

**SOLUCIONES NUMÉRICAS PARA UN MODELO LINEAL Y OTRO
NO-LINEAL APLICADOS A LA DIABETES**

ROSA JANETH ALPALA ALPALA

**FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES
DEPARTAMENTO DE MATEMÁTICAS Y ESTADÍSTICA
UNIVERSIDAD DE NARIÑO
SAN JUAN DE PASTO**

2017

**SOLUCIONES NUMÉRICAS PARA UN MODELO LINEAL Y OTRO
NO-LINEAL APLICADOS A LA DIABETES**

ROSA JANETH ALPALA ALPALA

**Trabajo presentado como requisito parcial para optar al título de
Licenciado en Matemáticas**

**Asesora
Catalina María Rúa Álvarez
Doctora en Matemática Aplicada**

**FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES
DEPARTAMENTO DE MATEMÁTICAS Y ESTADÍSTICA
UNIVERSIDAD DE NARIÑO
SAN JUAN DE PASTO**

2017

Nota de Responsabilidad

Todas las ideas y conclusiones aportadas en el siguiente trabajo son responsabilidad exclusiva de los autores.

Artículo 1^{ro} del Acuerdo No. 324 de octubre 11 de 1996 emanado por el Honorable Consejo Directivo de la Universidad de Nariño.

Nota de Aceptación

Catalina María Rúa Álvarez
Presidente de Tesis

Priscila Cardoso Calegari
Jurado

Ramiro Miguel Acevedo
Jurado

San Juan de Pasto, Noviembre 28 de 2017

*Este trabajo está dedicado a:
A mi madre María Nelly Alpala
A mis hermanos Diana y Luis.*

Agradecimientos

Agradezco a Dios por permitirme alcanzar todas las metas que me he propuesto y a mi familia por brindarme su apoyo y sabios consejos durante el transcurso de mi carrera, por creer en mí y por ser una de las razones más importantes para salir adelante.

Así mismo, tengo un sentimiento de gratitud muy especial hacia mi asesora, Dra. Catalina Rúa, por su dedicación, especialmente por su orientación y apoyo en el desarrollo de este trabajo.

A los jurados de tesis Dra. Priscila Cardoso y Dr. Ramiro Acevedo les agradezco por haber aceptado amablemente revisar mi tesis y por sus acertadas observaciones en la realización de este trabajo.

A los profesores del programa de Licenciatura en Matemáticas, en especial al profesor John Castillo, de quien aprendí mucho en términos de mi formación académica y personal.

Finalmente, quiero agradecer a todos mis amigos y a todas las personas que me han acompañado y ayudado en este camino. A Mary Vallejo, a Erika Argoty, a Héctor Cabrera y a Lucía Guerra por sus consejos, por su amistad y por su apoyo incondicional.

Resumen

En la modelación matemática de diferentes aplicaciones de las ciencias, la medicina y la ingeniería se destaca el uso de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO) y sistemas de EDO. Es el caso de la diabetes, la cual es una enfermedad que se caracteriza principalmente por un aumento en niveles de glucosa en la sangre, debido a una nula secreción de insulina o un mal aprovechamiento de esta, lo que afecta la función de diferentes órganos y tejidos en el organismo.

Basados en los resultados de pruebas de tolerancia a la glucosa, en la modelación de la dinámica de la diabetes, sobresalen el modelo lineal de Ackerman y el modelo mínimo de Bergman. Para el primer modelo es posible encontrar la solución de forma analítica, mientras que para el segundo modelo, el cual es no-lineal, no se ha determinado aún solución de forma teórica y por tanto se hace necesario recurrir a una aproximación numérica de ella.

La necesidad de resolver numéricamente sistemas de EDO sujetos a condiciones iniciales, conocidos como problemas de Cauchy, nos lleva a estudiar la teoría y propiedades de métodos numéricos que aproximen la solución. En este trabajo se presentan el método de Euler y los métodos de Runge-Kutta, a los que se les analiza de forma teórica y computacional las propiedades de consistencia, convergencia y estabilidad, para luego ser empleados en la obtención de aproximaciones numéricas para los modelos de Ackerman y de Bergman que se comparan con resultados presentados en la literatura como en [18, 32] y [42].

Finalmente, los modelos matemáticos relacionan parámetros desconocidos que deben ajustarse a datos experimentales. En este sentido se realiza un estudio inicial sobre estimación de parámetros mediante técnicas de optimización por mínimos cuadrados que unida a la solución numérica de los modelos para la diabetes estudiados, genera parámetros aceptables para la modelación con datos reales. Las implementaciones realizadas se desarrollaron usando MATLAB.

Abstract

In mathematical modeling of different applications of the sciences, medicine and engineering the use of Ordinary Differential Equations (ODE) and ODE systems are emphasized. It is the case of diabetes, which is a disease characterized mainly by an increase in blood glucose levels, due to a lack of insulin secretion or a misuse of this, affecting the function of different organs and tissues in the body.

Ackerman's linear model and Bergman's minimal model distinguish in modeling the dynamics of diabetes, based on the results of glucose tolerance tests. For the first model is possible to find the analytical solution while for the second model, that is non-linear, it is not yet determined and therefore is necessary to use a numerical approximation.

The need to numerically solve ODE systems subject to initial conditions, known as Cauchy problems, leads us to study the theory and properties of numerical methods that approximate the solution. In this work we present the Euler method and the Runge-Kutta methods, which are analyzed theoretically and computationally the properties of consistency, convergence and stability, and then use these methods to obtain numerical approximations for the Models of Ackerman and Bergman that are compared with results presented in the literature as in [18, 32] y [42].

Due to the mathematical models relate unknown parameters that must be adjusted to experimental data, we have done an initial study on parameter estimation using least squares optimization techniques and applying the numerical solution of the studied. The numerical results generate acceptable parameters for modelling with real data. The implementations were developed using MATLAB.

Contenido

Resumen	v
Abstract	vi
Contenido	viii
Lista de Figuras	ix
Lista de Tablas	x
Notación	xi
Introducción	xiii
1. Fundamentos básicos de EDO	1
1.1. Definiciones y conceptos generales	1
1.2. Existencia y unicidad	4
1.3. Sistemas lineales de EDO	6
1.3.1. Sistemas fundamentales de soluciones	7
1.3.2. Solución de sistemas lineales de EDO con coeficientes constantes	9
2. Métodos numéricos para EDO	14
2.1. Método de Euler	14
2.2. Métodos de paso único	19
2.2.1. Consistencia, convergencia y estabilidad	20
2.2.2. Métodos de Taylor	26
2.2.3. Métodos de Runge-Kutta	27
2.2.4. Estabilidad absoluta	38
2.3. Métodos de paso múltiple	45
2.3.1. Métodos de Adams	45
2.3.2. Métodos Predictor-Corrector	46

3. Diabetes y modelos matemáticos	50
3.1. Enfermedad de la diabetes	50
3.1.1. El ciclo metabólico de la glucosa-insulina	51
3.1.2. Tipos de diabetes mellitus	53
3.1.3. Sensibilidad y resistencia a la insulina	55
3.2. Modelos matemáticos en diabetología	57
3.2.1. Modelo de Ackerman	57
3.2.2. Modelo mínimo de Bergman	64
3.2.3. Otros modelos	66
4. Métodos de estimación de parámetros	67
4.1. Mínimos cuadrados lineales	68
4.2. Mínimos cuadrados no lineales	71
4.2.1. Método de optimización de Newton	71
4.2.2. Método de Gauss-Newton	73
4.2.3. Método de Levenberg-Marquardt	76
4.3. Algunas funciones de MATLAB	79
5. Resultados numéricos	80
5.1. Validación numérica	80
5.1.1. Convergencia	80
5.1.2. Estabilidad absoluta	86
5.2. Soluciones numéricas para modelos de diabetes	88
5.2.1. Datos experimentales	88
5.2.2. Modelo de Ackerman	89
5.2.3. Modelo mínimo de Bergman	94
6. Conclusiones y trabajo futuro	101
6.1. Conclusiones	101
6.2. Trabajo futuro	102
A. Apéndice	103
A.1. Normas Vectoriales	103
A.2. Extracción de datos glucosa-insulina	104
A.3. Códigos Matlab	105
Referencias	114
Índice alfabético	118

Lista de Figuras

2.1. Interpretación geométrica método de Euler.	16
2.2. Región de estabilidad para el método de Euler.	39
2.4. Región de estabilidad para el método RK22.	41
2.5. Región de estabilidad para el método RK33.	42
2.6. Región de estabilidad para el método RK44.	44
2.7. Regiones de estabilidad para los métodos de Runge-Kutta.	44
3.1. Número estimado de diabéticos entre 20 y 79 años para los años 2015 y 2040.	51
3.2. Sistema glucosa-insulina en la sangre.	52
3.3. Sistema glucosa-insulina para cada tipo de diabetes.	54
3.4. Curvas solución de los sistemas subamortiguado, sobreamortiguado y críticamente amortiguado.	61
4.2. Ajuste de parámetros para el modelo de población con el método de Gauss-Newton.	75
4.3. Comparación con los métodos de Gauss-Newton y Levenberg-Marquardt.	78
5.1. Comparación de la solución exacta y el método de Euler, Problema 5.1.	81
5.2. Error vs. tamaño de paso h , Problema 5.2.	83
5.3. Prueba de tiempos, Problema 5.2.	84
5.4. Convergencia métodos numéricos, Problema 5.3.	85
5.5. Prueba de tiempos, Problema 5.3.	86
5.11. Paciente 1 sano vs paciente 2 diabético.	94
A.1. Método de extracción de datos a través de WebPlotDigitizer.	104

Lista de Tablas

2.1. Comparación entre solución exacta y aproximación con el método de Euler.	17
2.2. Aproximación con el método de Euler y reducción del tamaño de paso.	19
2.3. Orden del método de Euler para el Ejemplo 2.1.	23
2.4. Tabla de Butcher para métodos de Runge-Kutta explícitos.	28
2.5. Tabla de Butcher para métodos de Runge-Kutta.	36
2.6. Intervalos de estabilidad absoluta para los métodos de Runge-Kutta.	44
2.7. Comparación del método ABM4, RK44 y solución exacta.	47
2.8. Comparación del método ABM5 con la solución exacta.	49
3.1. Niveles adecuados de glucosa en la sangre.	56
3.2. Criterio de Ackerman para diagnosticar la diabetes.	63
4.1. Norma del residuo por iteración con Gauss-Newton.	75
4.2. Parámetros aproximados con el método de Levenberg-Marquardt.	77
4.3. Funciones de optimización de MATLAB	79
5.1. Convergencia método de Euler, Problema 5.1.	82
5.2. Convergencia métodos de Runge-Kutta, Problema 5.1.	82
5.3. Convergencia métodos de Runge-Kutta, Problema 5.2.	83
5.4. Convergencia métodos numéricos, Problema 5.3.	85
5.5. Datos experimentales.	89
5.6. Parámetros estimados para el modelo de Ackerman.	91
5.7. Niveles de Glucosa.	93
5.8. Parámetros estimados para el modelo (5.1).	93
5.9. Parámetros estimados Modelo Mínimo.	95
5.10. Parámetros estimados para calcular el índice de sensibilidad.	97
5.11. Comparación de parámetros estimados para el paciente 5.	99
5.12. Comparación de parámetros estimados para el paciente 3.	100
A.1. Datos de la PTGIV para pacientes diabéticos tipo 2, pacientes 1-5.	104
A.2. Datos de la PTGIV para pacientes diabéticos tipo 2, pacientes 6-10.	105

Notación

Variables y funciones

α_i	Error Local de Discretización.
e_i	Error global de discretización.
$\Phi(t, y, h)$	Función incremento.
h	Tamaño de paso.
λ	Valor propio.
$G(t)$	Concentración de Glucosa.
$I(t)$	Concentración de Insulina.
$X(t)$	Insulina Activa.
G_b	Glucosa basal.
I_b	Insulina basal.

Operadores matemáticos

$\ \cdot\ _2$	Norma euclidiana.
$ \cdot $	Valor absoluto.
$\ \cdot\ _\infty$	Norma infinito o norma máximo.

Abreviaturas

EDO	Ecuación Diferencial Ordinaria.
PTGO	Prueba de Tolerancia a la Glucosa Oral
PTGIV	Prueba de Tolerancia a la Glucosa Intravenosa.
CEH	Clamp Euglucémico Hiperinsulinémico.
RK22	Runge-Kutta de orden dos.
RK33	Runge-Kutta de orden tres.
RK44	Runge-Kutta de orden cuatro.

ABM4	Adams-Bashforth-Moulton de orden cuatro.
$\mu\text{U/mL}$	Micro-unidades por mililitro
mg/dL	Miligramos por decilitro

Introducción

La diabetes mellitus o conocida simplemente como diabetes, es una enfermedad crónica por ser degenerativa e incurable, que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la que produce, dando lugar a un aumento de los niveles de glucosa en la sangre según la Organización Mundial de la Salud en [39]. Aunque es una enfermedad de causa desconocida, se conocen los mecanismos que conducen a ella, entre algunos de estos se encuentran factores genéticos, la falta de ejercicio y los malos hábitos alimenticios que pueden llevar a la obesidad. Hasta el momento la diabetes es una enfermedad que no tiene cura, sin embargo a nivel científico y médico se han realizado diversas investigaciones acerca de tratamientos que puedan promover al menos una mejora en la calidad de vida de los pacientes.

Esta enfermedad se ha convertido en los últimos años en un problema de salud mundial, debido al rápido incremento en el número de personas que la padecen, esta cifra ha aumentado de 108 millones en 1980 a 415 millones en 2015 según la Federación Internacional de la Diabetes reportado en [29].

En los Estados Unidos 29.1 millones de personas tienen diabetes y cada año 1.4 millones de nuevos casos son diagnosticados según [4]. En Latinoamérica, región que abarca más de 577 millones de habitantes, se estima que 26 millones de adultos entre 20 a 79 años viven con diabetes tipo 2 ¹, donde el mayor número de casos se encuentra en Brasil y México como se evidencia en [6]. Las causas más frecuentes de muerte entre las personas con diabetes son la cardiopatía isquémica y los infartos cerebrales, además de ser la primera causa de ceguera, insuficiencia renal, amputaciones de miembros inferiores y otras consecuencias de larga duración.

En Colombia, según el Ministerio de Salud en [38], cada año aparecen cuatro nuevos casos personas con diabetes por cada 100.000 habitantes, y se ha estimado que el 7% de la población Colombiana mayor de 30 años tiene diabetes tipo 2, de los cuales un 30 a 40% de los afectados desconocen su enfermedad.

Para controlar el nivel de glucosa en sangre se recomienda tener una alimentación saludable y rea-

¹ La *diabetes tipo 1* se debe a la destrucción progresiva de las células del páncreas, que son las que producen la insulina, por lo cual es necesario administrarla a diario. La *diabetes tipo 2* se presenta generalmente en edades avanzadas, en personas sedentarias y es más frecuente que la anterior.

lizar ejercicio físico, además de la medicación como la insulina o los antidiabéticos orales, los cuales son fundamentales para el buen control metabólico de la diabetes.

En las últimas décadas se han realizado varios esfuerzos para el diseño de modelos matemáticos que describan el comportamiento de las concentraciones de glucosa e insulina en la sangre. Estos modelos se pueden utilizar tanto para diagnosticar, como para crear simuladores que sirvan para controlar la enfermedad, un resumen en este sentido puede ser visto en [13] y [17].

La modelación matemática ha brindado un medio para avanzar en la comprensión de la interacción de la glucosa y la insulina en el sistema sanguíneo. Debido a la complejidad del organismo y de la propia fisiopatología que representa la diabetes, resulta casi imposible el desarrollo de un modelo unificado, que tenga en cuenta todas las posibles situaciones como se muestra en [64]. Esto hace que se hayan planteado en la literatura especializada un gran número de modelos para la representación del sistema glucosa-insulina tales como [2, 13] y [20].

Uno de los primeros modelos matemáticos asociados a la diabetes fue introducido en 1961 por Bolie en [12], a pesar de que era relativamente simple, proporcionó la base de la modelación de la diabetes para otros investigadores como Ackerman, Rosevar y McGuckin, quienes en 1963 desarrollaron un modelo basado en una prueba de tolerancia oral a la glucosa para el diagnóstico de la diabetes descrito en [1]. En 1979, Bergman y su equipo, describieron un modelo matemático conocido como modelo mínimo [10], este modelo proporciona una medida de la sensibilidad a la insulina basado en los resultados de una prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa. A partir del modelo mínimo se han realizado diferentes modificaciones como por ejemplo se ha utilizado para el control de la glucemia en pacientes críticamente enfermos como se puede ver en [22] y [59].

