias');
ylabel('c_{1}+c_{3}');
```

5. Para incluir la gráfica 4.4 se utilizó el siguiente esquema:

```
[t,y]=ode45(@sanacion,[0 30],[0.1 0.1 0.1 1 1 1 0 0 0 0]);
subplot(2,5,1)
plot(t,y(:,1),'k');
title('Fibroblastos');
subplot(2,5,2)
plot(t,y(:,2),'k');
title('TGFB1 Latente');
subplot(2,5,3)
plot(t,y(:,3),'k');
title('TGFB3 latente');
subplot(2,5,4)
plot(t,y(:,4),'k');
title('Enzima 1');
subplot(2,5,5)
plot(t,y(:,5),'k');
title('Enzima 2');
subplot(2,5,6)
plot(t,y(:,6),'k');
title('Enzima 3');
subplot(2,5,7)
plot(t,y(:,7),'k');
```

```
title('Colageno I');
subplot(2,5,8)
plot(t,y(:,8),'k');
title('Colageno III');
subplot(2,5,9)
plot(t,y(:,9),'k');
title('Colagenaza I');
subplot(2,5,10)
plot(t,y(:,10),'k');
title('Colagenaza III');
```

6. En el caso de las variaciones en los Colágenos al modificar las condiciones iniciales (Figura 4.5), la simulación que describe esto es:

```
[t,y]=ode45(@sanacion,[0 30],[0.1 0.1 0.1 1 1 1 0 0 0 0]);
subplot(1,2,1)
plot(t,y(:,7))%ok
hold on
[t,y]=ode45(@sanacion,[0 30],[0.1 0.1 0.1 1 1 1 0.5 0 0 0]);
plot(t,y(:,7),'r')%ok
hold on
[t,y]=ode45(@sanacion,[0 30],[0.1 0.1 0.1 1 1 1 0.75 0 0 0]);
plot(t,y(:,7),'g')%ok
hold on
[t,y]=ode45(@sanacion,[0 30],[0.1 0.1 0.1 1 1 1 1 0 0 0]);
plot(t,y(:,7),'m')%ok
hold on
[t,y]=ode45(@sanacion,[0 30],[0.1 0.1 0.1 1 1 1 1.25 0 0 0]);
plot(t,y(:,7),'y')%ok
hold on
legend({'Nivel normal','i=0.5','i=0.75','i=1.0','i=1.25'});
title('Colageno I al cambiar la condicion inicial ');
xlabel('Dias');
ylabel('Colageno I');
[t,y]=ode45(@sanacion,[0 30],[0.1 0.1 0.1 1 1 1 0 0 0 0]);
subplot(1,2,2)
plot(t,y(:,8))%ok
hold on
```

```
[t,y]=ode45(@sanacion,[0 30],[0.1 0.1 0.1 1 1 1 0 0.5 0 0]);
plot(t,y(:,8),'r')%ok
hold on
[t,y]=ode45(@sanacion,[0 30],[0.1 0.1 0.1 1 1 1 0 0.75 0 0]);
plot(t,y(:,8),'g')%ok
hold on
[t,y]=ode45(@sanacion,[0 30],[0.1 0.1 0.1 1 1 1 0 1 0 0]);
plot(t,y(:,8),'m')%ok
hold on
[t,y]=ode45(@sanacion,[0 30],[0.1 0.1 0.1 1 1 1 0 1.25 0 0]);
plot(t,y(:,8),'y')%ok
hold on
legend({'Nivel normal','i=0.5','i=0.75','i=1.0','i=1.25'});
title('Colageno III al cambiar la condicion inicial ');
xlabel('Dias');
ylabel('Colageno III');
```

Las simulaciones de los cambios en las condiciones iniciales en las demás variables del sistema son similares a la simulación anterior, por tal razón se omite su escritura.

Bibliografía

[1] Appling, W. D., OBrien, W. R., Johnston, D. A., Duvie, M. *Synergistic enhancement of type I and III collage production in cultured fibroblast by transforming growth factor- and ascorbate*, FEBS Lett. 250, (1989), 541-544.

[2] Burden, R., Faires, D., *Análisis Numérico*, Thomson Learning, Séptima Edición.

[3] Dale, P. D., Sherratt, J. A. and Maini, P. K. *A mathematical model for collagen fibre formation during foetal and adult dermal wound healing*, Proc. R. Soc. Lond. B, 263 (1996), 653-660.

[4] Dealey, C. *Care of wounds: A guide for nurses*, Oxford, Malden, Mass. Blackwell Science. Electronic book, 1999.

[5] DiPietro, L.A., Burns, A.L. *Wound Healing: Methods and Protocols. Methods in Molecular Medicine*, Totowa, N.J. Humana Press, Electronic book, 2003.

[6] Greenhalgh, D.G.,*The role of apoptosis in wound healing*, The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 30 (9), (1998), 1019-1030.

[7] Guldberg, C.M., Waage, P. *Concerning Chemical Affinity*, Erdmann's Journal für Practische Chemie, (1879), 69-114.

[8] Jianzhong, S., Pérez, G., H., Liping, T., *Modeling and Simulation of Foreign Body reactions to Neural Implants*, Mathematics, University of Texas ARLINGTON, Technical Report 2007-19.

[9] Keener, J., Sney, J. *Mathematical Phisiology*, Serie: Interdisciplinary Applied Mathematics, Second Edition, Vol 8/2 , 2009, 3-13.

UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
BIBLIOTECA FERNÁNDEZ DE MADRID
CENTRO DE INFORMACION Y DOCUMENTACION

[10] Kuwahara, R.T., Rasberry, R.(2007). *Chemical Peels*, Emedicine.com, Accessed September 15, 2007.

[11] Levere, Trevol, H. *Affinity and Matter-Elements of Chemical Philosophy 1800-1865*, Gordon and Breach Science Publishers, 1971.

[12] Lorenz, H.P., Longaker, M.T. *Wounds: Biology, Pathology, and Management*,Stanford University Medical Center. Accessed January 20, 2008.

[13] Mercandetti, M., Cohen, A.J., (2005). *Wound Healing: Healing and Repair*, Emedicine.com, Accessed January 20, 2008.

[14] Nguyen, D.T., Orgill D.P., Murphy, G.F. *Biomaterials For Treating Skin Loss. Chapter 4: The pathophysiologic basis for wound healing and cutaneous regeneration*, CRC Press (US) & Woodhead Publishing (UK), Boca Raton / Cambridge,(2009), 25-57.

[15] Pérez, H., Su, J., Todorov, M., Kojouharov, H., and Tang, L. *A mathematical model for foreign body reactions in 2D*, Taylor & Francis Group: International Journal of computer Mathematics, 2010.

[16] Romo, T., Pearson, J.M., (2005). *Wound Healing, Skin*, Emedicine.com. Accessed December 27, 2006.

[17] Rosenberg, L., De la Torre, J.(2003) *Wound Healing, Growth Factors. Emedicine.com*, Accessed January 20, 2008.

[18] Stricklin, G.P., Bauer, E.A., Jeffery, J.J. *Human skin collagenase: Chemical properties of precursor and active forms*, Biochemistry 17 (1978), 2331-2337.

[19] Tsai, A. *Wound Healing and the Foreign Body Reaction* , Biomaterials Tutorial. University of Washington Engineered Biomaterials.