


Divulgaciones Matemáticas Vol. 23-24, No. 1-2 (2022-2023), pp. 29-43
<https://produccioncientificaluz.org/index.php/divulgaciones/>
DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.11529160>
 (CC BY-NC-SA 4.0)

©Autor(es)
e-ISSN 2731-2437
p-ISSN 1315-2068

Estudio cualitativo del metabolismo de una droga ingerida

Qualitative study of the metabolism of an ingested drug

Berónica Aguilar León (beronica.al94@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1457-4008>

Centro Universitario de Pílon
Universidad de Granma
Cuba

Adolfo Arsenio Fernández García (adolfof@uo.edu.cu)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0146-7193>

Departamento de Física, Facultad de Ciencias Naturales y Exactas
Universidad de Oriente
Cuba

Sandy Sánchez Domínguez (sandys@uo.edu.cu)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3788-8413>

Departamento de Matemática, Facultad de Ciencias Naturales y Exactas
Universidad de Oriente
Cuba

Antonio Iván Ruiz Chaveco (iruiz2005@yahoo.es)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3473-1704>

Universidad del estado de Amazonas
Brazil

Resumen

En el presente trabajo se realiza un estudio cualitativo de un modelo matemático para la eliminación de una droga del cuerpo humano, particularmente el caso en que la matriz fundamental del sistema tiene un valor propio nulo y otro par de valores propios imaginarios puros, a través de ejemplos se verifican los resultados obtenidos. Adicionalmente se realiza un estudio preliminar del metabolismo de un fármaco en el organismo hasta su eliminación, el efecto que provoca y su incidencia en Cuba.

Palabras y frases clave: Modelo matemático, análisis cualitativo.

Abstract

In the present paper, a qualitative study of a mathematical model for the elimination of a drug from the human body is carried out, particularly the case in which the fundamental matrix of the system has a null eigenvalue and another pair of pure imaginary eigenvalues, through examples the results obtained are verified. Additionally, a preliminary study of the

Recibido 08/08/2022. Revisado 30/08/2022. Aceptado 10/11/2022.
MSC (2010): Primary 34C60; Secondary 34C20.
Autor de correspondencia: Sandy Sánchez Domínguez

metabolism of a drug in the body until its elimination, the effect it causes and its incidence in Cuba is carried out.

Key words and phrases: Mathematical model, qualitative analysis.

1 Introducción

En el eterno quehacer del hombre por tratar de describir los diversos fenómenos que ocurren en la vida cotidiana, procesos de diversa índole como la dinámica poblacional, los eventos meteorológicos, los fenómenos electromagnéticos, las reacciones e interacciones químicas, el crecimiento de tumores, el comportamiento de fármacos, drogas entre otros, son objeto de estudio de múltiples ramas del conocimiento humano y frecuentemente modelados matemáticamente en términos de ecuaciones y sistemas de ecuaciones diferenciales.

Un modelo matemático nos da la posibilidad de estudiar integralmente el proceso, predecir su desarrollo, hacer estimaciones cuantitativas de los cambios que ocurren en él con el transcurso del tiempo; pero nunca será idéntico al objeto real, no transmite todas sus propiedades y peculiaridades. Para hacer posible la descripción matemática de un fenómeno real cualquiera, inevitablemente tendrá que ser simplificado, idealizarlo, resaltando y tomando en cuenta sólo los factores más importantes que actúan sobre éste y despreciando a los menos considerables. Surgiendo así el problema sobre si se han elegido correctamente o no las hipótesis de simplificación.

Es posible que los factores no considerados influyan fuertemente en el fenómeno estudiado, e intercambien sus características cuantitativas y cualitativas. En última instancia esta cuestión se transforma en la práctica, viendo si corresponden o no las conclusiones obtenidas con los datos del problema real, pero de todas formas en muchos casos se pueden señalar las condiciones bajo las cuales ciertas simplificaciones no son posibles.

Muchos problemas de la Medicina y la biología son modelados matemáticamente mediante ecuaciones diferenciales y determinar así su comportamiento en el tiempo. Un ejemplo de esto se encuentra recogidos en los trabajos [4], donde se presentan un conjunto de modelos matemáticos que frecuentemente han sido objeto de estudio en la medicina y biología. En [10] se presenta un modelo bicompartimental intrabasal y extrabasal donde se realiza una simulación numérica para realizar una interpretación de los resultados obtenidos.

Entre los modelos farmacocinéticos más estudiados desde el punto de vista matemático están los de difusión de una droga a través de la sangre arterial, tejido y sangre venosa, estudiado en [9], donde la solución se realiza mediante transformada de Laplace y simulación numérica, así como [6], donde los autores estudian mediante dos compartimientos el efecto de dos drogas en el tratamiento del cáncer, donde también realizan un tratamiento numérico al modelo propuesto.

Algunos trabajos precedentes realizan un estudio matemático del metabolismo de una droga usando diversas vías de administración, como [11], donde se realiza estudio de un caso particular de una droga administrada por vía intravenosa y se estudia usando formas normales el caso en que la matriz fundamental del sistema tiene un valor propio nulo y un par negativos. En [?] se presenta un modelo compartimental para la eliminación de una droga en el organismo suministrada por vía oral y su estudio usando formas normales de forma general.

Otros modelos matemáticos para el comportamiento de una droga son estudiados en [1, 3, 2], en cuyos trabajos se presentan de forma general modelos para el comportamiento de una droga suministrada por vía oral, olfativa y por vía intravenosa, en todos los casos se realizan de forma

general estudios cualitativos mediante formas normales. Una colección de modelos semejantes pueden ser consultados en [14].

Según la OMS La droga se define como: “Toda sustancia que, introducida en un organismo vivo, es capaz de modificar una o más funciones de este”. Es Toda sustancia química de origen natural o sintético que al introducirse por cualquier vía (oral-nasal-intramuscular-intravenosa) ejerce un efecto sobre el sistema nervioso central (SNC), compuesto por el cerebro y la médula espinal, de los organismos vivos [5]. Estas sustancias son capaces de inhibir el dolor, modificar el estado anímico o alterar las percepciones.