Tanto el modelo de Ackerman como el modelo mínimo de Bergman se expresan como sistemas de EDO y describen principalmente la dinámica del sistema biológico glucosa-insulina. Para el primer modelo es posible encontrar la solución de forma analítica, mientras que para el segundo modelo, el cual es no-lineal, no se ha determinado aún solución de forma teórica y por tanto se hace necesario recurrir a una aproximación numérica de ella. Esta situación justifica en gran medida la importancia de utilizar métodos numéricos para obtener soluciones aproximadas a sistemas de EDO sujetos a condiciones iniciales, conocidos como problemas de Cauchy.

A continuación se presenta de forma general los principales objetivos de este trabajo, los cuales se centran en el estudio de métodos numéricos y estimación de parámetros aplicados a dos modelos de diabetes. Algunos de los métodos numéricos a estudiar son métodos de paso único como son el método de Euler y los métodos de Runge-Kutta a los que se les analiza de forma teórica y computacional las propiedades de consistencia, convergencia y estabilidad, adicional a esto se presentan los métodos Predictor-Corrector de Adams-Bashforth-Moulton, que junto con los métodos de paso único son empleados en la obtención de aproximaciones numéricas para los modelos de Ackerman (3.8) y de Bergman (3.16) y se comparan los resultados obtenidos con los resultados presentados en

la literatura como en [18, 32] y [42].

Dado que los modelos matemáticos propuestos relacionan parámetros desconocidos que deben ajustarse a datos experimentales, también se desarrolla un estudio inicial sobre estimación de parámetros en los modelos matemáticos al relacionarlos con datos reales. Para obtener estas aproximaciones se hizo necesario el estudio del método de mínimos cuadrados no-lineales, que unido a la solución numérica de EDO permiten realizar numéricamente el ajuste de los parámetros relacionados con los modelos y los datos obtenidos de pruebas realizadas a pacientes, ver en [28] y [45]. Finalmente, las simulaciones numéricas para la elección de los parámetros en los modelos que se usan en la modelación de la diabetes, usamos el algoritmo de optimización de Levenberg-Marquardt disponible en Matlab, siguiendo lo propuesto en [36].

Organización del documento

Este documento está compuesto por 6 capítulos distribuidos de la siguiente forma:

- En el Capítulo 1 se presenta un recorrido conceptual de algunos fundamentos básicos de ecuaciones diferenciales ordinarias.
- El Capítulo 2 corresponde al estudio de métodos numéricos para EDO dentro de ellos los métodos de paso único, sus propiedades teóricas y algunas técnicas para deducirlos. Adicionalmente, se estudian algunos conceptos básicos de métodos de paso múltiple para introducir los métodos de Predictor-Corrector.
- El Capítulo 3 describe algunos aspectos de la enfermedad de la diabetes, y presenta los dos modelos matemáticos estudiados, como son el modelo de Ackerman y el modelo Mínimo.
- El Capítulo 4 presenta la teoría de mínimos cuadrados, algunos métodos de estimación de parámetros y algunas funciones en Matlab con las que pueden ser determinados.
- En el Capítulo 5 se presenta los resultados numéricos, donde se validan las implementaciones realizadas en Matlab de los métodos numéricos estudiados y se solucionan numéricamente los modelos de diabetes.
- Finalmente, en el Capítulo 6 se presentan las conclusiones de este estudio y se menciona el posible trabajo futuro.

Capítulo 1

Fundamentos básicos de EDO

Las ecuaciones diferenciales surgen en el siglo XVII a partir de la necesidad de analizar y predecir fenómenos naturales relacionados, con la mecánica, la astronomía y la física. Su estudio constituye una de las ramas de la matemática que tiene más aplicaciones, pues han contribuido de manera notable a la solución de diversos problemas de la naturaleza. Siguiendo [21], en términos matemáticos la derivada representa la razón de cambio de la variable dependiente con respecto a la variable independiente, resulta entonces natural que las ecuaciones que involucran derivadas sean apropiadas para describir el universo cambiante.

En este capítulo se presentan algunas definiciones de carácter introductorio para EDO, así como su definición, el problema de Cauchy, el estudio de la existencia y unicidad y algunos métodos de solución de sistemas de EDO. La teoría y los teoremas presentados en este capítulo, han sido tomados de [16, 21, 43] y [63].

1.1. Definiciones y conceptos generales

Definición 1.1 (Ecuación Diferencial Ordinaria). Una ecuación que establece una relación entre la variable independiente t , una función desconocida $y = y(t)$ y sus derivadas $y', y'', \dots, y^{(n)}$ se llama **ecuación diferencial ordinaria** y se denota en forma explícita como

$$y^{(n)}(t) = f(t, y, y', \dots, y^{(n-1)}), \quad (1.1)$$

donde $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$, y $y^{(n)}$ es la n -ésima derivada de y .

El orden de una ecuación diferencial está dado por el orden mayor de su derivada, así la EDO (1.1) es de orden n . La clasificación más general de las ecuaciones diferenciales se realiza en función del número de variables independientes presentes. Las EDO, tal como se han definido, involucran a

una única variable independiente y en consecuencia, las derivadas que aparecen en la ecuación son derivadas ordinarias. En cambio, si se tienen dos o más variables independientes, la ecuación se dice que es una **ecuación diferencial en derivadas parciales**.

Definición 1.2 (Solución de una EDO). La función $y = \varphi(t)$ definida en un intervalo $[t_0, t_f]$, $t_0, t_f \in \mathbb{R}$ es solución de una ecuación diferencial en el intervalo si sustituida en dicha ecuación, la reduce a una identidad.

En lo que sigue, se va a considerar esencialmente EDO de primer orden de la forma

$$y'(t) = f(t, y(t)), \quad (1.2)$$

donde y es clase C^1 en los \mathbb{R} y $t \in \mathbb{R}$.

Dado que cualquier ecuación diferencial de orden n , expresada en la forma de la ecuación (1.1), se puede reducir a un sistema de n ecuaciones diferenciales de primer orden como se verá a continuación.

Definición 1.3 (Sistemas de EDO de primer orden). Un sistema de EDO está formado por n ecuaciones diferenciales de primer orden que puede ser expresado de forma explícita como

$$\begin{cases} y_1'(t) = f_1(t, y_1, y_2, \dots, y_n), \\ y_2'(t) = f_2(t, y_1, y_2, \dots, y_n), \\ \vdots \\ y_n'(t) = f_n(t, y_1, y_2, \dots, y_n), \end{cases} \quad (1.3)$$

para n funciones reales $y_i(t)$, $i = 1, 2, \dots, n$.

El sistema (1.3) puede ser expresado en notación vectorial de forma similar a una EDO de primer orden como en la ecuación (1.2), como sigue

$$\mathbf{y}'(t) = \mathbf{f}(t, \mathbf{y}(t)), \quad (1.4)$$

donde

$$\mathbf{y}(t) = \begin{pmatrix} y_1(t) \\ y_2(t) \\ \vdots \\ y_n(t) \end{pmatrix} \quad \text{y} \quad \mathbf{f}(t, \mathbf{y}(t)) = \begin{pmatrix} f_1(t, \mathbf{y}(t)) \\ f_2(t, \mathbf{y}(t)) \\ \vdots \\ f_n(t, \mathbf{y}(t)) \end{pmatrix}.$$

Es decir, $\mathbf{y}(t)$ es el vector columna de componentes $y_i(t)$, $\mathbf{f}(t, \mathbf{y}(t))$ es una función vectorial de componentes $f_i(t, y_1, y_2, \dots, y_n)$ y $\mathbf{y}'(t)$ es el vector columna de las derivadas de las $y_i(t)$ ¹.

¹ La negrita en las variables denota que se está trabajando con vectores.

Una EDO de la forma (1.1) de orden n puede transformarse en un sistema de n EDO de primer orden, al reducir el orden de las derivadas aumentando la cantidad de ecuaciones en el sistema.

La idea básica de la transformación es tratar las $n - 1$ primeras derivadas de la función y como variables dependientes. Para ello se utiliza la notación

$$y_1 = y, \quad y_i = y^{(i-1)}, \quad i = 2, 3, \dots, n. \quad (1.5)$$

Con la anterior notación, se puede reemplazar la ecuación (1.1) por el sistema de EDO de primer orden

$$\begin{cases} y_1'(t) = y_2, \\ y_2'(t) = y_3, \\ \vdots \\ y_{n-1}'(t) = y_n, \\ y_n'(t) = f(t, y_1, y_2, \dots, y_n). \end{cases}$$

En general si no se especifican ciertos valores iniciales, que debe satisfacer la solución de una EDO entonces no existirá una solución particular, es decir, una única función que satisfaga la EDO.

Definición 1.4. Se llaman **condiciones iniciales** a los valores que tome la variable independiente y sus derivadas de un orden menos que la ecuación, evaluadas en un punto dado. Entonces la ecuación (1.1) debe satisfacer las n condiciones iniciales de la forma

$$y(t_0) = y_0^0, \quad y'(t_0) = y_0^1, \dots, y^{(n-1)}(t_0) = y_0^{(n-1)},$$

donde $t_0, y_0^0, \dots, y_0^{(n-1)}$ son variables reales. Al realizar un cambio de variable como se hizo (1.5) se tiene que

$$y_1(t_0) = y_0^0, \quad y_2(t_0) = y_0^1, \dots, y_n(t_0) = y_0^{(n-1)}.$$

La anterior notación puede ser escrita en forma vectorial como sigue

$$\mathbf{y}(t_0) = \mathbf{y}_0. \quad (1.6)$$

Por lo tanto, un sistema de EDO de la forma (1.4) junto con la condición inicial (1.6), se conoce como problema de valor inicial o **problema de Cauchy**.

Definición 1.5. Se denomina **Problema de Cauchy** a un sistema de EDO sujeto a una condición inicial de la forma

$$\begin{cases} \mathbf{y}'(t) = \mathbf{f}(t, \mathbf{y}(t)), & t \in [t_0, t_f] \\ \mathbf{y}(t_0) = \mathbf{y}_0, \end{cases} \quad (1.7)$$

donde $\mathbf{f} : [t_0, t_f] \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$.

1.2. Existencia y unicidad

Los siguientes conceptos permiten determinar bajo qué condiciones de regularidad para $\mathbf{f}(t, \mathbf{y}(t))$ se puede asegurar que el problema de valor inicial (1.7) tiene solución y cuándo se puede asegurar que dicha solución es única. Las definiciones y teoremas que se van a presentar a continuación se pueden encontrar en [16] y [43].

La siguiente condición es una hipótesis importante para demostrar la existencia y unicidad de soluciones para las EDO.

Definición 1.6 (Condición de Lipschitz). La función $\mathbf{f} : [t_0, t_f] \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ se dice que satisface la **condición de Lipschitz** en su segunda variable, si existe una constante $L > 0$, conocida como la constante de Lipschitz, tal que para algún $t \in [t_0, t_f]$ y $\mathbf{y}, \mathbf{z} \in \mathbb{R}^n$,

$$\|\mathbf{f}(t, \mathbf{y}) - \mathbf{f}(t, \mathbf{z})\| \leq L \|\mathbf{y} - \mathbf{z}\|,$$

donde $\|\cdot\|$ es la norma euclidiana.

Ejemplo 1.1 (Condición de Lipschitz). Verificar que la función

$$f(t, y) = \frac{t^2 + 2y}{3}, \tag{1.8}$$

satisface la condición de Lipschitz en \mathbb{R}^2 .

En los reales la norma Euclidiana es el valor absoluto, de donde para algún $u, v \in \mathbb{R}$, se tiene que

$$|f(t, u) - f(t, v)| = \left| \frac{t^2 + 2u}{3} - \frac{t^2 + 2v}{3} \right| = \left| \frac{2u - 2v}{3} \right| \leq \frac{2}{3} |u - v|.$$

Así, la función (1.8) satisface la condición de Lipschitz con constante $L = \frac{2}{3}$. □

Las siguientes definiciones y teoremas nos permiten enunciar y demostrar el teorema que establece la existencia y unicidad de la solución al problema (1.7).

Definición 1.7 (Espacio métrico). Un espacio métrico, es una pareja (M, ρ) formada por un conjunto no vacío, M , y una métrica o distancia ρ sobre M .

Definición 1.8 (Sucesión de Cauchy). Una Sucesión $\{x_n\}$ de un espacio métrico (M, ρ) se llama sucesión de Cauchy si para todo $\epsilon > 0$ existe un entero N tal que

$$\rho(x_n, y_m) < \epsilon \quad \text{siempre que} \quad n \geq N \quad \text{y} \quad m \geq N.$$

Definición 1.9 (Espacio métrico completo). Se dice que un espacio métrico (M, ρ) es completo si toda sucesión de Cauchy en M es convergente.

Definición 1.10 (Aplicación contractiva). Una aplicación $\phi : M \rightarrow M$ se llama contractiva, si existe una constante $k \in \mathbb{R}$ con $0 \leq k < 1$ tal que para algún $x, y \in M$,

$$\rho(\phi(x), \phi(y)) \leq k\rho(x, y).$$

Teorema 1.1. Sea $\phi : M \rightarrow M$ una aplicación contractiva del espacio métrico completo M . Entonces existe un único punto fijo $p \in M$ para ϕ tal que $\phi(p) = p$.

Por la importancia del siguiente teorema se presenta su demostración la cual puede ser encontrada en [16].

Teorema 1.2 (Existencia y Unicidad). Se considera el problema Cauchy (1.7), si $\mathbf{f} : [t_0, t_f] \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ es continua en su primera variable y satisface la condición de Lipschitz (1.6) en su segunda variable con constante $L > 0$, entonces existe una única solución a este problema.

Demostración. Se considera el espacio vectorial M de todas las funciones continuas $\mathbf{y} : [t_0, t_f] \rightarrow \mathbb{R}^n$, tal que $\mathbf{y}(t_0) = \mathbf{y}_0$. Para las funciones $\mathbf{y}, \mathbf{z} \in M$ se define la métrica por

$$\rho(\mathbf{y}, \mathbf{z}) = \sup_{t \in [t_0, t_f]} e^{-K(t-t_0)} \|\mathbf{y}(t) - \mathbf{z}(t)\|, \quad (1.9)$$

donde $K > L$. El conjunto M junto con la métrica ρ definen un espacio métrico completo. Sea $\phi(\mathbf{y})$ la solución exacta del problema de Cauchy (1.7), la cual se obtiene por medio del teorema fundamental del cálculo y es expresada por la siguiente ecuación integral

$$\phi(\mathbf{y})(t) = \mathbf{y}_0 + \int_{t_0}^t \mathbf{f}(s, \mathbf{y}(s)) ds.$$

Por la Definición 1.10, esta función es una aplicación contractiva puesto que para cualquier $\mathbf{y}, \mathbf{z} \in M$, se tiene que

$$\begin{aligned} \|\phi(\mathbf{y}) - \phi(\mathbf{z})\| &= \left\| \left(\mathbf{y}_0 + \int_{t_0}^t \mathbf{f}(s, \mathbf{y}(s)) ds \right) - \left(\mathbf{y}_0 + \int_{t_0}^t \mathbf{f}(s, \mathbf{z}(s)) ds \right) \right\|, \\ \|\phi(\mathbf{y}) - \phi(\mathbf{z})\| &= \left\| \int_{t_0}^t (\mathbf{f}(s, \mathbf{y}(s)) - \mathbf{f}(s, \mathbf{z}(s))) ds \right\|. \end{aligned} \quad (1.10)$$

Por hipótesis \mathbf{f} satisface la condición de Lipschitz en su segunda variable, por lo tanto de la expresión (1.10) se tiene

$$\begin{aligned} \|\phi(\mathbf{y}) - \phi(\mathbf{z})\| &\leq L \int_{t_0}^t \|\mathbf{y}(s) - \mathbf{z}(s)\| ds, \\ \|\phi(\mathbf{y}) - \phi(\mathbf{z})\| &= L \int_{t_0}^t \underbrace{\|\mathbf{y}(s) - \mathbf{z}(s)\|}_{A} e^{-K(s-t_0)} e^{K(s-t_0)} ds. \end{aligned} \quad (1.11)$$

Luego al aplicar la definición de métrica de (1.9) en A de expresión (1.11) se tiene

$$\|\phi(\mathbf{y}) - \phi(\mathbf{z})\| \leq L\rho(\mathbf{y}, \mathbf{z}) \underbrace{\int_{t_0}^t e^{K(s-t_0)} ds}_B. \quad (1.12)$$

Integrando B de expresión (1.12) se llega a

$$\begin{aligned} \|\phi(\mathbf{y}) - \phi(\mathbf{z})\| &\leq \frac{L}{K}\rho(\mathbf{y}, \mathbf{z}) \left[e^{K(t-t_0)} - 1 \right], \\ \|\phi(\mathbf{y}) - \phi(\mathbf{z})\| &\leq \frac{L}{K}\rho(\mathbf{y}, \mathbf{z}) e^{K(t-t_0)}. \end{aligned}$$

Por lo tanto,

$$\|\phi(\mathbf{y}) - \phi(\mathbf{z})\| e^{-K(t-t_0)} \leq \frac{L}{K}\rho(\mathbf{y}, \mathbf{z}). \quad (1.13)$$

A partir de (1.9), se tiene de la expresión (1.13) que

$$\rho(\phi(\mathbf{y}), \phi(\mathbf{z})) = \sup_{t \in [t_0, t_f]} \|\phi(\mathbf{y}) - \phi(\mathbf{z})\| e^{-K(t-t_0)} \leq \frac{L}{K}\rho(\mathbf{y}, \mathbf{z}). \quad (1.14)$$

Dado que $K > L$, de (1.14) se concluye que ϕ es una aplicación contractiva, así por el Teorema 1.1 existe una única función $\mathbf{y} \in M$ que satisface que $\phi(\mathbf{y}) = \mathbf{y}$, la cual es la única solución al problema de Cauchy. \square

Problemas de la forma (1.7) que se analizarán en este trabajo, cumplen el Teorema 1.2 por lo tanto, no se hará el proceso de comprobación de las hipótesis para cada uno de ellos.