La producción, consumo, comercialización y tráfico ilícito de drogas, constituyen una problemática de relevancia social desde que el ser humano descubrió que el consumo de algunas sustancias (*drogas*) modificaba su estado de conciencia. La drogadicción es una enfermedad que consiste en la dependencia de sustancias que afectan el sistema nervioso central y las funciones cerebrales, produciendo alteraciones en el comportamiento, la percepción, el juicio y las emociones. Los efectos de las drogas son diversos, dependiendo del tipo de droga y la cantidad o frecuencia con la que se consume. Pueden producir alucinaciones, intensificar o entorpecer los sentidos, provocar sensaciones de euforia o desesperación. Algunas drogas pueden incluso llevar a la locura o la muerte [8]. El **consumo de drogas**, tanto legales como ilegales, está muy presente en nuestra sociedad, y se ha convertido en un **severo problema** de salud pública en el mundo, que está generando consecuencias negativas no sólo en el ámbito individual de quien la consume, sino también a nivel familiar y de la sociedad en su conjunto.

1.1 Problemática a nivel mundial

Según el Informe Mundial sobre las Drogas 2017 de la UNODC, la legalización del cannabis en algunas partes del mundo parece haber acelerado el consumo diario y las consecuencias relacionadas para la salud, conjuntamente al aumento sin precedentes de la fabricación de cocaína, la expansión de las drogas sintéticas a nuevos mercados y las continuas deficiencias en la disponibilidad de tratamientos contra las drogas. Alrededor de 284 millones de personas de entre 15 y 64 años consumieron drogas en todo el mundo en 2020, lo que supone un aumento del 26 % respecto a la década anterior.

Las personas jóvenes están consumiendo más drogas y los niveles de consumo actuales en muchos países son más altos que los de la generación anterior. En África y América Latina, las personas menores de 35 años representan la mayoría de quienes reciben tratamiento por trastornos relacionados con el consumo de drogas.

Se estima que, a nivel global, 11.2 millones de personas se inyectan drogas. Alrededor de la mitad vive con hepatitis C; 1.4 millones con VIH y 1.2 millones, con ambos.

La legalización del cannabis en Norteamérica parece haber aumentado su consumo diario, especialmente el de productos cannábicos potentes y sobre todo entre las personas adultas jóvenes. También se han reportado aumentos relacionados en personas con trastornos psiquiátricos, suicidios y hospitalizaciones. La legalización ha incrementado los ingresos fiscales y, en general, ha reducido las tasas de detención por posesión de cannabis.

La producción de cocaína alcanzó un máximo histórico en 2020, con un crecimiento del 11 % respecto a 2019, alcanzando las 1.982 toneladas. Las incautaciones de cocaína también aumentaron, a pesar de la pandemia de COVID-19, a un récord de 1.424 toneladas en 2020. Casi el 90 % de la cocaína incautada a nivel mundial en 2021 fue traficada en contenedores y/o por mar. Los datos sugieren que el tráfico de cocaína se está expandiendo a otras regiones fuera de los principales mercados de América del Norte y Europa, con niveles crecientes de tráfico hacia África y

Asia.

El tráfico de metanfetamina continúa expandiéndose geográficamente; 117 países informaron sobre incautaciones de metanfetamina entre 2016 y 2020, frente a 84 que lo hicieron entre 2006 y 2010. Por su parte, las cantidades de metanfetamina incautadas se quintuplicaron entre 2010 y 2020.

La producción de opio en todo el mundo creció un 7% entre 2020 y 2021, alcanzando las 7.930 toneladas, debido principalmente a un aumento de la producción en Afganistán. Sin embargo, la superficie global de cultivo de amapola se redujo un 16%, con 246.800 hectáreas cultivadas durante el mismo periodo.

En Estados Unidos y Canadá, las muertes por sobredosis, provocadas principalmente por la epidemia del uso no médico del fentanilo, siguen batiendo récords. Las estimaciones preliminares en Estados Unidos apuntan a más de 107.000 muertes por sobredosis en 2021, frente a unas 92.000 en 2020.

1.2 Situación en Cuba

Cuba no está ajena a la amenaza de la droga y sus impactos. Las instituciones y programas con que cuenta el Estado cubano para la protección a la familia, la niñez y la juventud, así como a la seguridad social, el acceso universal y gratuito a la salud, educación, cultura y recreación, dan garantía al despliegue sostenible de la política antidroga estructurada y multifactorial con participación activa de las organizaciones sociales y de masas, lo cual constituye su principal fortaleza. En Cuba la producción, venta, demanda, tráfico, distribución y tenencia ilícita de drogas, estupefacientes o sustancias psicotrópicas son delitos severamente penados por la ley [7].

2 Presentación del modelo matemático

Estudiemos el caso de una droga ingerida para evaluar su eliminación a través de los compartimientos presentados en el diagrama siguiente, donde vamos a suponer que Sc es la concentración de la droga en el Sistema circulatorio, Or es la concentración de la droga en el Órgano y Me es la concentración de la droga en el Metabolito respectivamente.

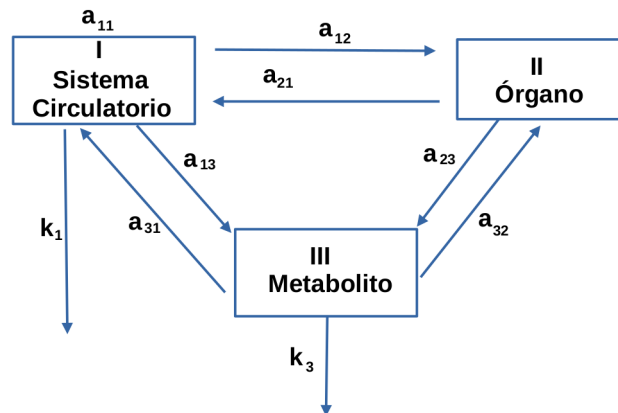


Figura 1: Diagrama compartimental del metabolismo de la droga

En virtud de este diagrama se formula el siguiente modelo de ecuaciones diferenciales ordinarias

$$\begin{cases} \frac{dS_c}{dt} = -(a_{12} - a_{11} + k_1)S_c + a_{21}O_r + a_{31}M_e + S_C(S_c, O_r, M_e) \\ \frac{dO_r}{dt} = a_{12}S_c - (a_{21} + a_{23})O_r + a_{32}M_e + O_R(S_c, O_r, M_e) \\ \frac{dM_e}{dt} = a_{13}S_c + a_{23}O_r - (a_{31} + a_{33} + k_3)M_e + M_E(S_c, O_r, M_e) \end{cases} \quad (2.1)$$

donde

$$\begin{aligned} S_C(S_c, O_r, M_e) &= \sum_{|p| \geq 2} S_C^{(p)}(t) S_c^{p_1} O_r^{p_2} M_e^{p_3}, & |p| &= p_1 + p_2 + p_3 \\ O_R(S_c, O_r, M_e) &= \sum_{|p| \geq 2} O_R^{(p)}(t) S_c^{p_1} O_r^{p_2} M_e^{p_3}, & |p| &= p_1 + p_2 + p_3 \\ M_E(S_c, O_r, M_e) &= \sum_{|p| \geq 2} M_E^{(p)}(t) S_c^{p_1} O_r^{p_2} M_e^{p_3}, & |p| &= p_1 + p_2 + p_3 \end{aligned}$$

Consideremos \bar{S}_c , \bar{O}_r y \bar{M}_e los valores admisibles de la droga en los compartimentos I, II y III respectivamente y \tilde{S}_c , \tilde{O}_r y \tilde{M}_e las concentraciones totales de la toxina en el correspondiente compartimento, de modo que las variables $S_c = \tilde{S}_c - \bar{S}_c$, $O_r = \tilde{O}_r - \bar{O}_r$ y $M_e = \tilde{M}_e - \bar{M}_e$ y cuando $S_c \rightarrow 0$, $O_r \rightarrow 0$ y $M_e \rightarrow 0$ se cumplen las siguientes condiciones $\tilde{S}_c \rightarrow \bar{S}_c$, $\tilde{O}_r \rightarrow \bar{O}_r$ y $\tilde{M}_e \rightarrow \bar{M}_e$ lo cual constituye el objetivo principal de este trabajo. La cantidad de droga que se encuentra en los compartimientos cumple el principio de conservación de masas, o sea $N = S_c(t) + O_r(t) + M_e(t)$.

Donde $a_{ij} > 0$ representa la concentración de droga que se traslada desde el compartimento i al compartimento j

$a_{11} \geq 0$ representa la concentración de droga que comienza a circular en el sistema, $a_{11} = 0$ cuando no se consume y $a_{11} > 0$ si todavía sigue consumiendo la droga.

Las series $S_C(S_c, O_r, M_e)$, $O_R(S_c, O_r, M_e)$ y $M_E(S_c, O_r, M_e)$ son perturbaciones externas, como por ejemplo si el que consume droga es alcohólico, si por el contrario es un atleta saludable que realiza ejercicios físicos y comienza a tomar drogas etc., desde el punto de vista matemático son infinitesimales de orden superior.

Por otra parte, $k_1 > 0$ representa la concentración de droga que es eliminada desde el Sistema circulatorio. $k_3 > 0$ representa la concentración de droga que es eliminada desde el Metabolito. Además, $-a_{ij}x_i$ representa el paso del elemento x_i desde el compartimento i y con signo positivo la llegada al compartimento j . Con el objetivo de reducir el número de parámetros introducimos el siguiente cambio de variables:

$$x_1 = S_c, \quad x_2 = O_r, \quad x_3 = M_e, \quad a = a_{12} - a_{11}, \quad b = a_{21} + a_{23} \quad c = a_{31} + a_{33},$$

vamos a considerar que la perturbación ocurre en la ecuación del órgano, o sea $S_C(S_c, O_r, M_e) = 0$, $O_R(S_c, O_r, M_e) = \alpha_2 O_r^3$ y $M_E(S_c, O_r, M_e) = 0$, de modo que el sistema con las nuevas variables

se transforma en:

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = -(a + k_1)x_1 + a_{21}x_2 + a_{31}x_3 \\ \frac{dx_2}{dt} = a_{12}x_1 - bx_2 + a_{32}x_3 + \alpha_2x_2^3 \\ \frac{dx_3}{dt} = a_{13}x_1 + a_{23}x_2 - (c + k_3)x_3 \end{cases} \quad (2.2)$$

3 Análisis cualitativo

Analicemos el comportamiento de las trayectorias del sistema (2.2) en una vecindad de la posición de equilibrio $(0,0,0)$, para lo cual se emplea el método de primera aproximación. La matriz de la parte lineal del sistema tiene la forma:

$$A = \begin{pmatrix} -(a + k_1) & a_{21} & a_{31} \\ a_{12} & -b & a_{32} \\ a_{13} & a_{23} & -(c + k_3) \end{pmatrix}$$

donde el polinomio de Hurwitz asociado a la matriz A tiene la expresión:

$$\lambda^3 + n_1\lambda^2 + n_2\lambda + n_3,$$

donde

$$\begin{aligned} n_1 &= (a + b + c + k_1 + k_3) \\ n_2 &= a(b + c + k_3) + b(c + k_1 + k_3) + k_1(c + k_3) - a_{12}a_{21} - a_{13}a_{31} - a_{23}a_{32} \\ n_3 &= (a + k_1)(b(c + k_3) - a_{23}a_{32}) - a_{13}(a_{31}b + a_{21}a_{32}) - a_{12}(a_{21}(c + k_3) + a_{23}a_{31}) \end{aligned}$$

por tanto el comportamiento de las trayectorias alrededor de la posición de equilibrio está sujeto al siguiente teorema.