En la Definición 1.3 se presentó de forma general los sistemas de EDO de primer orden, ahora en la siguiente sección se presenta para un caso particular de sistemas de EDO sus propiedades y algunos métodos de solución. Para sistemas de EDO en los cuales las EDO del sistema son lineales, el álgebra de matrices proporciona una notación compacta para expresarlos, así como novedosas y eficaces técnicas para obtener soluciones analíticas descritos en [21] y [63].

1.3. Sistemas lineales de EDO

Definición 1.11 (Sistema lineal de EDO). Si las funciones f_1, f_2, \dots, f_n del sistema (1.3) son lineales respecto a las variables y_1, y_2, \dots, y_n , entonces se dice que el sistema de EDO de primer orden es **lineal**.

La forma general de un sistema lineal de n ecuaciones de primer orden es

$$\begin{cases} y_1'(t) = a_{11}(t)y_1(t) + a_{12}(t)y_2(t) + \cdots + a_{1n}(t)y_n(t) + b_1(t), \\ y_2'(t) = a_{21}(t)y_1(t) + a_{22}(t)y_2(t) + \cdots + a_{2n}(t)y_n(t) + b_2(t), \\ \vdots \\ y_n'(t) = a_{n1}(t)y_1(t) + a_{n2}(t)y_2(t) + \cdots + a_{nn}(t)y_n(t) + b_n(t), \end{cases} \quad (1.15)$$

siendo $a_{ij}(t)$ y $b_i(t)$ funciones reales definidas en un intervalo $[t_0, t_f]$, para $i, j = 1, 2, \dots, n$. y dependientes únicamente de la variable independiente t .

El sistema (1.15) se puede expresar en forma matricial como

$$\mathbf{y}'(t) = \mathbf{A}(t)\mathbf{y}(t) + \mathbf{b}(t), \quad (1.16)$$

donde

$$\mathbf{y}(t) = \begin{pmatrix} y_1(t) \\ y_2(t) \\ \vdots \\ y_n(t) \end{pmatrix}, \quad \mathbf{A}(t) = \begin{pmatrix} a_{11}(t) & a_{12}(t) & \cdots & a_{1n}(t) \\ a_{21}(t) & a_{22}(t) & \cdots & a_{2n}(t) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ a_{n1}(t) & a_{n2}(t) & \cdots & a_{nn}(t) \end{pmatrix} \quad \text{y} \quad \mathbf{b}(t) = \begin{pmatrix} b_1(t) \\ b_2(t) \\ \vdots \\ b_n(t) \end{pmatrix}.$$

Es decir $\mathbf{A}(t)$ es una matriz cuadrada de orden n , $\mathbf{y}(t)$, $\mathbf{y}'(t)$ y $\mathbf{b}(t)$ son funciones vectoriales de dimensión n .

Definición 1.12 (Sistema homogéneo). El sistema (1.16) se dice que es **homogéneo** si $\mathbf{b}(t) = 0$ y tiene la forma

$$\mathbf{y}'(t) = \mathbf{A}(t)\mathbf{y}(t). \quad (1.17)$$

En caso contrario, se dice que el sistema es **no homogéneo**.

A continuación se estudian las propiedades más importantes de los sistemas de EDO lineales.

1.3.1. Sistemas fundamentales de soluciones

El siguiente teorema se conoce como principio de superposición para soluciones de sistemas lineales, el cual será usado para encontrar una solución general de (1.17) y muestra que la suma o superposición de dos o más soluciones de una EDO lineal homogénea, también es solución de la EDO.

Teorema 1.3 (Principio de superposición). Sean $\mathbf{y}_1, \mathbf{y}_2, \dots, \mathbf{y}_n$ un conjunto de vectores solución del sistema homogéneo (1.17) en un intervalo $[t_0, t_f]$. Entonces la combinación lineal

$$\mathbf{y} = c_1\mathbf{y}_1(t) + c_2\mathbf{y}_2(t) + \cdots + c_n\mathbf{y}_n(t),$$

donde las c_i , $i = 1, 2, \dots, n$, son constantes arbitrarias, también es una solución en el intervalo.

Definición 1.13 (Dependencia e independencia lineal). Dado un conjunto de funciones vectoriales $\mathbf{y}_1, \mathbf{y}_2, \dots, \mathbf{y}_n$ definidas en un intervalo $[t_0, t_f]$ se dice que son **linealmente dependientes** en el intervalo $[t_0, t_f]$, si existen n constantes c_1, c_2, \dots, c_n no todas nulas, tales que

$$c_1\mathbf{y}_1(t) + c_2\mathbf{y}_2(t) + \dots + c_n\mathbf{y}_n(t) = 0.$$

Si por el contrario se verifica que esta identidad solamente se cumple cuando $c_1 = c_2 = \dots = c_n = 0$, entonces se dice que las funciones $\mathbf{y}_1, \mathbf{y}_2, \dots, \mathbf{y}_n$ son **linealmente independientes**.

Para determinar si un conjunto de vectores es linealmente dependiente o independiente, se puede usar la Definición 1.13. Sin embargo, uno de los criterios más importantes en las ecuaciones diferenciales para verificar la dependencia lineal de un conjunto de vectores es el Wronskiano. La siguiente definición se diferencia de la habitual, dado que esta no implica derivación, sin embargo al aplicarlo como criterio para verificarla independencia lineal en funciones vectoriales, se acostumbra mantener el mismo nombre.

Definición 1.14 (Wronskiano). Dado un conjunto de funciones vectoriales $\{\mathbf{y}_1, \mathbf{y}_2, \dots, \mathbf{y}_n\}$, con $\mathbf{y}_k(t) = (y_{k1}(t), y_{k2}(t), \dots, y_{kn}(t))$, con $1 \leq k \leq n$, se denomina **wronskiano** de estas funciones y se denota por $\mathbf{W}[\mathbf{y}_1, \mathbf{y}_2, \dots, \mathbf{y}_n]$ a la función definida por el siguiente determinante

$$\mathbf{W}[\mathbf{y}_1, \mathbf{y}_2, \dots, \mathbf{y}_n](t) = \begin{vmatrix} y_{11}(t) & y_{21}(t) & \cdots & y_{n1}(t) \\ y_{12}(t) & y_{22}(t) & \cdots & y_{n2}(t) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ y_{1n}(t) & y_{2n}(t) & \cdots & y_{nn}(t) \end{vmatrix},$$

es decir $\mathbf{W}[\mathbf{y}_1, \mathbf{y}_2, \dots, \mathbf{y}_n](t) = \det[\mathbf{y}_1, \mathbf{y}_2, \dots, \mathbf{y}_n](t)$.

La independencia lineal en un conjuntos de vectores es importante, dado que al encontrar un conjunto de n vectores solución linealmente independientes se puede encontrar una solución general para el sistema lineal homogéneo (1.17) como se presenta en seguida.

Definición 1.15 (Sistema fundamental de soluciones). Se llama sistema fundamental de soluciones del sistema lineal homogéneo (1.17) en un intervalo $[t_0, t_f]$, a cualquier conjunto $\{\mathbf{y}_1, \mathbf{y}_2, \dots, \mathbf{y}_n\}$ de n soluciones linealmente independientes en $[t_0, t_f]$.

Teorema 1.4 (Solución general, sistemas homogéneos). Sean $\{\mathbf{y}_1, \mathbf{y}_2, \dots, \mathbf{y}_n\}$ un conjunto fundamental de soluciones del sistema lineal homogéneo de primer orden (1.17), en el intervalo $[t_0, t_f]$, entonces la solución general del sistema se puede expresar de la forma

$$\mathbf{y}(t) = c_1\mathbf{y}_1(t) + c_2\mathbf{y}_2(t) + \dots + c_n\mathbf{y}_n(t),$$

donde c_1, c_2, \dots, c_n son constantes.

1.3.2. Solución de sistemas lineales de EDO con coeficientes constantes

Consideremos ahora el caso, de gran importancia práctica, en el que todos los coeficientes de la matriz \mathbf{A} del sistema (1.17) son constantes, es decir, independientes de t ($a_{ij}(t) = a_{ij}$). En tal caso, el sistema se escribe

$$\mathbf{y}'(t) = \mathbf{A}\mathbf{y}(t). \quad (1.18)$$

Para una EDO de la forma $y'(t) = \lambda y(t)$, la solución general es $y(t) = ce^{\lambda t}$. Por lo que para el sistema (1.18) la solución general tiene la forma $\mathbf{y}(t) = \mathbf{c}e^{\mathbf{A}t}$, donde \mathbf{A} es una matriz constante de $n \times n$ y \mathbf{c} es un vector columna de n componentes. Para la solución de sistemas de la forma (1.18), existen métodos analíticos de solución como se presenta en [63]. En esta sección se hace uso del método de Eliminación y del método de valores y vectores propios que relaciona algunos conceptos de álgebra lineal.

Método de Eliminación

El objeto de este procedimiento es eliminar las variables dependientes, hasta que permanezca una sola ecuación que contenga únicamente una variable dependiente. La ecuación que queda es usualmente una ecuación lineal de orden superior que puede ser resuelta fácilmente. Después de que se consigue su solución, las otras variables dependientes pueden encontrarse al emplear las ecuaciones diferenciales originales o aquellas que aparecieron en el proceso de eliminación. El siguiente ejemplo ilustra este método y para complementar se recomiendan [14, 53] y [63].

Ejemplo 1.2. *Utilizar el método por eliminación para encontrar la solución general del siguiente sistema lineal*

$$\begin{cases} y_1'(t) = 2y_1(t) - 3y_2(t), \\ y_2'(t) = y_2(t) - 2y_1(t), \end{cases} \quad (1.19)$$

$$(1.20)$$

y encontrar la solución particular para $y_1(0) = 8$ y $y_2(0) = 3$.

Vamos a reescribir la primera ecuación en términos de $y_1(t)$ solamente, eliminando la variable $y_2(t)$, esto se puede hacer de la siguiente manera: derivando la ecuación (1.19) con respecto a t se obtiene

$$y_1''(t) = 2y_1'(t) - 3y_2'(t). \quad (1.21)$$

A partir de la ecuación (1.20), se sustituye $y_2'(t)$ en (1.21)

$$y_1''(t) = 2y_1'(t) - 3[y_2(t) - 2y_1(t)]. \quad (1.22)$$

De (1.20) despejamos $y_2(t) = \frac{2}{3}y_1(t) - \frac{1}{3}y_1'(t)$ y se sustituye este término en (1.22)

$$y_1''(t) = 2y_1'(t) - 3 \left[\left(\frac{2}{3}y_1(t) - \frac{1}{3}y_1'(t) \right) - 2y_1(t) \right],$$

de donde se obtiene la siguiente EDO de segundo orden en términos de la variable $y_1(t)$

$$y_1''(t) - 3y_1'(t) - 4y_1(t) = 0. \quad (1.23)$$

Si se intenta encontrar una solución de la forma $y = e^{rt}$, entonces después de sustituir $y' = re^{rt}$ y $y'' = r^2e^{rt}$, la ecuación (1.23) se convierte en

$$e^{rt}(r^2 - 3r - 4) = 0.$$

Dado que $e^{rt} \neq 0$ se obtiene la ecuación característica de segundo grado

$$r^2 - 3r - 4 = 0,$$

de donde tenemos que las raíces de esta ecuación son $r_1 = 4$ y $r_2 = -1$, las cuales son raíces reales y distintas. Por lo tanto la solución general para $y_1(t)$ está dada por $y_1(t) = c_1e^{r_1t} + c_2e^{r_2t}$, es decir

$$y_1(t) = c_1e^{4t} + c_2e^{-t}. \quad (1.24)$$

Ahora buscamos la solución para $y_2(t)$, sustituyendo $y_1(t)$ y $y_1'(t)$ de (1.24) en

$$\begin{aligned} y_2(t) &= \frac{2}{3}y_1(t) - \frac{1}{3}y_1'(t), \\ &= \frac{2}{3}[c_1e^{4t} + c_2e^{-t}] - \frac{1}{3}[4c_1e^{4t} - c_2e^{-t}], \\ &= \frac{-2}{3}c_1e^{4t} + c_2e^{-t}. \end{aligned} \quad (1.25)$$

La solución particular se obtiene al sustituir las condiciones iniciales en (1.24) y (1.25), de donde $c_1 = 3$ y $c_2 = 5$. Finalmente la solución particular es

$$\begin{cases} y_1(t) = 3e^{4t} + 5e^{-t}, \\ y_2(t) = -2e^{4t} + 5e^{-t}. \end{cases}$$

□

Aunque el método de eliminación es suficiente para la solución de sistemas lineales pequeños que contienen solo dos o tres ecuaciones con coeficientes constantes. Las propiedades generales de los sistemas lineales, así como solución para sistemas más grandes se describen más fácil usando la notación de los vectores y matrices, específicamente aquéllas asociadas con el método de solución de valores propios y vectores propios, los cuales serán utilizados en el Capítulo 3 para encontrar la solución analítica del modelo lineal del diagnostico de la diabetes (3.8).

Método del valores y vectores propios

Se supone que el sistema (1.18) tiene una solución de la forma $\mathbf{y}(t) = \mathbf{v}e^{\lambda t}$, donde \mathbf{v} es un vector de \mathbb{R}^n distinto de cero. Para que $\mathbf{y}(t)$ sea solución se debe verificar que

$$\mathbf{y}'(t) = \lambda \mathbf{v}e^{\lambda t} = A\mathbf{v}e^{\lambda t} \Rightarrow \lambda \mathbf{v} = A\mathbf{v}.$$

es decir, $A\mathbf{v}$ es un múltiplo de \mathbf{v} , donde \mathbf{v} es llamado **vector propio** de la matriz A y λ un **valor propio**.

Por este procedimiento, antes de demostrar que existe al menos una solución de esta forma y de buscar un sistema fundamental de soluciones se definen los conceptos algebraicos necesarios para desarrollar la teoría. Las siguientes definiciones y teoremas han sido seguidos de las referencias [43] y [63].

Definición 1.16 (Vector propio). Dada una matriz cuadrada A de orden n , se denomina **vector propio**, de A , a un vector \mathbf{v} real o complejo, distinto de cero, para el que existe un valor λ , tal que $A\mathbf{v} = \lambda\mathbf{v}$ o lo que es lo mismo $(A - \lambda I)\mathbf{v} = 0$. donde I es la matriz identidad y $(A - \lambda I)\mathbf{v} = 0$ es la ecuación característica.

Definición 1.17 (Valor propio). Dada una matriz cuadrada A de orden n , y \mathbf{v} un vector propio de A , se denomina **valor propio**, de A , a un número real o complejo λ si es solución de la ecuación $(A - \lambda I)\mathbf{v} = 0$.