Teorema 3.1. *Si se cumplen las condiciones siguientes:*

- $a_{12} + b + c + k_1 + k_3 > a_{11}$.
- $a(b + c + k_3) + b(c + k_1 + k_3) + k_1(c + k_3) > a_{12}a_{21} + a_{13}a_{31} + a_{23}a_{32}$.
- $(a + k_1)(b(c + k_3) - a_{23}a_{32}) > a_{13}(a_{31}b + a_{21}a_{32}) + a_{12}(a_{21}(c + k_3) + a_{23}a_{31})$.

entonces, el sistema es asintóticamente estable.

Demostración. De cumplirse estas condiciones todos los menores principales de la matriz de Hurwitz,

$$H_1 = \begin{pmatrix} n_1 & 1 & 0 \\ n_3 & n_2 & n_1 \\ 0 & 0 & n_3 \end{pmatrix}$$

serán mayores que cero, por lo tanto esta es una condición necesaria y suficiente para que las raíces del polinomio característico asociado a la matriz A tengan parte real negativa, de este modo, el sistema es asintóticamente estable, en caso contrario es inestable. \square

Nota 3.1. Es claro que la condición $a_{12} + b + c + k_1 + k_3 > a_{11}$ se refiere a que si en el sistema la concentración de droga que se encuentra en los compartimientos y la concentración de droga que se elimina es menor que la concentración de entrada a_{11} habrá control en el sistema, en caso contrario, si ocurre que $a_{12} + b + c + k_1 + k_3 < a_{11}$ la concentración de entrada es superior a la que se encuentra en los compartimientos y la que se puede eliminar, de modo que estamos en presencia de una sobredosis y el sistema es inestable, en este caso las consecuencias para la salud son nefastas y de ocurrir esto el paciente puede morir.

3.1 Caso en que aparecen dos valores propios imaginarios puros y uno nulo

En [12] se estudia el caso en que se presenta un valor propio nulo, uno negativo y otro par con parte real negativa para lo cual fue necesario reducir el sistema en la forma cuasi-normal combinada, en este caso vamos a estudiar el caso en que aparecen dos valores complejos conjugados con parte imaginaria nulo y otro valor propio nulo, supongamos que en el sistema (2.2) se cumplen las siguientes condiciones:

$$a = -k_1, \quad a_{12} = 0, \quad b = -(c + k_3), \quad a_{23} = c - k_3, \quad a_{21} = a_{31}, \quad a_{31} = -a_{31}, \quad a_{32} = -(c + k_3),$$

supongamos además que $a_{13}a_{31} < 2k_3(c + k_3)$, en cuyo caso se tiene el siguiente sistema

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = a_{31}x_2 - a_{31}x_3 \\ \frac{dx_2}{dt} = (c + k_3)x_2 - (c + k_3)x_3 + a_{21}x_2^3 \\ \frac{dx_3}{dt} = a_{13}x_1 + (c - k_3)x_2 - (c + k_3)x_3, \end{cases} \quad (3.1)$$

la matriz de la parte lineal del sistema tiene la forma:

$$A_3 = \begin{pmatrix} 0 & a_{31} & -a_{31} \\ 0 & c + k_3 & -(c + k_3) \\ a_{13} & c - k_3 & -(c + k_3) \end{pmatrix}$$

y los valores propios son: $\lambda_1 = 0$, $\lambda_2 = \sqrt{\sigma}i$ y $\lambda_3 = -\sqrt{\sigma}i$, donde $\sigma = 2k_3(c + k_3) - a_{13}a_{31}$. Mediante el cambio de variables $\mathbf{x} = S_3\mathbf{y}$ se reduce el sistema al sistema equivalente

$$\begin{cases} \frac{dy_1}{dt} = Y_1(y_1, y_2, y_3) \\ \frac{dy_2}{dt} = \sigma i y_2 + Y_2(y_1, y_2, y_3) \\ \frac{dy_3}{dt} = -\sigma i y_3 + Y_3(y_1, y_2, y_3) \end{cases} \quad (3.2)$$

donde:

$$Y_1(y_1, y_2, y_3) = \frac{2k_3}{a_{13}} + a_{31} \left(\frac{i y_2}{\sqrt{\sigma} + i(c + k_3)} y_1 + \frac{y_3}{c + k_3 + i\sqrt{\sigma}} \right)$$

similarmente $\frac{\partial \bar{h}_1}{\partial z_3} z_3 = p_3 \bar{h}_1$, sustituyendo estas expresiones en (3.5) se obtiene:

$$\left\{ \begin{array}{l} Y_1(z_1 + h_1 + \bar{h}_1, z_2 + h_2, z_3 + h_3) - \frac{\partial \bar{h}_1}{\partial z_1} Z_1(z_1) - \frac{\partial \bar{h}_1}{\partial z_2} Z_2(z_1, z_2, z_3) - \\ \quad - \frac{\partial \bar{h}_1}{\partial z_3} Z_3(z_1, z_2, z_3) - \frac{dh_1}{dz_1} Z_1(z_1) = Z_1(z_1) + \sigma i(p_2 - p_3) \bar{h}_1 \\ Y_2(z_1 + h_1 + \bar{h}_1, z_2 + h_2, z_3 + h_3) - \frac{dh_2}{dz_1} Z_1(z_1) = Z_2(z_1, z_2, z_3) - \sqrt{\sigma} i h_2 \\ Y_3(z_1 + h_1 + \bar{h}_1, z_2 + h_2, z_3 + h_3) - \frac{dh_3}{dz_1} Z_1(z_1) = Z_3(z_1, z_2, z_3) + \sqrt{\sigma} i h_3 \end{array} \right.$$

cuando $z_2 = z_3 = 0$, se calculan las series $Z_1(z_1)$, $h_1(z_1)$, $h_2(z_1)$ y $h_3(z_1)$ por medio del sistema siguiente

$$\left\{ \begin{array}{l} Y_1(z_1 + h_1, h_2, h_3) - \frac{dh_1}{dz_1} Z_1(z_1) = Z_1(z_1) \\ Y_2(z_1 + h_1, h_2, h_3) - \frac{dh_2}{dz_1} Z_1(z_1) = -\sqrt{\sigma} i h_2 \\ Y_3(z_1 + h_1, h_2, h_3) - \frac{dh_3}{dz_1} Z_1(z_1) = \sqrt{\sigma} i h_3, \end{array} \right.$$

donde:

$$\begin{aligned} Z_1(z_1) &= -\frac{a_{13} a_{31} \alpha_2}{\sigma^2} z_1^3 - \frac{3a_{13}^2 a_{31}^2 \alpha_2^2}{\sigma^4} z_1^5 + \dots \\ h_2(z_1) &= \frac{i\alpha_2 (c + k_3 - i\sqrt{\sigma}) (\sigma^2 + 2k_3 (i\sqrt{\sigma}))}{2\sigma^3 \sqrt{\sigma} i} z_1^3 \\ &\quad + \frac{3ia_{13} a_{31} \alpha_2^2 (c + k_3 - i\sqrt{\sigma}) (\sigma^2 + 2k_3 (i\sqrt{\sigma}))}{2\sigma^4 \sqrt{\sigma}} z_1^5 + \dots \\ h_3(z_1) &= -\frac{i\alpha_2 (c + k_3 + i\sqrt{\sigma}) (\sigma^2 + 2k_3 (-i\sqrt{\sigma}))}{2\sigma^3 \sqrt{\sigma} i} z_1^3 \\ &\quad + \frac{3ia_{13} a_{31} \alpha_2^2 (c + k_3 + i\sqrt{\sigma}) (-\sigma^2 + 2k_3 (i\sqrt{\sigma}))}{2\sigma^4 \sqrt{\sigma}} z_1^5 + \dots \end{aligned}$$

en cambio cuando $z_2 \neq 0$, y $z_3 \neq 0$ respectivamente se calculan las series $Z_2(z_1, z_2, z_3)$, $Z_3(z_1, z_2, z_3)$ y $\bar{h}_1(z_1, z_2, z_3)$ por medio del sistema

$$\left\{ \begin{array}{l} Y_1(z_1 + \bar{h}_1, z_2, z_3) - \frac{\partial \bar{h}_1}{\partial z_1} Z_1(z_1) - \frac{\partial \bar{h}_1}{\partial z_2} Z_2(z_1, z_2, z_3) - \frac{\partial \bar{h}_1}{\partial z_3} Z_3(z_1, z_2, z_3) = \sigma i(p_2 - p_3) \bar{h}_1 \\ Y_2(z_1 + \bar{h}_1, z_2, z_3) = Z_2(z_1, z_2, z_3) \\ Y_3(z_1 + \bar{h}_1, z_2, z_3) = Z_3(z_1, z_2, z_3), \end{array} \right.$$

donde:

$$\bar{h}_1(z_1, z_2, z_3) = \frac{-6a_{13} a_{31} \alpha_2 (c + k_3)^2}{\sigma^2 (c + k_3) + \sigma^3} z_1 z_2 z_3 + \dots$$

$$Z_2(z_1 z_2 z_3) = -\frac{3i\alpha_2 (c + k_3)^2 (\sigma^2 + 2k_3\sqrt{\sigma}i)}{\sigma^2\sqrt{\sigma}(c + k_3) + \sigma^3 i} z_1 z_2 z_3 + \dots$$

$$Z_3(z_1, z_2, z_3) = \frac{3\alpha_2 (c + k_3)^2 (-\sigma^2 + 2k_3\sqrt{\sigma}i)}{\sigma^3 + \sigma^2\sqrt{\sigma}(c + k_3)i} z_1 z_2 z_3 + \dots$$

como la transformación es distinguida, todos los términos resonantes son arbitrarios y en este caso se toma $h_1(z_1) = 0$, para el caso no resonante $h_1(z_1)$ se obtiene de forma única, por lo tanto el sistema (3.4) tiene la expresión:

$$\begin{cases} \frac{dz_1}{dt} = -\frac{a_{13}a_{31}\alpha_2}{\sigma^2} z_1^3 - \frac{3a_{13}^2 a_{31}^2 \alpha_2^2}{\sigma^4} z_1^5 + \dots \\ \frac{dz_2}{dt} = \sigma i z_2 - \frac{3i\alpha_2 (c + k_3)^2 (\sigma^2 + 2k_3\sqrt{\sigma}i)}{\sigma^2\sqrt{\sigma}(c + k_3) + \sigma^3 i} z_1 z_2 z_3 + \dots \\ \frac{dz_3}{dt} = -\sigma i z_3 + \frac{3\alpha_2 (c + k_3)^2 (-\sigma^2 + 2k_3\sqrt{\sigma}i)}{\sigma^3 + \sigma^2\sqrt{\sigma}(c + k_3)i} z_1 z_2 z_3 + \dots \end{cases}$$

lo que prueba la existencia del cambio de variables. \square

Teorema 3.3. *La transformación de coordenadas:*

$$\begin{cases} z_1 = u_1 \\ z_2 = u_2 + h_2(u_2, u_3) \\ z_3 = u_3 + h_3(u_2, u_3) \end{cases} \quad (3.6)$$

reduce el sistema (3.4) a la Forma Normal Combinada:

$$\begin{cases} u'_1 = U_1(u_1) \\ u'_2 = \sigma i u_2 + u_2 P_2(u_2 u_3) \\ u'_3 = -\sigma i u_3 + u_3 P_3(u_2 u_3). \end{cases} \quad (3.7)$$