Los siguientes teoremas permiten determinar un sistema fundamental de soluciones y por lo tanto la solución general del sistema cuando los valores propios de la ecuación característica son: reales y distintos, repetidos y complejos, dos de estos casos se estudian para encontrar la solución analítica del modelo (3.8).

Teorema 1.5 (Valores propios reales distintos). Sean $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n$ n valores propios reales distintos de la matriz de coeficientes A del sistema homogéneo (1.18), y sean $\mathbf{v}_1, \mathbf{v}_2, \dots, \mathbf{v}_n$ los vectores propios correspondientes. Entonces, la solución general de (1.18) está dada por

$$\mathbf{y}(t) = c_1\mathbf{v}_1e^{\lambda_1 t} + c_2\mathbf{v}_2e^{\lambda_2 t} + \dots + c_n\mathbf{v}_ne^{\lambda_n t}. \quad (1.26)$$

Teorema 1.6 (Valores propios repetidos). Si m es un entero positivo y $(\lambda - \lambda_1)^m$ es un factor de la ecuación característica pero $(\lambda - \lambda_1)^{m+1}$ no es un factor, entonces se dice que λ_1 es un valor propio de multiplicidad m .

Para ciertas matrices A de orden $n \times n$ puede ser posible encontrar m vectores propios linealmente independientes $\mathbf{v}_1, \mathbf{v}_2, \dots, \mathbf{v}_m$ correspondientes a un valor propio λ_1 de multiplicidad $m \leq n$. En este caso, la solución general del sistema contiene la combinación lineal

$$\mathbf{y}(t) = c_1\mathbf{v}_1e^{\lambda_1 t} + c_2\mathbf{v}_2e^{\lambda_1 t} + \dots + c_m\mathbf{v}_me^{\lambda_1 t}. \quad (1.27)$$

Teorema 1.7 (Valores propios complejos). *Sea A la matriz de coeficientes que tiene elementos reales del sistema homogéneo (1.18), y sea \mathbf{v}_1 un vector propio correspondiente al valor propio complejo $\lambda_1 = \alpha + i\beta$, α y β , son reales. Entonces*

$$\mathbf{v}_1 e^{\lambda_1 t} \quad \text{y} \quad \bar{\mathbf{v}}_1 e^{\bar{\lambda}_1 t},$$

son soluciones de (1.18).

Podemos calcular las soluciones reales correspondientes al valor propio complejo, definidas por

$$\begin{cases} \mathbf{y}_1 = [B_1 \cos \beta t - B_2 \sin \beta t] e^{\alpha t}, \\ \mathbf{y}_2 = [B_2 \cos \beta t + B_1 \sin \beta t] e^{\alpha t}. \end{cases} \quad (1.28)$$

Para ilustrar el método de solución de valores y vectores propios consideramos el siguiente ejemplo.

Ejemplo 1.3. *Encontrar la solución general del sistema lineal homogéneo*

$$\begin{cases} y_1'(t) = 3y_1(t) - y_2(t), \\ y_2'(t) = -2y_1(t) + 2y_2(t), \\ y_1(0) = -2, \quad y_2(0) = -2. \end{cases} \quad (1.29)$$

La ecuación característica de la matriz de coeficientes es

$$\det(A - \lambda I) = \begin{vmatrix} 3 - \lambda & -1 \\ -2 & 2 - \lambda \end{vmatrix} = (\lambda - 4)(\lambda - 1) = 0,$$

luego los valores propios de A son $\lambda_1 = 4$ y $\lambda_2 = 1$. Encontramos el vector propio para $\lambda_1 = 4$, tenemos que

$$(A - 4I)\mathbf{v} = \begin{bmatrix} 3 - 4 & -1 \\ -2 & 2 - 4 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} k_1 \\ k_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -1 & -1 \\ -2 & -2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} k_1 \\ k_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix},$$

es decir, las dos ecuaciones escalares son

$$\begin{aligned} -k_1 - k_2 &= 0 \\ -2k_1 - 2k_2 &= 0. \end{aligned}$$

Por lo que $k_1 = -k_2$. Cuando $k_2 = -1$, el vector propio correspondiente es

$$\mathbf{v}_1 = \begin{bmatrix} 1 \\ -1 \end{bmatrix} \quad \Rightarrow \quad y_1(t) = e^{4t} \begin{bmatrix} 1 \\ -1 \end{bmatrix}.$$

De manera similar para $\lambda_2 = 1$, tenemos que el vector propio correspondiente es

$$\mathbf{v}_2 = \begin{bmatrix} 1 \\ 2 \end{bmatrix} \Rightarrow y_2(t) = e^t \begin{bmatrix} 1 \\ 2 \end{bmatrix}.$$

Así la solución general del sistema es

$$\mathbf{y}(t) = c_1 e^{4t} \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \end{bmatrix} + c_2 e^t \begin{bmatrix} 1 \\ 2 \end{bmatrix}.$$

usando las condiciones iniciales para $t = 0$ se tiene que $c_1 = -1$ y $c_2 = -1$. De aquí la solución general del problema de Cauchy (1.29) es

$$\begin{aligned} y_1(t) &= -e^{4t} - e^t, \\ y_2(t) &= e^{4t} - 2e^t. \end{aligned}$$

□

En este capítulo abordamos el tema de EDO y sistemas lineales de EDO, el método de valores y vectores propios se utilizará más adelante para resolver analíticamente el modelo (3.8). Cabe resaltar que también existen otros métodos para resolver sistemas lineales de EDO homogéneas y no homogéneas como es la Transformada de Laplace, el método de la matriz exponencial entre otros, los cuales pueden ser encontrados en [53] y [63].

Debido a que los métodos para la solución de sistemas de EDO presentados en este capítulo son para sistemas con coeficientes constantes, lo cual no sucede en la mayoría de modelos matemáticos y además, el problema de encontrar valores propios también aumenta con el orden de la matriz. Se ve la necesidad de encontrar aproximaciones numéricas para solucionar problemas de valor inicial, por medio de métodos numéricos los cuales son presentados en el siguiente capítulo.

Capítulo 2

Métodos numéricos para EDO

El comportamiento de diversos problemas presentes en distintas ramas de la ciencia, la ingeniería y la medicina, particularmente aquellos que experimentan cambios dependientes del tiempo, se modelan a través de sistemas de EDO. Sin embargo, sucede que muchas veces no es posible hallar la solución analítica de las ecuaciones diferenciales planteadas en los modelos y en estos casos los métodos numéricos permiten resolver el modelo alcanzando una solución aproximada del mismo.

En este capítulo, en primer lugar y con el fin de entender como funcionan los métodos numéricos se comienza estudiando el método de Euler. A continuación se introducen los métodos de paso único, entre los que se destacan especialmente los métodos de Taylor y los métodos de Runge-Kutta para los que se estudian sus propiedades. Finalmente se hace una breve introducción a los métodos de paso múltiple, dentro de los que se desatacan los métodos de Predictor-Corrector.

2.1. Método de Euler

En el estudio de las soluciones aproximadas de EDO se comienza estudiando un método clásico, conocido como el **método de Euler**, desarrollado por Leonard Euler en 1768 por lo que lleva su nombre. Tiene un interés especial desde el punto de vista didáctico porque sirve como punto de partida para introducir los conceptos y analizar los problemas que van a aparecer en el resto de los métodos numéricos.

El objetivo de un método numérico para la solución del problema de Cauchy (1.7), es aproximar el valor de $y(t_f)$ desconocido del intervalo $[t_0, t_f]$. Para esto se divide dicho intervalo en n subintervalos de longitud h , donde $h = \frac{t_f - t_0}{n}$, de lo cual se obtiene un conjunto discreto de puntos $\{t_0, t_1, t_2, \dots, t_n = t_f\}$, llamados puntos de malla, donde $t_{i+1} = t_i + h$, con $i = 0, 1, 2, \dots, n - 1$, es decir que la distancia entre cada par de puntos sucesivos es h , conocida como **tamaño de paso**.

Observación 2.1. Cuando utilizamos un método numérico para obtener aproximaciones a una solución, denotamos la solución exacta por $y(t_i)$ y la solución aproximada por y_i , es decir

$$y_i \approx y(t_i), n = 1, 2, \dots, n.$$

El método de Euler puede deducirse de distintas maneras como se muestra a continuación

- Por series de Taylor, suponiendo que la solución exacta $y(t)$ de (1.7) es de clase C^2 sobre el intervalo $[t_0, t_f]$ y realizando la expansión de Taylor en torno a t_i dada por

$$y(t_{i+1}) = y(t_i) + hy'(t_i) + \frac{h^2}{2!}y''(\xi_i), \quad (2.1)$$

para $\xi_i \in [t_i, t_{i+1}]$ y con $h = t_{i+1} - t_i$.

El término $\frac{h^2}{2!}y''(\xi_i)$ en (2.1) se conoce como error local de discretización. Despreciando este término y aplicando de forma iterativa para $i = 0, \dots, n - 1$, se obtiene el método de Euler

$$\begin{cases} y_{i+1} = y_i + hf(t_i, y_i), \\ y(t_0) = y_0, \end{cases} \quad (2.2)$$

donde $f : [t_0, t_f] \times \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$, $h = \frac{t_f - t_0}{n}$ y $t_{i+1} = t_i + h$, $0 \leq i \leq n - 1$.

- Por integración, del problema de Cauchy (1.7) en los reales, entre dos puntos de malla consecutivos, t_i y t_{i+1} se obtiene la expresión

$$y(t_{i+1}) = y(t_i) + \int_{t_i}^{t_{i+1}} f(t, y(t))dt.$$

Si se asume que la función $f(t, y(t))$ varía poco para $t \in [t_i, t_{i+1}]$ se concluye que $f(t, y(t)) \approx f(t_i, y(t_i))$, de donde

$$\begin{aligned} y(t_{i+1}) &\approx y(t_i) + f(t_i, y(t_i)) \int_{t_i}^{t_{i+1}} dt, \\ &\approx y(t_i) + f(t_i, y_i)(t_{i+1} - t_i), \end{aligned}$$

que es el método de Euler (2.2).

- Geométricamente, el método de Euler se obtiene a partir del uso de la recta tangente a la curva solución $y(t)$ en (t_0, y_0) para encontrar y_1 . Utilizando el valor de $y'(t) = f(t_0, y_0)$ como la pendiente de la recta tangente, la ecuación de la recta tangente en el punto (t_0, y_0) es

$$y - y_0 = f(t_0, y_0)(t - t_0),$$

de donde

$$y = y_0 + f(t_0, y_0)(t - t_0).$$

Al aplicar en la anterior ecuación $t_1 = t_0 + h$, se tiene

$$y_1 = y_0 + (t_1 - t_0)f(t_0, y_0) = y_0 + hf(t_0, y_0).$$

La Figura 2.1 ilustra la interpretación geométrica en este punto.

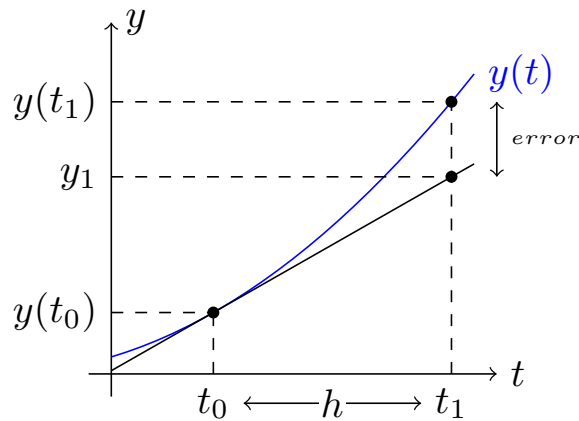


Figura 2.1: Interpretación geométrica método de Euler.

En general, si se supone conocido el valor de y_i , el valor de y_{i+1} se puede encontrar mediante la siguiente expresión

$$y_{i+1} = y_i + hf(t_i, y_i),$$

que es la fórmula de iteración del método de Euler.

Ejemplo 2.1. Para el siguiente problema de Cauchy

$$\begin{cases} y'(t) = t - y(t), \\ y(0) = 2, \quad t \in [0, 1], \end{cases} \quad (2.3)$$

aproximar el valor de $y(1)$ usando el método de Euler con $h = 0.2$.

La ecuación diferencial permite ser resuelta por el método del factor integrante, siendo su solución general

$$y(t) = t - 1 + ce^{-t}, \quad c \in \mathbb{R},$$

y la solución particular que pasa por $y(0) = 2$ es $y(t) = t - 1 + 3e^{-t}$. En consecuencia

$$y(1) = 1.10364. \quad (2.4)$$

A continuación utilizamos el método de Euler para calcular la solución aproximada, con tamaño de paso $h = 0.2$ y condición inicial $y(0) = 2$. De esta manera, teniendo en cuenta que $f(t, y) = t - y(t)$ y que $t_{i+1} = t_i + h$ se sigue que

$$\begin{aligned} y_0 &= 2 \\ y_1 &= y_0 + hf(t_0, y_0) = 2 + 0.2(0.0 - 2) = 1.6 \\ y_2 &= y_1 + hf(t_1, y_1) = 1.6 + 0.2(0.2 - 1.6) = 1.32 \\ y_3 &= y_2 + hf(t_2, y_2) = 1.32 + 0.2(0.4 - 1.32) = 1.136 \\ y_4 &= y_3 + hf(t_3, y_3) = 1.136 + 0.2(0.6 - 1.136) = 1.0288 \\ y_5 &= y_4 + hf(t_4, y_4) = 1.0288 + 0.2(0.8 - 1.0288) = 0.98304. \end{aligned}$$

Dado que se conoce la solución analítica del problema (2.3), podemos calcular el error cometido en cada paso al utilizar el método de Euler, mediante el valor absoluto a la diferencia de la solución exacta y la solución aproximada $|e_i| = |y(t_i) - y_i|$, como se muestra en la Tabla 2.1.

n	t_i	y_i	$y(t_i)$	$ e_i $
0	0.0	2	2	0
1	0.2	1.6	1.6562	0.0562
2	0.4	1.32	1.4110	0.0910
3	0.6	1.136	1.2464	0.1104
4	0.8	1.0288	1.1480	0.1192
5	1.0	0.98304	1.1036	0.1206

Tabla 2.1: Comparación entre solución exacta y aproximación con el método de Euler.

De los resultados obtenidos se observa que la solución aproximada $y(1) \approx 0.98304$ se acerca a la solución exacta (2.4) con un error de 0.1206. Además de la Tabla 2.1 se puede notar que el error tiende a crecer, desde cero en la condición inicial hasta $y(1)$ que es el valor final del intervalo.

□

El método de Euler se puede aplicar a sistemas de m EDO. Consideramos por ejemplo un sistema de dos EDO de primer orden

$$\begin{aligned} y_1'(t) &= f_1(t, y_1, y_2), \\ y_2'(t) &= f_2(t, y_1, y_2), \end{aligned}$$

con valores iniciales: $y_1(t_0) = y_{1,0}$ y $y_2(t_0) = y_{2,0}$. Entonces la aproximación para el método se puede expresar como sigue

$$\begin{cases} y_{1,i+1} = y_{1,i} + hf(t_i, y_{1,i}, y_{2,i}), \\ y_{2,i+1} = y_{2,i} + hf(t_i, y_{1,i}, y_{2,i}), \\ y_1(t_0) = y_{1,0}, \quad y_2(t_0) = y_{2,0}. \end{cases}$$

A partir de lo anterior podemos generalizar el método de Euler en forma vectorial de la siguiente manera

$$\begin{cases} \mathbf{y}_{i+1} = \mathbf{y}_i + h\mathbf{f}(t_i, \mathbf{y}_i), \\ \mathbf{y}(t_0) = \mathbf{y}_0, \end{cases} \quad (2.5)$$

donde $\mathbf{f} : [t_0, t_f] \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$, $h = \frac{t_f - t_0}{n}$ y $t_{i+1} = t_i + h$, $0 \leq i \leq n - 1$.

Cuando se trabaja con sistemas de EDO, las aproximaciones numéricas son vectores, por tanto la diferencia con su valor exacto también lo es. De aquí, dado que el error es un valor real es necesario el uso de normas vectoriales para este cálculo. En este trabajo se utilizará para el cálculo de errores la norma infinito, denotada por $\|\cdot\|_\infty$ la cual se define en el Apéndice A.

Ejemplo 2.2. Para el siguiente problema de Cauchy

$$\begin{cases} y_1'(t) = -1 + e^t + y_1 y_2, \\ y_2'(t) = -1 - e^{-t} + y_1 y_2, \\ y_1(0) = 1 \quad y_2(0) = 1, \quad t \in [0, 1], \end{cases} \quad (2.6)$$

aproximar el valor de $y_1(1)$ y $y_2(1)$, usando el método de Euler (2.5), a partir del tamaño de paso $h = 0.125$ y disminuyendo a la mitad hasta $h = 0.0078$.

La solución exacta del problema (2.6) es

$$y_1(t) = e^t, \quad y_2(t) = e^{-t}, \quad \text{de donde } y_1(1) = 2.7182, \quad y_2(1) = 0.3678.$$

Para $h = 0.125$, se tiene que el número de pasos es $n = \frac{1-0}{0.125} = 8$. Luego aplicando el método de Euler se obtiene

$$\mathbf{y}_1 = \mathbf{y}_0 + h\mathbf{f}(t, \mathbf{y}_0) = \begin{pmatrix} y_1(t_0) \\ y_2(t_0) \end{pmatrix} + h \begin{pmatrix} -1 + e^{t_0} + y_1(t_0)y_2(t_0) \\ -1 - e^{-t_0} + y_1(t_0)y_2(t_0) \end{pmatrix},$$

$$= \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \end{pmatrix} + 0.125 \begin{pmatrix} 1 \\ -1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1.125 \\ 0.875 \end{pmatrix},$$

$$\mathbf{y}_2 = \mathbf{y}_1 + h\mathbf{f}(t, \mathbf{y}_1) = \begin{pmatrix} y_1(t_1) \\ y_2(t_1) \end{pmatrix} + h \begin{pmatrix} -1 + e^{t_1} + y_1(t_1)y_2(t_1) \\ -1 - e^{-t_1} + y_1(t_1)y_2(t_1) \end{pmatrix},$$

$$= \begin{pmatrix} 1.125 \\ 0.875 \end{pmatrix} + 0.125 \begin{pmatrix} 1.1175 \\ -0.8981 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1.2647 \\ 0.7627 \end{pmatrix}.$$

Continuando con este proceso hasta $n = 8$, se obtiene

$$\mathbf{y}_8 = \begin{pmatrix} 2.5056 \\ 0.2200 \end{pmatrix},$$

el cual es la aproximación de $y_1(1)$ y $y_2(1)$, con un error de $2.1269e - 01$ comparado con la solución exacta. Los resultados de las aproximaciones numéricas con los otros tamaños de paso se muestran en la Tabla 2.2.

h	n	$y_1(1)$	$y_2(1)$	$\ e_n\ _\infty$
0.125	8	2.5056	0.2200	2.1269e-01
0.0625	16	2.5955	0.2783	1.2274e-01
0.0312	32	2.6514	0.3177	6.6926e-02
0.0156	64	2.6832	0.3411	3.5122e-02
0.0078	128	2.7003	0.3540	1.8018e-02

Tabla 2.2: Aproximación con el método de Euler y reducción del tamaño de paso.

De la Tabla 2.2 se observa que al reducir el tamaño de paso h a la mitad, el error también se reduce a la mitad, por lo tanto se puede decir que el error es proporcional al tamaño de paso h . Además, cuando se disminuye el tamaño de paso a la mitad se necesita el doble de pasos de tiempo que con un tamaño de paso anterior. En general, según el tamaño de paso h que se elija se obtendrán distintas aproximaciones de $\mathbf{y}(1)$, por lo que es posible esperar que cuando h se haga más pequeño, las aproximaciones por el método de Euler de acercarán al valor exacto. \square

2.2. Métodos de paso único

Los métodos de paso único, que se presentan en esta sección, se caracterizan porque el valor aproximado y_{i+1} de la solución en el punto t_i se obtiene a partir del valor y_i obtenido en el paso anterior, estos métodos han sido implementados en muchos sistemas computacionales para resolver numéricamente las EDO. Dentro de los métodos de paso único están los métodos de Taylor, incluyendo el método de Euler y los métodos de Runge-Kutta, a los cuales se estudian sus propiedades generales de consistencia, convergencia y estabilidad. Las definiciones y teoremas presentados en esta sección, han sido seguidos de [16, 47, 51] y [55].

Definición 2.1 (Método de paso único). Un método de paso único aplicado al problema de Cauchy (1.7) se define de la siguiente forma

$$\begin{cases} \mathbf{y}_{i+1} = \mathbf{y}_i + h\Phi(t_i, t_{i+1}, \mathbf{y}_i, \mathbf{y}_{i+1}, h) \\ \mathbf{y}(t_0) = \mathbf{y}_0, \end{cases} \quad (2.7)$$

donde Φ se denomina **función incremento** y el tamaño de paso h es fijo en el intervalo $[t_i, t_{i+1}]$. Estos métodos son aquellos que para resolver la EDO utilizan información solo de un punto conocido, el cual es la condición inicial de la ecuación. Si la variable \mathbf{y}_{i+1} no aparece en el segundo miembro de (2.7), entonces se trata de un **método explícito** y en caso contrario se dice que es un **método implícito**.

Un método de paso único implícito es el **método del trapecio** y cumple (2.7) con

$$\Phi(t_i, \mathbf{y}_i, \mathbf{y}_{i+1}, h) = \frac{1}{2} [\mathbf{f}(t_i, \mathbf{y}_i) + \mathbf{f}(t_i + h, \mathbf{y}_{i+1})].$$

Por lo general los métodos implícitos requieren de la solución de ecuaciones no-lineales, en ese caso se debe recurrir a métodos numéricos de resolución de ecuaciones no lineales como el método de Newton.

Las definiciones y teoremas que se presentan continuación son validas tanto para métodos implícitos como para métodos explícitos, por simplicidad se presenta esta teoría en el contexto de métodos explícitos. Por lo tanto un método de paso único explícito se define como

$$\begin{cases} \mathbf{y}_{i+1} = \mathbf{y}_i + h\Phi(t_i, \mathbf{y}_i, h). \\ \mathbf{y}(t_0) = \mathbf{y}_0. \end{cases} \quad (2.8)$$

El método de Euler (2.2) es un método de paso único explícito, donde

$$\Phi(t_i, \mathbf{y}_i, h) = \mathbf{f}(t_i, \mathbf{y}_i).$$

En adelante $\mathbf{f} \in \mathbb{R}$, $h = \frac{t_f - t_0}{n}$ y $t_{i+1} = t_i + h$.

2.2.1. Consistencia, convergencia y estabilidad

Se definen a continuación los conceptos necesarios para el análisis de los métodos de paso único. El primer concepto es la definición de error, en nuestro estudio vamos a considerar dos tipos de errores: el **error local de discretización** y el **error global de discretización**.

Definición 2.2 (Error local de discretización). Para un método de paso único (2.8), el error local de discretización, está definido por

$$\alpha_i = \frac{\mathbf{y}(t_{i+1}) - \mathbf{y}(t_i)}{h} - \Phi(t_i, \mathbf{y}(t_i), h). \quad (2.9)$$

Observación 2.2. En la definición del error local de discretización (2.9), se utiliza la solución exacta $\mathbf{y}(t)$ del problema de Cauchy y no una aproximación, esto sucede en cada paso de integración lo cual le asigna el carácter de ser local.

Multiplicando por h a la ecuación (2.9) se obtiene

$$\begin{aligned} h\boldsymbol{\alpha}_i &= \mathbf{y}(t_{i+1}) - [\mathbf{y}(t_i) + h\Phi(t_i, \mathbf{y}(t_i), h)], \\ h\boldsymbol{\alpha}_i &= \mathbf{y}(t_{i+1}) - \mathbf{y}_{i+1}. \end{aligned}$$

La diferencia entre la solución exacta $\mathbf{y}(t_{i+1})$ y la solución aproximada \mathbf{y}_{i+1} se puede interpretar como el error producido en una sola aplicación de método numérico.

Definición 2.3 (Error global de discretización). Para un método de paso único (2.8), el error global de discretización en el instante t_i está dado por

$$\mathbf{e}_i = \|\mathbf{y}(t_i) - \mathbf{y}_i\| \quad (2.10)$$

y representa el error total acumulado entre la solución exacta y la solución aproximada del problema de Cauchy en el i -ésimo paso de integración.

Definición 2.4 (Consistencia). Un método de un paso único (2.8), es consistente con el problema de Cauchy (1.7) si la función de incremento $\Phi(t, \mathbf{y}, h)$, satisface la siguiente relación

$$\Phi(t, \mathbf{y}, 0) = \mathbf{f}(t, \mathbf{y}),$$

es decir si

$$\lim_{h \rightarrow 0} \|\boldsymbol{\alpha}_i\| = 0.$$

Definición 2.5 (Orden de consistencia). Si existen constantes positivas C , h_0 y p , independientes del tamaño de paso h , con $0 < h \leq h_0$, tales que el error local de discretización satisface

$$\max_i \|\boldsymbol{\alpha}_i\| \leq Ch^p, \quad (2.11)$$

entonces el método numérico tiene orden de consistencia p , donde p es el mayor entero positivo que cumple esta condición y se denota $\mathcal{O}(h^p)$.

La desigualdad (2.11) expresa la rapidez con que el error local de discretización tiende a cero cuando h disminuye.

Ejemplo 2.3. Compruebe que el método de Euler (2.2) es consistente y determine su orden de consistencia.

El error local de discretización para el método de Euler está dado por

$$\boldsymbol{\alpha}_i = \frac{y(t_{i+1}) - y(t_i)}{h} - f(t_i, y(t_i)). \quad (2.12)$$

Entonces

$$\begin{aligned}\lim_{h \rightarrow 0} \alpha_i &= \lim_{h \rightarrow 0} \left[\frac{y(t_i + h) - y(t_i)}{h} - f(t_i, y(t_i)) \right] \\ &= \lim_{h \rightarrow 0} \left[\frac{y(t_i) + hy'(t_i) - y(t_i)}{h} - f(t_i, y(t_i)) \right] \\ &= \lim_{h \rightarrow 0} \left[\frac{y(t_i) + hf(t_i, y(t_i)) - y(t_i)}{h} - f(t_i, y(t_i)) \right] = 0,\end{aligned}$$

por lo que el método de Euler es consistente. Para determinar el orden de consistencia se trunca en el segundo término de la expansión de la serie Taylor de $(t_i + 1)$ centrada en $t = t_i$, se obtiene

$$y(t_{i+1}) = y(t_i) + (t_{i+1} - t_i)y'(t_i) + \frac{(t_{i+1} - t_i)^2}{2!}y''(\xi_i), \quad (2.13)$$

con $\xi_i \in (t_i, t_{i+1})$. Para $h = t_{i+1} - t_i$, sustituimos (2.13) en (2.12)

$$\begin{aligned}\alpha_i &= \frac{y(t_i) + hy'(t_i) + \frac{h^2}{2!}y''(\xi_i) - y(t_i)}{h} - f(t_i, y(t_i)) \\ &= y'(t_i) + \frac{h}{2!}y''(\xi_i) - f(t_i, y(t_i)),\end{aligned}$$

dado que $y'(t_i) = f(t_i, y(t_i))$ entonces $\alpha_i = \frac{h}{2!}y''(\xi_i)$.

Por lo tanto,

$$\|\alpha_i\| = h \left\| \frac{1}{2}y''(\xi) \right\| \Rightarrow \max_i \|\alpha_i\| \leq h \max_i \frac{\|y''(\xi_i)\|}{2}. \quad (2.14)$$

Para $C = \max \frac{\|y''(\xi)\|}{2}$, se concluye que el método de Euler tiene orden de consistencia 1. \square

Definición 2.6 (Convergencia). Un método numérico de paso único (2.8) que determine aproximaciones \mathbf{y}_i a la solución exacta $\mathbf{y}(t_i)$, se dice que es convergente si el error global \mathbf{e}_i cumple que

$$\lim_{h \rightarrow 0} \|\mathbf{e}_i\| = 0.$$

Es decir, que el error global de discretización tiende a cero cuando h tiende a cero. En otros términos, esto significa que la solución aproximada por el método numérico se acerca a la solución exacta del problema de Cauchy, cuando h tiende a cero.

Definición 2.7 (Orden de convergencia). Si existen constantes positivas C , h_0 y p , independientes del tamaño de paso h , con $0 < h \leq h_0$, tales que el error global de discretización satisface

$$\max_i \|\mathbf{e}_i\| \leq Ch^p, \quad (2.15)$$

entonces el método numérico tiene orden de convergencia p , donde p es el mayor entero positivo que cumple esta condición y se denota $\mathcal{O}(h^p)$.

Observación 2.3. El orden de convergencia es una forma de indicar cuantitativamente la rapidez con la que la solución numérica se acerca a la solución exacta. Dado que para las definiciones de error local y error global de discretización que se establecen en este trabajo los ordenes de consistencia y convergencia coinciden, en adelante simplemente se dirá que un método es de orden p .

Observación 2.4. En vista de la definición anterior es posible determinar computacionalmente con que orden el método numérico empleado converge, para esto se utiliza el siguiente procedimiento Sea e_n el error global con respecto al número de pasos n y h el tamaño de paso correspondiente. De (2.15) se tiene que

$$\|e_n\| \approx Ch^p. \quad (2.16)$$

Cuando el número de pasos se duplica a $2n$, entonces el nuevo tamaño de paso es $h/2$ y

$$\|e_{2n}\| \approx C \left(\frac{h}{2}\right)^p. \quad (2.17)$$

Luego dividiendo (2.16) entre (2.17)

$$\frac{\|e_n\|}{\|e_{2n}\|} \approx 2^p.$$

Así, tomando logaritmo en base dos a ambos lados de la última expresión, se obtiene

$$\log_2 \left(\frac{\|e_n\|}{\|e_{2n}\|} \right) \approx p. \quad (2.18)$$

En la Tabla 2.3, se muestran los errores calculados para varios tamaños de paso del Ejemplo 2.1, ahora se calcula el orden del método, donde se puede verificar que el método de Euler es de primer orden.

h	n	$ e_n $	orden
2^{-1}	2	3.5364e-01	
2^{-2}	4	1.5442e-01	1.1954
2^{-3}	8	7.2812e-02	1.0846
2^{-4}	16	3.5416e-02	1.0398
2^{-5}	32	1.7472e-02	1.0193

Tabla 2.3: Orden del método de Euler para el Ejemplo 2.1.

Otro concepto importante utilizado en diversos contextos es el de estabilidad, en los métodos de aproximación quiere decir que pequeñas alteraciones en las condiciones iniciales o incluso en la ecuación también llevan a pequeñas alteraciones en la solución. En la práctica se trabaja con problemas de Cauchy de la forma

$$\begin{cases} \mathbf{y}'(t) = \mathbf{f}(t, \mathbf{y}) \\ \mathbf{y}(t_0) = \mathbf{y}_0 + \delta_0, \end{cases}$$

donde δ_0 es una perturbación a la condición inicial. Esta clase de problemas se presenta cuando la condición inicial $y(0)$ es calculada de forma experimental o por la precisión finita del computador la cual no permite almacenar el valor de la condición inicial de forma exacta.

Como se presenta en el teorema a seguir, en los métodos de paso único la consistencia es una condición necesaria y suficiente para la convergencia [50]. Además, es posible verificar que un método de paso único consistente siempre es estable debido a que la raíz del polinomio característico de grado uno asociado, tiene módulo menor que uno, como se puede ver en [44] y [55].