Demostración. Derivando (3.6) a lo largo de las trayectorias de los sistemas (3.4) y (3.7) se obtiene el sistema:

$$\begin{cases} Z_1(u_1) = U_1(u_1) \\ \sigma i h_2 + Z_2(u_1, u_2 + h_2, u_3 + h_3) = u_2 P_2(u_2 u_3) + \frac{\partial h_2}{\partial u_2} \sigma i u_2 + \frac{\partial h_2}{\partial u_2} u_2 P_2(u_2 u_3) - \frac{\partial h_2}{\partial u_3} \sigma i u_3 + \\ \quad + \frac{\partial h_2}{\partial u_3} u_3 P_3(u_2 u_3) \\ -\sigma i h_3 + Z_3(u_1, u_2 + h_2, u_3 + h_3) = u_3 P_3(u_2 u_3) + \frac{\partial h_3}{\partial u_2} \sigma i u_2 + \frac{\partial h_3}{\partial u_2} u_2 P_2(u_2 u_3) - \frac{\partial h_3}{\partial u_3} \sigma i u_3 + \\ \quad + \frac{\partial h_3}{\partial u_3} u_3 P_3(u_2 u_3). \end{cases} \quad (3.8)$$

Para las series $h_2(u_2, u_3) = \sum_{|p|\geq 2} h_2^{(p)} u_2^{p_2} u_3^{p_3}$, por tanto $\frac{\partial h_2}{\partial u_2} u_2 = p_2 u_2 \sum_{|p|\geq 2} h_2^{(p)} u_2^{p_2-1} u_3^{p_3} = p_2 h_2$,

similarmente $\frac{\partial h_2}{\partial u_3}u_3 = p_3h_2$, $\frac{\partial h_3}{\partial u_2}u_2 = p_2h_3$ y $\frac{\partial h_3}{\partial u_3}u_3 = p_3h_3$, por tanto sustituyendo estas expresiones en el sistema (3.8) se obtiene:

$$\left\{ \begin{array}{l} Z_1(u_1) = U_1(u_1) \\ (p_2 - p_3 - 1)\sigma ih_2 + u_2P_2(u_2u_3) = Z_2(u_1, u_2 + h_2, u_3 + h_3) - \frac{\partial h_2}{\partial u_2}\sigma iu_2P_2(u_2u_3) - \\ \quad - \frac{\partial h_2}{\partial u_3}u_3P_3(u_2u_3) \\ (p_2 - p_3 + 1)\sigma ih_3 + u_3P_3(u_2u_3) = Z_3(u_1, u_2 + h_2, u_3 + h_3) - \frac{\partial h_3}{\partial u_2}\sigma iu_2P_2(u_2u_3) - \\ \quad - \frac{\partial h_3}{\partial u_3}u_3P_3(u_2u_3). \end{array} \right. \quad (3.9)$$

Cuando $p_2 - p_3 - 1 = 0$ y $p_2 - p_3 + 1 = 0$ se calculan los coeficientes de las series $P_2(u_2u_3)$ y $P_3(u_2u_3)$,

$$\begin{aligned} U_1(u_1) &= -\frac{a_{13}a_{31}\alpha_2}{\sigma^2}u_1^3 - \frac{3a_{13}^2a_{31}^2\alpha_2^2}{\sigma^4}u_1^5 + \dots \\ u_2P_2(u_2u_3) &= \frac{6\alpha_2k_3(c+k_3)^3}{2\sigma((c+k_3)^2 + \sigma)}u_2^2u_3 - \frac{3\alpha_2(c+k_3)^3}{2\sqrt{\sigma}((c+k_3)^2 + \sigma)}iu_2^2u_3 + \dots \\ u_3P_3(u_2u_3) &= \frac{6\alpha_2k_3(c+k_3)^3}{2\sigma((c+k_3)^2 + \sigma)}u_2u_3^2 + \frac{3\alpha_2(c+k_3)^3}{2\sqrt{\sigma}((c+k_3)^2 + \sigma)}iu_2u_3^2 + \dots \end{aligned}$$

en el caso contrario se calculan los coeficientes de las series $h_2(u_2, u_3)$ y $h_3(u_2, u_3)$, donde:

$$\begin{aligned} h_2(u_2, u_3) &= -\frac{3i\alpha_2(c+k_3)^3(-a_{13}a_{31} + 2k_3(c+k_3 + i\sqrt{\sigma}))}{2\sqrt{\sigma}(2k_3(c+k_3) - a_{13}a_{31})(c+k_3 + i\sqrt{\sigma})^2}u_2u_3^2 + \dots \\ h_3(u_2, u_3) &= \frac{3i\alpha_2(c+k_3)^3(-a_{13}a_{31} + 2k_3(c+k_3 + i\sqrt{\sigma}))}{2\sqrt{\sigma}(2k_3(c+k_3) - a_{13}a_{31})(c+k_3 + i\sqrt{\sigma})^2}u_2^2u_3 + \dots \end{aligned}$$

lo que prueba la existencia del cambio de variables. De este modo el sistema (3.7) tiene la forma:

$$\left\{ \begin{array}{l} u'_1 = -\frac{a_{13}a_{31}\alpha_2}{\sigma^2}u_1^3 - \frac{3a_{13}^2a_{31}^2\alpha_2^2}{\sigma^4}u_1^5 + \dots \\ u'_2 = \sigma iu_2 + \frac{3\alpha_2k_3(c+k_3)^3}{\sigma((c+k_3)^2 + \sigma)}u_2^2u_3 - \frac{3\alpha_2(c+k_3)^3}{2\sqrt{\sigma}((c+k_3)^2 + \sigma)}iu_2^2u_3 + \dots \\ u'_3 = -\sigma iu_3 + \frac{3\alpha_2k_3(c+k_3)^3}{\sigma((c+k_3)^2 + \sigma)}u_2u_3^2 + \frac{3\alpha_2(c+k_3)^3}{2\sqrt{\sigma}((c+k_3)^2 + \sigma)}iu_2u_3^2 + \dots \end{array} \right. \quad (3.10)$$

□

Teorema 3.4. *Si se cumplen las condiciones siguientes:*

- $\alpha_2a_{13}a_{31} < 0$
- $\frac{3\alpha_2k_3(c+k_3)^3}{\sigma((c+k_3)^2 + \sigma)} < 0$,

entonces las trayectorias del sistema (3.10) son asintóticamente estables, en caso contrario son inestables.

Demostración. Sea la función de Liapunov:

$$V_3(u_1, u_2, u_3) = \frac{u_1^2}{2} + u_2 u_3,$$

derivando respecto a t se obtiene:

$$\frac{dV_3}{dt} = -\frac{a_{13}a_{31}\alpha_2}{\sigma^2}u_1^4 + \frac{6\alpha_2k_3(c+k_3)^3}{\sigma((c+k_3)^2+\sigma)}u_2^2u_3^2 + \mathcal{R}_3(u_1, u_2, u_3).$$

La expresión $\mathcal{R}_3(u_1, u_2, u_3)$ contiene potencias de grado superior a tres, por tanto, usando el principio de primera aproximación podemos concluir que $\frac{dV_3}{dt} < 0$ si se cumplen simultáneamente las condiciones $\alpha_2 a_{13} a_{31} < 0$ y $\frac{3\alpha_2 k_3 (c+k_3)^3}{\sigma((c+k_3)^2+\sigma)} < 0$, de este modo la posición de equilibrio es asintóticamente estable. \square

Supongamos ahora que se cumplen las condiciones del Teorema 3.4

Ejemplo 3.1. Sean $c = -0,3$, $a_{13} = 0,1$, $a_{31} = 0,1$, $k_3 = 0,1$ y $\alpha_2 = -0,1$, de esta forma el sistema resultante es:

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = 0,1x_2 - 0,1x_3 \\ \frac{dx_2}{dt} = -0,2x_2 + 0,2x_3 - 0,1x_2^3 \\ \frac{dx_3}{dt} = 0,1x_1 - 0,4x_2 + 0,2x_3, \end{cases}$$

los valores propios de la matriz fundamental son $\lambda_1 = 0$, $\lambda_2 = 0,022i$ y $\lambda_3 = -0,022i$, en este caso el comportamiento gráfico muestra estabilidad.

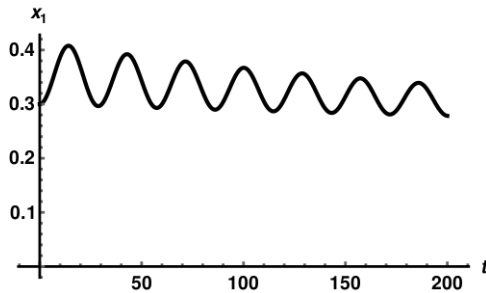


Figura 2: Gráfico de las trayectorias $x_1(t)$ en el Ejemplo 3.1

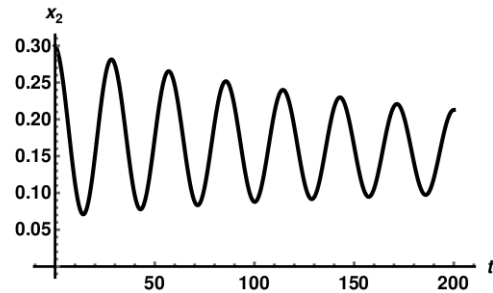


Figura 3: Gráfico de las trayectorias de $x_2(t)$ en el Ejemplo 3.1

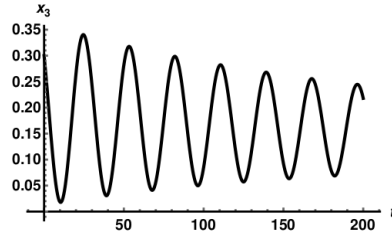


Figura 4: Gráfico de las trayectorias $x_3(t)$ en el Ejemplo 3.1

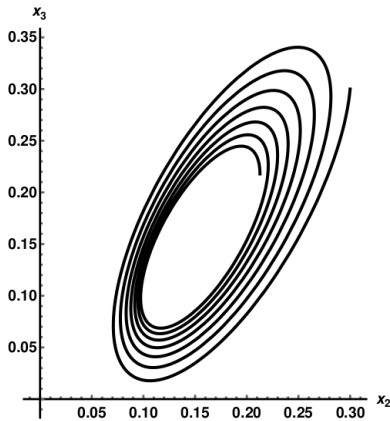


Figura 5: Gráfico de las trayectorias de $x_2(t)$ vs x_3 en el Ejemplo 3.1

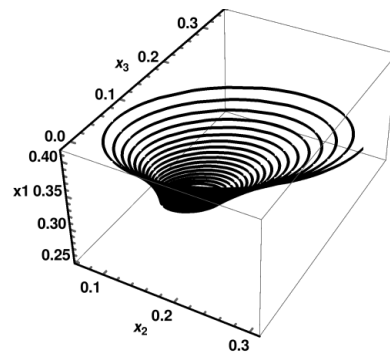


Figura 6: Gráfico de las trayectorias x_2 vs $x_3(t)$ vs x_1 en el Ejemplo 3.1

Supongamos ahora que no se cumplen las condiciones del teorema (3.4)

Ejemplo 3.2. Sean $c = 0,3$, $a_{13} = 0,1$, $a_{31} = 0,1$, $k_3 = -0,1$ y $\alpha_2 = 0,1$, de esta forma el sistema resultante es:

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = 0,1x_2 - 0,1x_3 \\ \frac{dx_2}{dt} = 0,2x_2 - 0,2x_3 + 0,1x_2^2 \\ \frac{dx_3}{dt} = 0,1x_1 + 0,4x_2 - 0,2x_3, \end{cases}$$

los valores propios de la matriz fundamental son $\lambda_1 = 0$, $\lambda_2 = 0,02236i$ y $\lambda_3 = -0,02236i$, en este caso el comportamiento gráfico muestra estabilidad.