Teorema 2.1 (Convergencia para métodos de paso único, [16, 24] y [47]). *Considere un método de paso único explícito de la forma (2.8), donde Φ es Lipschitziana en la segunda variable, es continua en sus argumentos y consistente, entonces se dice que el método de paso único es convergente.*

Demostración. Para determinar que condiciones son suficientes para que un método de paso único converja, se analiza el comportamiento del error global de discretización. Para esto se considera la expresión proveniente del producto del error de discretización local por el paso de integración h ,

$$\mathbf{y}(t_{i+1}) = \mathbf{y}(t_i) + h\Phi(t_i, \mathbf{y}(t_i), h) + h\alpha_i, \quad (2.19)$$

asociado con un método de paso único explícito general

$$\mathbf{y}_{i+1} = \mathbf{y}_i + h\Phi(t_i, \mathbf{y}_i, h). \quad (2.20)$$

Restando las expresiones (2.19) y (2.20), se tiene

$$\mathbf{y}(t_{i+1}) - \mathbf{y}_{i+1} = \mathbf{y}(t_i) - \mathbf{y}_i + h[\Phi(t_i, \mathbf{y}(t_i), h) - \Phi(t_i, \mathbf{y}_i, h)] + h\alpha_i,$$

se sigue que el error global de discretización está dado por

$$e_{i+1} = e_i + h[\Phi(t_i, \mathbf{y}(t_i), h) - \Phi(t_i, \mathbf{y}_i, h)] + h\alpha_i. \quad (2.21)$$

Suponiendo que una función $\Phi(t, \mathbf{y}, h)$ satisface la condición de Lipschitz en la variable \mathbf{y} , es decir

$$\|\Phi(t, \mathbf{y}_1, h) - \Phi(t, \mathbf{y}_2, h)\| \leq L\|\mathbf{y}_1 - \mathbf{y}_2\|,$$

para cualquier t , h y para una constante positiva L . Se tiene de (2.21)

$$\begin{aligned} \|e_{i+1}\| &\leq \|e_i\| + h\|\Phi(t_i, \mathbf{y}(t_i), h) - \Phi(t_i, \mathbf{y}_i, h)\| + h\|\alpha_i\| \\ &\leq \|e_i\| + hL\|\mathbf{y}(t_i) - \mathbf{y}_i\| + h\|\alpha_i\| \\ &\leq \|e_i\| + hL\|e_i\| + h\|\alpha_i\|, \end{aligned}$$

de donde

$$\|e_{i+1}\| \leq (1 + hL)\|e_i\| + h\|\alpha_i\|, \quad \text{para todo } i. \quad (2.22)$$

Suponiendo que el error local de discretización α_i esté acotado,

$$\max_i \|\alpha_i\| \leq d, \quad (2.23)$$

es posible reescribir (2.22) como

$$\|e_{i+1}\| \leq (1 + hL)\|e_i\| + hd, \quad 0 \leq i \leq n-1. \quad (2.24)$$

Por sustitución recursiva se obtiene

$$\begin{aligned} \|e_1\| &\leq (1 + hL)\|e_0\| + hd \\ \|e_2\| &\leq (1 + hL)^2\|e_0\| + [(1 + hL) + 1]hd \\ \|e_3\| &\leq (1 + hL)^3\|e_0\| + [(1 + hL)^2 + (1 + hL) + 1]hd \\ &\vdots \end{aligned} \quad (2.25)$$

$$\begin{aligned} \|e_i\| &\leq (1 + hL)^i\|e_0\| + \\ &+ [(1 + hL)^{i-1} + \dots + (1 + hL)^2 + (1 + hL) + 1]hd. \end{aligned} \quad (2.26)$$

Usando la fórmula para la suma de una serie geométrica finita,

$$1 + r + r^2 + \dots + r^{n-1} = \frac{r^n - 1}{r - 1}, \quad r \neq 1$$

a $r = 1 + hL$, se obtiene de (2.26), por lo que

$$\|e_i\| \leq (1 + hL)^i\|e_0\| + \frac{(1 + hL)^i - 1}{L}d. \quad (2.27)$$

Además para un $m > 0$ se puede verificar que $0 \leq (1 + t)^m \leq e^{mt}$. Por lo tanto

$$(1 + hL)^i \leq (e^{hL})^i. \quad (2.28)$$

Empleando la desigualdad (2.28) y reemplazándola en (2.27) se determina que

$$\|e_i\| \leq e^{ihL}\|e_0\| + \frac{e^{ihL} - 1}{L}d.$$

Por hipótesis el método es consistente, por lo tanto es consistente al menos de orden 1. Es decir que

$$\max_i \|\alpha_i\| \leq Ch^p, \quad \text{donde } p \geq 1.$$

Entonces se tiene que

$$\|e_i\| \leq \frac{e^{ihL} - 1}{L}Ch^p. \quad (2.29)$$

Si $\|e_0\| = 0$, el lado derecho de la desigualdad (2.29) tiende a cero cuando h tiende a cero. De esta forma el límite del error global de discretización, tiende a cero cuando h tiende a cero. Por lo tanto un método de paso único es convergente. \square

2.2.2. Métodos de Taylor

Al intentar mejorar la solución obtenida con la aplicación del método de Euler aparecen los métodos de Taylor. Desde un punto de vista teórico los métodos de Taylor son sencillos y permiten obtener una mayor precisión al aumentar convenientemente el número de términos en el desarrollo de Taylor. Estos métodos constituyen la base del desarrollo de muchos métodos numéricos de resolución de EDO, como lo son los métodos de Runge-Kutta.

Para obtener los métodos Taylor se expande $\mathbf{y}(t_i + h)$ en la serie de Taylor con centro en $t = t_i$, con lo que se obtiene la fórmula

$$\mathbf{y}(t_i + h) = \mathbf{y}(t_{i+1}) = \mathbf{y}(t_i) + h\mathbf{y}'(t_i) + \frac{h^2}{2!}\mathbf{y}''(t_i) + \cdots + \frac{h^{q+1}}{(q+1)!}\mathbf{y}^{(q+1)}(\xi),$$

donde $\xi \in (t_i, t_i + h)$. Sustituyendo $\mathbf{y}'(t) = \mathbf{f}(t, \mathbf{y}(t))$ y despreciando el término del error de truncamiento, se obtiene el método de Taylor de orden q

$$\begin{cases} \mathbf{y}_{i+1} = \mathbf{y}_i + h\mathbf{f}(t_i, \mathbf{y}(t_i)) + \frac{h^2}{2!}\frac{d}{dt}\mathbf{f}(t_i, \mathbf{y}(t_i)) + \cdots + \frac{h^{q+1}}{(q+1)!}\frac{d^q}{dt^q}\mathbf{f}(t_i, \mathbf{y}_i), \\ \mathbf{y}(t_0) = \mathbf{y}_0. \end{cases} \quad (2.30)$$

El error local de discretización del método de Taylor es

$$\alpha_i(h) = \frac{h^q}{(q+1)!}\mathbf{y}^{(q+1)}(\xi).$$

Por lo que el método de Taylor de orden q tiene un error local de discretización $\mathcal{O}(h^q)$.

Como \mathbf{f} es una función de las dos variables t y \mathbf{y} , mediante la regla de la cadena, la derivada total de \mathbf{f} con respecto a t denotada por $\mathbf{f}'(t, \mathbf{y})$, está dada por

$$\mathbf{f}'(t, \mathbf{y}) = \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial t}(t, \mathbf{y})\frac{dt}{dt} + \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial \mathbf{y}}(t, \mathbf{y})\mathbf{y}', \quad (2.31)$$

puesto que $\mathbf{y}'(t) = \mathbf{f}(t, \mathbf{y})$, entonces (2.31) se puede escribir como

$$\mathbf{f}'(t, \mathbf{y}) = \mathbf{f}_t(t, \mathbf{y}) + \mathbf{f}_y(t, \mathbf{y})\mathbf{f}(t, \mathbf{y}).$$

La derivadas de ordenes superiores se obtienen de forma parecida, pero se van haciendo cada vez más complicadas.

El método de Taylor de orden 2 es de la forma

$$\begin{cases} \mathbf{y}_{i+1} = \mathbf{y}_i + h\mathbf{f} + \frac{h^2}{2}(\mathbf{f}_t + \mathbf{f}_y\mathbf{f}) + \mathcal{O}(h^3) \\ \mathbf{y}(t_0) = \mathbf{y}_0. \end{cases} \quad (2.32)$$

El método de Taylor de orden 3 es de la forma

$$\begin{cases} \mathbf{y}_{i+1} = \mathbf{y}_i + h\mathbf{f} + \frac{h^2}{2}(\mathbf{f}_t + \mathbf{f}_y\mathbf{f}) + \frac{h^3}{6}(\mathbf{f}_{tt} + 2\mathbf{f}_{yy}\mathbf{f} + \mathbf{f}_{yy}\mathbf{f}^2 + \mathbf{f}_y(\mathbf{f}_t + \mathbf{f}_y\mathbf{f})) + \mathcal{O}(h^4) \\ \mathbf{y}(t_0) = \mathbf{y}_0. \end{cases} \quad (2.33)$$

Observación 2.5. Al usar un método de Taylor de orden superior se obtiene mayor precisión. Sin embargo, la necesidad de interactuar con diferentes derivadas parciales de \mathbf{f} hace que estos métodos no sean muy útiles en la práctica, aunque actualmente hay diferentes software que permiten computación simbólica.

De la anterior observación se concluye que es importante estudiar y analizar otros métodos numéricos de paso único que sean de orden superior y que no dependan del cálculo de derivadas. Es así que nos interesa estudiar los métodos de Runge-Kutta que presentan en la siguiente sección.

2.2.3. Métodos de Runge-Kutta

En esta sección se considera los métodos de Runge-Kutta que son una familia de métodos iterativos, tanto implícitos como explícitos, para aproximar las soluciones de EDO. Estos métodos fueron desarrollados alrededor de 1900 por los matemáticos alemanes Carl T. Runge y Martin W. Kutta y resultan de modificar los métodos de Taylor para que el orden de las cotas del error se conserve, pero eliminando la necesidad de determinar y evaluar derivadas parciales de alto orden.

En este trabajo nos centramos en el estudio de los métodos Runge-Kutta explícitos, los cuales se definen a continuación.

Definición 2.8 (Métodos de Runge-Kutta explícitos de s -estados). Los métodos de Runge-Kutta explícitos de s -estados, para solucionar el problema de Cauchy (1.7), son métodos de paso único de la forma

$$\begin{cases} \mathbf{y}_{i+1} &= \mathbf{y}_i + h\Phi(t_i, \mathbf{y}_i, h) \\ \mathbf{y}(t_0) &= \mathbf{y}_0, \end{cases}$$

donde

$$\Phi(t, \mathbf{y}, h) = \sum_{j=1}^s b_j \mathbf{k}_j, = b_1 \mathbf{k}_1 + b_2 \mathbf{k}_2 + \cdots + b_s \mathbf{k}_s, \quad (2.34)$$

con

$$\mathbf{k}_1(t, \mathbf{y}) = \mathbf{f}(t, \mathbf{y}) \quad (2.35)$$

$$\mathbf{k}_2(t, \mathbf{y}) = \mathbf{f}(t + hc_2, \mathbf{y} + ha_{21}\mathbf{k}_1)$$

$$\mathbf{k}_3(t, \mathbf{y}) = \mathbf{f}(t + hc_3, \mathbf{y} + ha_{31}\mathbf{k}_1 + ha_{32}\mathbf{k}_2)$$

⋮

$$\mathbf{k}_j(t, \mathbf{y}) = \mathbf{f}\left(t + hc_j, \mathbf{y} + h \sum_{k=1}^{j-1} a_{jk}\mathbf{k}_k\right), \quad j = 2, 3, \dots, s. \quad (2.36)$$

Los coeficientes a_{jk} , b_j , y c_j determinan el método numérico y habitualmente se recogen en la llamada tabla de Butcher (2.4), presentada en [16].

0					
c_2	a_{21}				
c_3	a_{31}	a_{32}			
⋮	⋮	⋮	⋱		
c_s	a_{s1}	a_{s2}	⋯	$a_{s,s-1}$	
	b_1	b_2	⋯	b_{s-1}	b_s

Tabla 2.4: Tabla de Butcher para métodos de Runge-Kutta explícitos.

En la tabla de Butcher (2.4), los coeficientes a_{jk} son iguales a cero para $k \geq j$, con $j = 1, 2, \dots, s$. Para asegurar la consistencia del método los coeficientes deben verificar las condiciones

$$\sum_{j=1}^s b_j = 1 \quad \text{y} \quad c_j = \sum_{k=1}^{j-1} a_{jk}, \quad j = 2, \dots, s. \quad (2.37)$$

Para deducir métodos de Runge-Kutta, se debe considerar la expresión general de la Definición 2.8 y determinar los coeficientes según el orden deseado para el método. Una forma de determinar los coeficientes es desarrollar en series de Taylor las funciones \mathbf{k}_j en (2.36) y comparar este desarrollo con los coeficientes de un método de Taylor (2.30). A continuación se realiza la deducción de los métodos de Runge-Kutta hasta cuarta orden.

Método de Runge-Kutta de primer orden con un estado (Euler)

Se dice también que el método de Euler es un método de Runge Kutta de primer orden ya que tomando $s = 1$, de (2.34) se tiene que

$$\Phi(t_i, \mathbf{y}_i, h) = b_1 \mathbf{k}_1. \quad (2.38)$$

Entonces de (2.35) tenemos que $\mathbf{k}_1 = \mathbf{f}(t, \mathbf{y})$ y de (2.37) se tiene que $b_1 = 1$, Obteniendo así el esquema del método de Euler

$$\begin{cases} \mathbf{y}_{i+1} = \mathbf{y}_i + h\mathbf{f}(t_i, \mathbf{y}_i) \\ \mathbf{y}(t_0) = \mathbf{y}_0. \end{cases}$$

Métodos de Runge-Kutta de segundo orden con dos estados (RK22)

Tomando $s = 2$, de (2.34)-(2.37), se tiene que un método de Runge-Kutta de dos estados debe cumplir que

$$\Phi(t_i, \mathbf{y}_i, h) = b_1\mathbf{k}_1 + b_2\mathbf{k}_2, \quad (2.39)$$

con

$$\begin{aligned} \mathbf{k}_1 &= \mathbf{f}(t, \mathbf{y}) \\ \mathbf{k}_2 &= \mathbf{f}(t + hc_2, \mathbf{y} + ha_{21}\mathbf{k}_1). \end{aligned}$$

Por lo tanto la forma general de un método de Runge-Kutta de dos estados es

$$\mathbf{y}_{i+1} = \mathbf{y}_i + h(b_1\mathbf{k}_1 + b_2\mathbf{k}_2). \quad (2.40)$$

Para que este método sea de segunda orden, se deben determinar los parámetros a_{21} , c_2 , b_1 y b_2 que cumplan (2.37) y que se relacionen con el método de Taylor de segunda orden (2.32). Expandiendo \mathbf{k}_2 de (2.39), en serie de Taylor con centro en (t_i, \mathbf{y}_i) , hasta orden 2 se obtiene

$$\mathbf{k}_2 = \mathbf{f}(t_i, \mathbf{y}_i) + hc_2\mathbf{f}_t(t_i, \mathbf{y}_i) + ha_{21}\mathbf{k}_1\mathbf{f}_y(t_i, \mathbf{y}_i) + \mathcal{O}(h^2). \quad (2.41)$$

Sustituyendo \mathbf{k}_1 y (2.41) en (2.40) se tiene que

$$\begin{aligned} \mathbf{y}_{i+1} &= \mathbf{y}_i + h [b_1\mathbf{f}(t_i, \mathbf{y}_i) + b_2 (\mathbf{f}(t_i, \mathbf{y}_i) + hc_2\mathbf{f}_t(t_i, \mathbf{y}_i) + ha_{21}\mathbf{f}_y(t_i, \mathbf{y}_i)\mathbf{f}(t_i, \mathbf{y}_i) + \mathcal{O}(h^2))] \\ &= \mathbf{y}_i + hb_1\mathbf{f}(t_i, \mathbf{y}_i) + hb_2 [\mathbf{f}(t_i, \mathbf{y}_i) + hc_2\mathbf{f}_t(t_i, \mathbf{y}_i) + ha_{21}\mathbf{f}_y(t_i, \mathbf{y}_i)\mathbf{f}(t_i, \mathbf{y}_i) + \mathcal{O}(h^3)] \\ &= \mathbf{y}_i + (b_1 + b_2)h\mathbf{f}(t_i, \mathbf{y}_i) + h^2 [b_2c_2\mathbf{f}_t(t_i, \mathbf{y}_i) + b_2a_{21}\mathbf{f}_y(t_i, \mathbf{y}_i)\mathbf{f}(t_i, \mathbf{y}_i)] + \mathcal{O}(h^3). \end{aligned} \quad (2.42)$$

Comparando cada uno de los términos de (2.32) con los de (2.42) se concluye que

$$b_1 + b_2 = 1, \quad b_2c_2 = \frac{1}{2}, \quad b_2a_{21} = \frac{1}{2}.$$

Por lo tanto, se tiene lo siguiente

$$a_{21} = c_2, \quad b_2 = \frac{1}{2c_2}, \quad b_1 = 1 - \frac{1}{2c_2},$$

donde c_2 es un parámetro arbitrario distinto de cero.

Método de Euler modificado

Usando $c_2 = \frac{1}{2}$, se tiene que

$$a_{21} = c_2 = \frac{1}{2}, \quad b_2 = \frac{1}{2c_2} = 1, \quad b_1 = 1 - b_2 = 0.$$

Así el esquema iterativo se puede escribir como

$$\begin{cases} \mathbf{y}_{i+1} = \mathbf{y}_i + h\mathbf{k}_2 \\ \mathbf{y}(t_0) = \mathbf{y}_0, \end{cases} \quad (2.43)$$

con

$$\begin{cases} \mathbf{k}_1 = \mathbf{f}(t, \mathbf{y}), \\ \mathbf{k}_2 = \mathbf{f}\left(t + \frac{h}{2}, \mathbf{y} + \frac{h}{2}\mathbf{k}_1\right). \end{cases}$$

Método de Euler mejorado

Usando $c_2 = 1$, se tiene que

$$a_{21} = c_2 = 1, \quad b_2 = \frac{1}{2c_2} = \frac{1}{2}, \quad b_1 = 1 - b_2 = \frac{1}{2}.$$

Así el esquema iterativo se puede escribir como

$$\begin{cases} \mathbf{y}_{i+1} = \mathbf{y}_i + \frac{h}{2}(\mathbf{k}_1 + \mathbf{k}_2) \\ \mathbf{y}(t_0) = \mathbf{y}_0, \end{cases} \quad (2.44)$$

con

$$\begin{cases} \mathbf{k}_1 = \mathbf{f}(t_i, \mathbf{y}_i), \\ \mathbf{k}_2 = \mathbf{f}(t_i + h, \mathbf{y} + h\mathbf{k}_1). \end{cases}$$

De forma similar al caso anterior, se puede deducir el método Runge-Kutta de tercer orden.

Método de Runge-Kutta de tercer orden con tres estados (RK33)

La forma general del método de Runge-Kutta de tercer orden con $s = 3$ es

$$\mathbf{y}_{i+1} = \mathbf{y}_i + h(b_1\mathbf{k}_1 + b_2\mathbf{k}_2 + b_3\mathbf{k}_3). \quad (2.45)$$

con

$$\begin{cases} \mathbf{k}_1 = \mathbf{f}(t_i, \mathbf{y}_i) \\ \mathbf{k}_2 = \mathbf{f}(t + c_2h, \mathbf{y} + ha_{21}\mathbf{k}_1) \\ \mathbf{k}_3 = \mathbf{f}(t + c_3h, \mathbf{y} + h(a_{31}\mathbf{k}_1 + a_{32}\mathbf{k}_2)). \end{cases}$$

La tabla de Butcher correspondiente es

$$\begin{array}{c|ccc} 0 & & & \\ c_2 & a_{21} & & \\ c_3 & a_{31} & a_{32} & \\ \hline 0 & b_1 & b_2 & b_3 \end{array}$$

donde $c_2 = a_{21}$, $c_3 = a_{31} + a_{32}$ y $b_1 + b_2 + b_3 = 1$. Por lo que

$$\Phi(t, \mathbf{y}) = b_1 \mathbf{f} + b_2 \mathbf{f}(t + c_2 h, \mathbf{y} + c_2 h \mathbf{f}) + b_3 \mathbf{f} \left(t + c_3 h, \mathbf{y} + \underbrace{a_{31} h \mathbf{f} + a_{32} h \mathbf{f}(t + c_2 h, \mathbf{y} + c_2 h \mathbf{f})}_A \right). \quad (2.46)$$

Como $c_3 = a_{31} + a_{32}$, entonces

$$\begin{aligned} A &= a_{31} h \mathbf{f} + a_{32} h \underbrace{\mathbf{f}(t + c_2 h, \mathbf{y} + c_2 h \mathbf{f})}_{\mathbf{k}_2} \\ &= a_{31} h \mathbf{f} + a_{32} h [\mathbf{f} + c_2 h \mathbf{f}_t + c_2 h \mathbf{f} \mathbf{f}_y + \mathcal{O}(h^2)] \quad \text{Expandiendo } \mathbf{k}_2 \\ &= a_{31} h \mathbf{f} + a_{32} h \mathbf{f} + a_{32} h^2 c_2 \mathbf{f}_t + a_{32} h^2 c_2 \mathbf{f} \mathbf{f}_y + \mathcal{O}(h^3) \\ &= (a_{31} + a_{32}) h \mathbf{f} + a_{32} c_2 h^2 (\mathbf{f}_t + \mathbf{f} \mathbf{f}_y) + \mathcal{O}(h^3) \\ &= c_3 h \mathbf{f} + a_{32} c_2 h^2 (\mathbf{f}_t + \mathbf{f} \mathbf{f}_y) + \mathcal{O}(h^3). \end{aligned}$$

Luego sustituyendo A en (2.46), se tiene que

$$\begin{aligned} \Phi(t, \mathbf{y}) &= b_1 \mathbf{f} + b_2 \left(\mathbf{f} + c_2 h (\mathbf{f}_t + \mathbf{f} \mathbf{f}_y) + c_2^2 \frac{h^2}{2} (\mathbf{f}_{tt} + 2 \mathbf{f}_{yt} \mathbf{f} + \mathbf{f}^2 \mathbf{f}_{yy}) \right) + \\ &\quad + b_3 \underbrace{\mathbf{f}(t + c_3 h, \mathbf{y} + c_3 h \mathbf{f} + a_{32} c_2 h^2 (\mathbf{f}_t + \mathbf{f} \mathbf{f}_y))}_{\mathbf{k}_3} + \mathcal{O}(h^3). \end{aligned} \quad (2.47)$$

De donde expandiendo \mathbf{k}_3 se tiene

$$\begin{aligned} \mathbf{k}_3 &= \mathbf{f} + c_3 h \mathbf{f}_t + (c_3 h \mathbf{f} + a_{32} c_2 h^2 (\mathbf{f}_t + \mathbf{f} \mathbf{f}_y)) \mathbf{f}_y + c_3^2 \frac{h^2}{2} (\mathbf{f}_{tt} + 2 \mathbf{f}_{yt} \mathbf{f} + \mathbf{f}^2 \mathbf{f}_{yy}) + \mathcal{O}(h^3), \\ &= \mathbf{f} + c_3 h (\mathbf{f}_t + \mathbf{f} \mathbf{f}_y) + a_{32} c_2 h^2 (\mathbf{f}_t + \mathbf{f} \mathbf{f}_y) \mathbf{f}_y + c_3^2 \frac{h^2}{2} (\mathbf{f}_{tt} + 2 \mathbf{f}_{yt} \mathbf{f} + \mathbf{f}^2 \mathbf{f}_{yy}) + \mathcal{O}(h^3). \end{aligned}$$

Reemplazando \mathbf{k}_3 en (2.47) vemos que

$$\begin{aligned} \Phi(t, \mathbf{y}) &= b_1 \mathbf{f} + b_2 \left(\mathbf{f} + c_2 h (\mathbf{f}_t + \mathbf{f} \mathbf{f}_y) + c_2^2 \frac{h^2}{2} (\mathbf{f}_{tt} + 2 \mathbf{f}_{yt} \mathbf{f} + \mathbf{f}^2 \mathbf{f}_{yy}) \right) + \\ &\quad + b_3 \left(\mathbf{f} + c_3 h (\mathbf{f}_t + \mathbf{f} \mathbf{f}_y) + a_{32} c_2 h^2 (\mathbf{f}_t + \mathbf{f} \mathbf{f}_y) \mathbf{f}_y + c_3^2 \frac{h^2}{2} (\mathbf{f}_{tt} + 2 \mathbf{f}_{ty} \mathbf{f} + \mathbf{f}^2 \mathbf{f}_{yy}) \right) + \mathcal{O}(h^3). \end{aligned}$$

Luego

$$\begin{aligned}\Phi(t, \mathbf{y}) &= (b_1 + b_2 + b_3) \mathbf{f} + (b_2 c_2 + b_3 c_3) h (\mathbf{f}_t + \mathbf{f} \mathbf{f}_y) + (b_2 c_2^2 + b_3 c_3^2) \frac{h^2}{2} (\mathbf{f}_{tt} + 2 \mathbf{f}_{ty} \mathbf{f} + \mathbf{f}^2 \mathbf{f}_{yy}) + \\ &+ b_3 a_{32} c_2 h^2 (\mathbf{f}_t + \mathbf{f} \mathbf{f}_y) \mathbf{f}_y + \mathcal{O}(h^3).\end{aligned}$$

Así sustituyendo $\Phi(t, y)$ en (2.45), se obtiene

$$\begin{aligned}\mathbf{y}_{i+1} &= \mathbf{y}_i + h (b_1 + b_2 + b_3) \mathbf{f} + h^2 (b_2 c_2 + b_3 c_3) (\mathbf{f}_t + \mathbf{f} \mathbf{f}_y) + \\ &+ h^3 \left(\frac{1}{2} (b_2 c_2^2 + b_3 c_3^2) (\mathbf{f}_{tt} + 2 \mathbf{f}_{ty} \mathbf{f} + \mathbf{f}^2 \mathbf{f}_{yy}) + b_3 a_{32} c_2 (\mathbf{f}_t + \mathbf{f} \mathbf{f}_y) \mathbf{f}_y \right) + \mathcal{O}(h^4).\end{aligned}\quad (2.48)$$

Comparando cada uno de los términos de (2.48) con los del método de Taylor de tercer orden (2.33), se obtiene las siguientes condiciones

$$\begin{cases} b_1 + b_2 + b_3 = 1, \\ b_2 c_2 + b_3 c_3 = \frac{1}{2}, \\ b_2 c_2^2 + b_3 c_3^2 = \frac{1}{3}, \\ b_3 a_{32} c_2 = \frac{1}{6}. \end{cases}\quad (2.49)$$

Un método de Runge-Kutta de tercer orden es derivado encontrando los valores de b_j , c_j y a_{32} que satisfagan las condiciones (2.49), por ejemplo fijando los valores de $c_2 = \frac{1}{2}$ y $c_3 = 1$, se obtiene el siguiente sistema

$$\begin{aligned}b_1 + b_2 + b_3 &= 1, \\ \frac{1}{2} b_2 + b_3 &= \frac{1}{2}, \\ \frac{1}{4} b_2 + b_3 &= \frac{1}{3}, \\ \frac{1}{2} b_3 a_{32} &= \frac{1}{6}.\end{aligned}$$

Al resolver este sistema se encuentra los valores de

$$b_1 = \frac{1}{6}, \quad b_2 = \frac{2}{3}, \quad b_3 = \frac{1}{6} \quad \text{y} \quad a_{32} = 2.$$

Hasta aquí se tiene que $\mathbf{c} = (0, \frac{1}{2}, 1)^T$ y $\mathbf{b} = (\frac{1}{6}, \frac{2}{3}, \frac{1}{6})$, es decir

$$\begin{array}{c|ccc} 0 & & & \\ \frac{1}{2} & a_{21} & & \\ 1 & a_{31} & 2 & \\ \hline & \frac{1}{6} & \frac{2}{3} & \frac{1}{6} \end{array}.$$

Usando la condición de suma de filas (2.37), se tiene que $a_{21} = \frac{1}{2}$ y $a_{31} = -1$, por lo tanto

$$\begin{array}{c|ccc} 0 & & & \\ \frac{1}{2} & \frac{1}{2} & & \\ 1 & -1 & 2 & \\ \hline & \frac{1}{6} & \frac{2}{3} & \frac{1}{6} \end{array}.$$

Finalmente, se obtiene el siguiente esquema iterativo

$$\begin{cases} \mathbf{y}_{i+1} = \mathbf{y}_i + \frac{h}{6}(\mathbf{k}_1 + 4\mathbf{k}_2 + \mathbf{k}_3) \\ \mathbf{y}(t_0) = \mathbf{y}_0, \end{cases} \quad (2.50)$$

con

$$\begin{cases} \mathbf{k}_1 = \mathbf{f}(t, \mathbf{y}) \\ \mathbf{k}_2 = \mathbf{f}\left(t + \frac{h}{2}, \mathbf{y} + \frac{h}{2}\mathbf{k}_1\right) \\ \mathbf{k}_3 = \mathbf{f}(t + h, \mathbf{y} - h\mathbf{k}_1 + 2h\mathbf{k}_2), \end{cases}$$

el cual es conocido como **método explícito de Runge-Kutta de tercer orden clásico**.

Método de Runge-Kutta de cuarto orden con cuatro estados (RK44)

La forma general del método de Runge-Kutta de cuarto orden con $s = 4$ es

$$\mathbf{y}_{i+1} = \mathbf{y}_i + h(b_1\mathbf{k}_1 + b_2\mathbf{k}_2 + b_3\mathbf{k}_3 + b_4\mathbf{k}_4). \quad (2.51)$$

con

$$\begin{cases} \mathbf{k}_1 = \mathbf{f}(t_i, \mathbf{y}_i) \\ \mathbf{k}_2 = \mathbf{f}(t_i + c_2h, \mathbf{y}_i + ha_{21}\mathbf{k}_1) \\ \mathbf{k}_3 = \mathbf{f}(t_i + c_3h, \mathbf{y}_i + h(a_{31}\mathbf{k}_1 + a_{32}\mathbf{k}_2)) \\ \mathbf{k}_4 = \mathbf{f}(t_i + c_4h, \mathbf{y}_i + h(a_{41}\mathbf{k}_1 + a_{42}\mathbf{k}_2 + a_{43}\mathbf{k}_3)). \end{cases}$$

La tabla de Butcher correspondiente es

$$\begin{array}{c|cccc} 0 & & & & \\ c_2 & a_{21} & & & \\ c_3 & a_{31} & a_{32} & & \\ c_4 & a_{41} & a_{42} & a_{43} & \\ \hline 0 & b_1 & b_2 & b_3 & b_4 \end{array},$$

donde $c_2 = a_{21}$, $c_3 = a_{31} + a_{32}$, $c_4 = a_{41} + a_{42} + a_{43}$ y $b_1 + b_2 + b_3 + b_4 = 1$. Al comparar la forma general del método de Runge-Kutta de cuarto orden con la serie de Taylor de cuarto orden,

resultan las siguientes condiciones

$$b_1 + b_2 + b_3 + b_4 = 1, \quad (2.52)$$

$$b_2c_2 + b_3c_3 + b_4c_4 = \frac{1}{2}, \quad (2.53)$$

$$b_2c_2^2 + b_3c_3^2 + b_4c_4^2 = \frac{1}{3}, \quad (2.54)$$

$$b_2c_2^3 + b_3c_3^3 + b_4c_4^3 = \frac{1}{4}, \quad (2.55)$$

$$b_3c_3a_{32}c_2 + b_4c_4(a_{42}c_2 + a_{43}c_3) = \frac{1}{8}, \quad (2.56)$$

$$b_3a_{32} + b_4a_{42} = b_2(1 - c_2), \quad (2.57)$$

$$b_4a_{43} = b_3(1 - c_3), \quad (2.58)$$

$$0 = b_4(1 - c_4).$$

Para derivar un método de Runge-Kutta de cuarto orden se debe encontrar los valores de a_{jk} , b_j y c_j que satisfagan estas condiciones. Por ejemplo fijando los valores de $c_2 = \frac{1}{2}$, $c_3 = \frac{1}{2}$ y $c_4 = 1$ y reemplazándolos en las primeras 4 ecuaciones (2.52)-(2.55) se tiene

$$b_1 + b_2 + b_3 + b_4 = 1,$$

$$\frac{1}{2}b_2 + \frac{1}{2}b_3 + b_4 = \frac{1}{2},$$

$$\frac{1}{2}b_2 + \frac{1}{4}b_3 + b_4 = \frac{1}{3},$$

$$\frac{1}{8}b_2 + \frac{1}{8}b_3 + b_4 = \frac{1}{4}.$$

Al resolver este sistema se encuentra los valores de

$$b_1 = \frac{1}{6}, \quad b_2 = \frac{1}{3}, \quad b_3 = \frac{1}{3} \quad \text{y} \quad b_4 = \frac{1}{6}.$$

Hasta aquí se tiene que $\mathbf{c} = (0, \frac{1}{2}, \frac{1}{2}, 1)^T$ y $\mathbf{b} = (\frac{1}{6}, \frac{1}{3}, \frac{1}{3}, \frac{1}{6})$. De la ecuación (2.58) se tiene que

$$\frac{1}{6}a_{43} = \frac{1}{3} \left(1 - \frac{1}{2}\right),$$

de donde $a_{43} = 1$. Sustituyendo los valores conocidos de b_j y c_j y a_{43} en las ecuaciones (2.56) y (2.57), se obtiene el sistema lineal

$$2a_{32} + 2a_{42} = 1,$$

$$2a_{32} + a_{42} = 1.$$

Al resolver este sistema se encuentra los valores de $a_{32} = 0$ y $a_{42} = \frac{1}{2}$. Ahora ingresando los valores conocidos en la tabla de Butcher

$$\begin{array}{c|cccc} 0 & & & & \\ \frac{1}{2} & a_{21} & & & \\ \frac{1}{2} & a_{31} & \frac{1}{2} & & \\ 1 & a_{41} & 0 & 1 & \\ \hline & \frac{1}{6} & \frac{1}{3} & \frac{1}{3} & \frac{1}{6} \end{array},$$

por lo tanto aplicando condición de la suma de filas de (2.37) se encuentra todos los valores de a_{jk} , b_j y c_j .

$$\begin{array}{c|cccc} 0 & & & & \\ \frac{1}{2} & \frac{1}{2} & & & \\ \frac{1}{2} & 0 & \frac{1}{2} & & \\ 1 & 0 & 0 & 1 & \\ \hline & \frac{1}{6} & \frac{1}{3} & \frac{1}{3} & \frac{1}{6} \end{array}.$$

Finalmente, se obtiene el siguiente esquema iterativo

$$\begin{cases} \mathbf{y}_{i+1} = \mathbf{y}_i + \frac{h}{6}(\mathbf{k}_1 + 2\mathbf{k}_2 + 2\mathbf{k}_3 + \mathbf{k}_4) \\ \mathbf{y}(t_0) = \mathbf{y}_0, \end{cases} \quad (2.59)$$

con

$$\begin{cases} \mathbf{k}_1 = \mathbf{f}(t, \mathbf{y}) \\ \mathbf{k}_2 = \mathbf{f}\left(t + \frac{h}{2}, \mathbf{y} + \frac{h}{2}\mathbf{k}_1\right) \\ \mathbf{k}_3 = \mathbf{f}\left(t + \frac{h}{2}, \mathbf{y} + \frac{h}{2}\mathbf{k}_2\right) \\ \mathbf{k}_4 = \mathbf{f}(t + h, \mathbf{y} + h\mathbf{k}_3). \end{cases}$$

el cual se conoce como **método explícito de Runge-Kutta de cuarto orden clásico**.