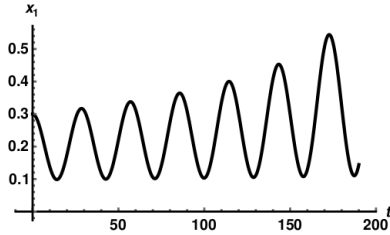


Figura 7: Gráfico de las trayectorias $x_1(t)$ en el Ejemplo 3.2

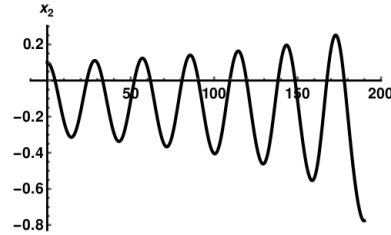


Figura 8: Gráfico de las trayectorias de $x_2(t)$ en el Ejemplo 3.2

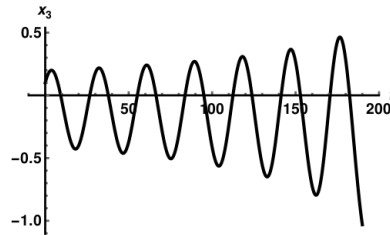


Figura 9: Gráfico de las trayectorias $x_3(t)$ en el Ejemplo 3.2

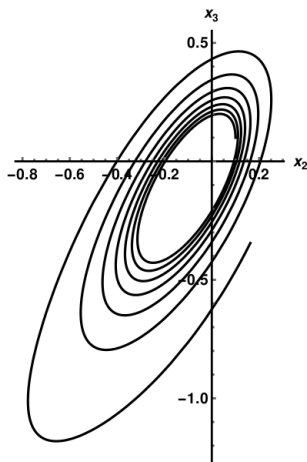


Figura 10: Gráfico de las trayectorias de $x_2(t)$ vs x_3 en el Ejemplo 3.2

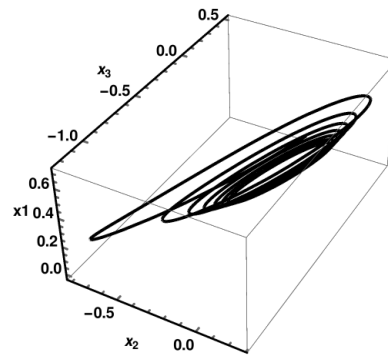


Figura 11: Gráfico de las trayectorias x_2 vs $x_3(t)$ vs x_1 en el Ejemplo 3.2

Nota 3.2. Si no se cumplen las condiciones del teorema (3.4), se deben tomar las medidas profilácticas necesarias para modificar el cuadro clínico y evitar un desenlace fatal como consecuencia de una concentración excesiva de la droga.

Referencias

- [1] Aguilar, B. Libório, A. Sánchez, S. Ribeiro, Z. Lacort, M. Ferreira, R. Ruiz, A. I. *Mathematical Modeling of an Ingerable Drug*, IOSR Journal of Mathematics (IOSR-JM), **15** (2019), 75–80.
- [2] Aguilar, B. Leão, L. Sánchez, S. Oliveira, K. Lacort, M. Ferreira, R. Rodrigues, E. Ruiz, A. I. *Combined normal form in the model of an injectable drug*, Journal of multidisciplinary engineering science and technology (JMEST), **7** (2020), 11535-11540.
- [3] Aguilar, B. Fernandes, N. Oliveira, K. Rodrigues, E. Leão, L. Libório, A. Sánchez, S. Ruiz, A. I. *Two critical cases of the model of an inhalable drug*, IOSR Journal of Mathematics (IOSR-JM), **16** (2020), 58–64.
- [4] Campollo Rivas, O. *Modelos matemáticos en medicina y biología. Bases teóricas y fundamentos*, Revista de Investigación Clínica, **46** (1994), 307–307.
- [5] Díaz, Mónica Méndez. Contreras, Alejandra E. Ruiz. Gómez, Berta Prieto. Romano, Antonio. Caynas, Seraid. García, Oscar Prospéro. *El cerebro y las drogas, sus mecanismos neurobiológicos*, Salud mental, **33** (2010), 451–456.
- [6] Feizabadi, Mitra Shojania. Volk, Christina. Hirschbeck, Sarah. *A two-compartment model interacting with dynamic drugs*, Applied Mathematics Letters, **22** (2009), 1205–1209.
- [7] Gálvez Cabrera, Elisa. *Bases legales de la actuación médica ante el uso de drogas ilícitas en Cuba*, Revista Cubana de Medicina General Integral, **21** (2005).
- [8] Gómez, César Pereiro. BARRERA, ANA BERMEJO. DE ABAJO, BENITO LÓPEZ. *Muerte por sobredosis: de la reacción aguda tras consumo de opiáceos a la muerte asociada al policonsumo*, Adicciones, **17** (2005), 151–165.
- [9] Khanday, M. A. Rafiq, Aasma. Nazir, Khalid. *Mathematical models for drug diffusion through the compartments of blood and tissue medium*, Alexandria Journal of Medicine, **53** (2017), 245–249.
- [10] López, Miguel Andérez. *Ecuaciones diferenciales en farmacocinética*, Revista de la Academia de Ciencias Exactas, Físicas, Químicas y Naturales de Zaragoza, **73** (2018), 59–95.
- [11] Rodríguez Más, Dannisel. Bermudes Sosa, Juana Emilia. Sánchez Domínguez, Sandy. Ruiz Chaveco, Antonio Iván. *Estudio cualitativo de un modelo matemático para la eliminación de una droga incorporada por vía intravenosa*, COMPUMAT, (2019).
- [12] Ruiz, A. I. Sánchez, S. Fernández, A. A. *Mathematical modeling of the polymerization of hemoglobin S*, Lap Lambert Academic Publishing, Deutschland, (2015).
- [13] Ruiz, A. I., Sánchez, S., Leão, L. M., Andrade, F., Lacort, M., Ferreira, R., de Carvalho, E., Fernández, A. A. Da Costa, T. *Applications of Differential Equations in Mathematical Modeling*, CRV, Brazil, (2016).
- [14] Ruiz, A. I., Fernández, A. A., Libório, A. M., Cabal, C., Batista, E., de Carvalho, E., Chagas, F., Leão, L. M., Lacortt, M., González, O. A., Castanêda, P., Ferreira, R., Sánchez, S., Marinho, T. V., da Costa, T. and Ribeiro, Z. *Modelagem matemática de problemas diversos*, Appris, Brazil, (2018).