Al igual como se dedujo los métodos de RK22 (2.44), RK33 (2.50) y RK44 (2.59) se puede obtener métodos de alto orden al aumentar el número de estados, por ejemplo se tiene el **método de Runge-Kutta de orden cuatro con cinco estados**

$$\begin{cases} \mathbf{y}_{i+1} = \mathbf{y}_i + h\left(\frac{25}{216}\mathbf{k}_1 + \frac{1408}{2565}\mathbf{k}_3 + \frac{2197}{4104}\mathbf{k}_4 - \frac{1}{5}\mathbf{k}_5\right) \\ \mathbf{y}(t_0) = \mathbf{y}_0, \end{cases} \quad (2.60)$$

con

$$\begin{cases} \mathbf{k}_1 = \mathbf{f}(t, \mathbf{y}) \\ \mathbf{k}_2 = \mathbf{f}\left(t + \frac{h}{4}, \mathbf{y} + \frac{h}{4}\mathbf{k}_1\right) \\ \mathbf{k}_3 = \mathbf{f}\left(t + \frac{3h}{8}, \mathbf{y} + \frac{3h}{32}\mathbf{k}_1 + \frac{9h}{32}\mathbf{k}_2\right) \\ \mathbf{k}_4 = \mathbf{f}\left(t + \frac{12h}{13}, \mathbf{y} + \frac{1932h}{2197}\mathbf{k}_1 - \frac{7200h}{2197}\mathbf{k}_2 + \frac{7296h}{2197}\mathbf{k}_3\right) \\ \mathbf{k}_5 = \mathbf{f}\left(t + h, \mathbf{y} + \frac{439h}{216}\mathbf{k}_1 - 8h\mathbf{k}_2 + \frac{3680h}{513}\mathbf{k}_3 - \frac{845h}{4104}\mathbf{k}_4\right) \end{cases}$$

Con los métodos RK22 , RK33 y RK44 se podría pensar que si se considera un método de s -estados, se puede obtener un métodos que alcance orden s , sin embargo esto no se cumple como se puede observar en (2.60). En [16] Butcher demostró que no existe un método de cinco estados de orden cinco y demostró el siguiente resultado.

Teorema 2.2. *Sea $p^*(s)$ el mayor orden que se puede alcanzar mediante un método de Runge-Kutta de s -estados, entonces*

$$\begin{aligned}
 p^*(s) &= s, & s &= 1, 2, 3, 4, \\
 p^*(5) &= 4, \\
 p^*(6) &= 5, \\
 p^*(7) &= 6, \\
 p^*(8) &= 6, \\
 p^*(9) &= 7, \\
 p^*(s) &= s - 2, & s &= 8, 9, 10, 11, \dots
 \end{aligned}
 \tag{2.61}$$

Con el Teorema 2.2 se evidencia que en la práctica se utilice con mayor frecuencia los métodos de Runge-Kutta de cuarta orden, dado que usar métodos de más de 4 estados demanda un número mayor de evaluaciones en la función \mathbf{f} , lo cual genera grandes costos computacionales, con un orden de convergencia menor a la cantidad de estados del método.

Forma general de los métodos de Runge-Kutta

En su forma más general, un método de Runge-Kutta puede escribirse de la forma

$$\mathbf{y}_{i+1} = \mathbf{y}_i + h \sum_{j=1}^s b_j \mathbf{k}_j,
 \tag{2.62}$$

donde

$$\mathbf{k}_j = \mathbf{f} \left(t_i + hc_j, \mathbf{y}_i + h \sum_{k=1}^s a_{jk} \mathbf{k}_k \right), \quad j = 1, 2, \dots, s.
 \tag{2.63}$$

Los coeficientes a_{jk} , b_j , y c_j se presentan en la tabla de Butcher (2.5).

c_1	a_{11}	a_{12}	\cdots	a_{1s}	o	\mathbf{c}	\mathbf{A}
c_2	a_{21}	a_{22}	\cdots	a_{2s}			
c_3	a_{31}	a_{32}	\cdots	a_{3s}			
\vdots	\vdots	\vdots	\ddots	\vdots			
c_s	a_{s1}	a_{s2}	\cdots	a_{ss}			
	b_1	b_2	\cdots	b_s			\mathbf{b}^T

Tabla 2.5: Tabla de Butcher para métodos de Runge-Kutta.

Para asegurar la consistencia del método los coeficientes deben verificar las condiciones

$$\sum_{j=1}^s b_j = 1 \quad \text{y} \quad c_j = \sum_{k=1}^s a_{jk}, \quad j = 1, \dots, s.$$

Cabe resaltar que la tabla de Butcher (2.5) determina, genéricamente, un método de Runge-Kutta **implícito**. Si por el contrario, la tabla de Butcher es triangular inferior como se muestra en la Tabla (2.4) con la diagonal idénticamente nula, entonces nos encontraremos en el caso de los métodos Runge-Kutta **explícitos**.

Aunque el interés de este trabajo no se centra en métodos implícitos, se presenta la deducción para un método de orden 2. Más información sobre estos puede ser encontrada en [16] y [23].

Consideremos un método de implícito de Runge-Kutta de *1-estado* obtenido de (2.62) con $s = 1$

$$\mathbf{y}_{i+1} = \mathbf{y}_i + hb_1 \mathbf{k}_1, \quad (2.64)$$

$$\mathbf{k}_1 = \mathbf{f}(t_i + c_1 h, \mathbf{y}_i + a_{11} h \mathbf{k}_1). \quad (2.65)$$

Expandiendo \mathbf{k}_1 de (2.65), en serie de Taylor con centro en (t_i, \mathbf{y}_i) , hasta orden 2 se obtiene

$$\mathbf{k}_1 = \mathbf{f}(t_i, \mathbf{y}_i) + hc_1 \mathbf{f}_t(t_i, \mathbf{y}_i) + ha_{11} \mathbf{k}_1 \mathbf{f}_y(t_i, \mathbf{y}_i) + \mathcal{O}(h^2). \quad (2.66)$$

Sustituyendo (2.66) en (2.64) se tiene que

$$\begin{aligned} \mathbf{y}_{i+1} &= \mathbf{y}_i + hb_1 [\mathbf{f}(t_i, \mathbf{y}_i) + hc_1 \mathbf{f}_t(t_i, \mathbf{y}_i) + ha_{11} \mathbf{k}_1 \mathbf{f}_y(t_i, \mathbf{y}_i) + \mathcal{O}(h^2)] \\ &= \mathbf{y}_i + hb_1 \mathbf{f}(t_i, \mathbf{y}_i) + h^2 b_1 c_1 \mathbf{f}_t(t_i, \mathbf{y}_i) + h^2 a_{11} b_1 \mathbf{k}_1 \mathbf{f}_y(t_i, \mathbf{y}_i) + \mathcal{O}(h^3). \end{aligned} \quad (2.67)$$

Comparando cada uno de los términos de la expresión (2.67) con el método de Taylor de orden 2 (2.32) se concluye que

$$b_1 = 1, \quad b_1 c_1 = \frac{1}{2}, \quad b_1 a_{11} = \frac{1}{2}.$$

Por lo tanto, se tiene que

$$b_1 = 1, \quad c_1 = \frac{1}{2}, \quad a_{11} = \frac{1}{2}.$$

Sustituyendo estos coeficientes en (2.64) se encuentra un método de *1-estado* de orden 2, conocido como método del punto medio implícito.

$$\begin{aligned} \mathbf{y}_{i+1} &= \mathbf{y}_i + h \mathbf{k}_1, \\ \mathbf{k}_1 &= \mathbf{f}(t_i + \frac{1}{2}h, \mathbf{y}_i + \frac{1}{2}h \mathbf{k}_1). \end{aligned}$$

Por otra parte en la práctica se emplea el llamado método de Euler implícito, el cual tiene la forma

$$\mathbf{y}_{i+1} = \mathbf{y}_i + h \mathbf{f}(t_{i+1}, \mathbf{y}_{i+1}),$$

donde el carácter implícito se traslada al cálculo de \mathbf{y}_{i+1} . Los métodos implícitos son de hecho la forma más eficiente de manejar también las denominadas ecuaciones diferenciales rígidas, que son ecuaciones diferenciales que suelen presentar una solución que cae rápidamente y se recomienda su estudio con mayor profundidad.

2.2.4. Estabilidad absoluta

Otro concepto importante es el de estabilidad absoluta, dado que aunque el método sea estable y sea convergente es posible que, para determinados valores del tamaño paso, el error cometido sea demasiado grande para que el método resulte aceptable, y se necesite tomar un tamaño de paso muy pequeño, por lo que el número de pasos puede ser excesivo. Para estudiar la estabilidad absoluta de los métodos de paso único se debe realizar un análisis cualitativo del conjunto de puntos en el plano complejo en el que la solución numérica tenga el mismo comportamiento de la solución analítica, este conjunto de puntos se conoce como **región de estabilidad**.

Para entender el origen de los problemas de estabilidad que pueden tener la elección de un tamaño de paso h para un método numérico dado, se analiza el método de Euler en forma escalar. La teoría presentada en esta sección ha sido organizada a partir de [16, 47] y [52].

Estabilidad del método de Euler

Como resulta de una ecuación explícita, el método de Euler tiene un intervalo de estabilidad finito, fuera del cual la solución diverge. Para obtener una ecuación para el intervalo de estabilidad, se utiliza la siguiente ecuación diferencial

$$\begin{cases} y'(t) &= \lambda y(t) \\ y(t_0) &= y_0, \end{cases} \quad (2.68)$$

donde λ es una constante real. La solución exacta es $y(t) = y_0 e^{\lambda t}$. Por lo tanto, la solución exacta crece si $\lambda > 0$ y decrece de lo contrario. Aplicando el esquema del método de Euler (2.2) a la ecuación del modelo (2.68), se obtiene

$$\begin{aligned} y_{i+1} &= y_i + hf(t_i, y_i) \\ &= y_i + \lambda h y_i \\ &= y_i(1 + \lambda h). \end{aligned} \quad (2.69)$$

Ahora expresando y_i en términos de y_{i-1} y sucesivamente hasta y_0 .

$$\begin{aligned} y_{i+1} &= y_i(1 + \lambda h) \\ &= y_{i-1}(1 + \lambda h)(1 + \lambda h) \\ &\vdots \\ &= y_0(1 + \lambda h)(1 + \lambda h) \dots (1 + \lambda h) \\ &= y_0(1 + \lambda h)^n. \end{aligned} \quad (2.70)$$

Para $\lambda < 0$, la solución exacta $y_0 e^{\lambda t}$ decrece, pero la solución numérica (2.70) decrece sólo si

$$|1 + h\lambda| < 1 \quad \Rightarrow \quad -1 < 1 + h\lambda < 1 \quad \Rightarrow \quad -2 < \lambda h < 0.$$

Esto también satisface la convergencia del método de Euler ya que en la notación (2.70), $y_n \rightarrow 0$ como $n \rightarrow \infty$ para cualquier elección del tamaño de paso. Por lo tanto, en el método explícito de Euler, el tamaño del paso debe ser elegido excesivamente pequeño para proporcionar la estabilidad. Como se muestra en la Figura (2.2) la región de estabilidad absoluta es un círculo unitario centrado en el plano complejo $h\lambda$.

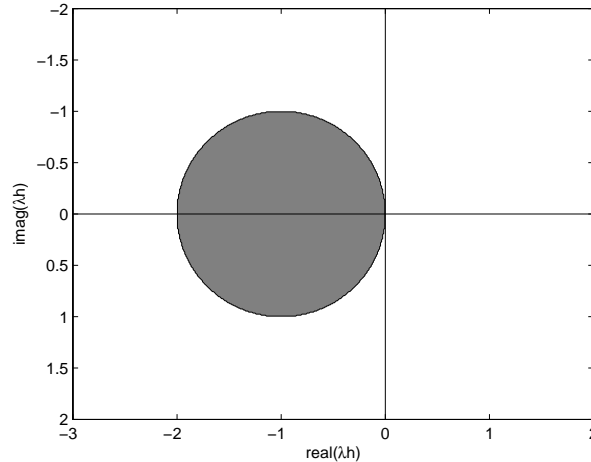


Figura 2.2: Región de estabilidad para el método de Euler.

Para $\lambda \in \mathbb{C} \Rightarrow \lambda h \in \mathbb{C}$, se tiene que $z = \lambda h = a + bi$, $a, b \in \mathbb{R}$

$$\begin{aligned}
 |1 + \lambda h| < 1 &\Rightarrow |z + 1| < 1 \\
 &\Rightarrow |a + bi + 1| < 1 \\
 &\Rightarrow |(a + 1) + bi| < 1 \\
 &\Rightarrow \sqrt{(a + 1)^2 + b^2} < 1 \\
 &\Rightarrow (a + 1)^2 + b^2 < 1 \\
 &\Rightarrow [a - (-1)]^2 + b^2 < 1.
 \end{aligned} \tag{2.71}$$

En (2.71) se tiene el conjunto de puntos interiores de un disco centrado en el punto $(-1, 0)$ de radio 1. El intervalo de estabilidad está definido por $Re(\lambda h) \in (-2, 0)$, mientras que $Im(\lambda h)$ sólo es responsable de un comportamiento oscilatorio de la solución.

Definición 2.9 (Estabilidad absoluta para los métodos de paso único). Considere un método de paso único para el problema de Cauchy (2.68), el cual puede ser escrito en la forma

$$y_{i+1} = Q(\lambda h)y_i,$$

donde la expresión $Q(\lambda h)$ se denomina **factor de amplificación** y el conjunto $\Omega = \{\mu \in \mathbb{C}; |Q(\mu)| < 1\}$, se conoce como **región de estabilidad absoluta**.

Ejemplo 2.4. Determinar el intervalo de estabilidad utilizando el método de Euler para siguiente problema de Cauchy,

$$\begin{cases} y'(t) = -2y(t) \\ y(0) = 1, \quad t \in [0, 20]. \end{cases} \quad (2.72)$$

Para determinar el intervalo de estabilidad por el método de Euler explícito, hacemos uso del hecho de que $|1 + h\lambda| < 1$, para una solución decreciente, esto significa

$$|1 - 2h| < 1 \quad \Rightarrow \quad 0 < h < 1.$$

En la Figura 2.3 se presentan las gráficas de la solución numérica para $h = 1.1$, 0.6 y 0.1 .

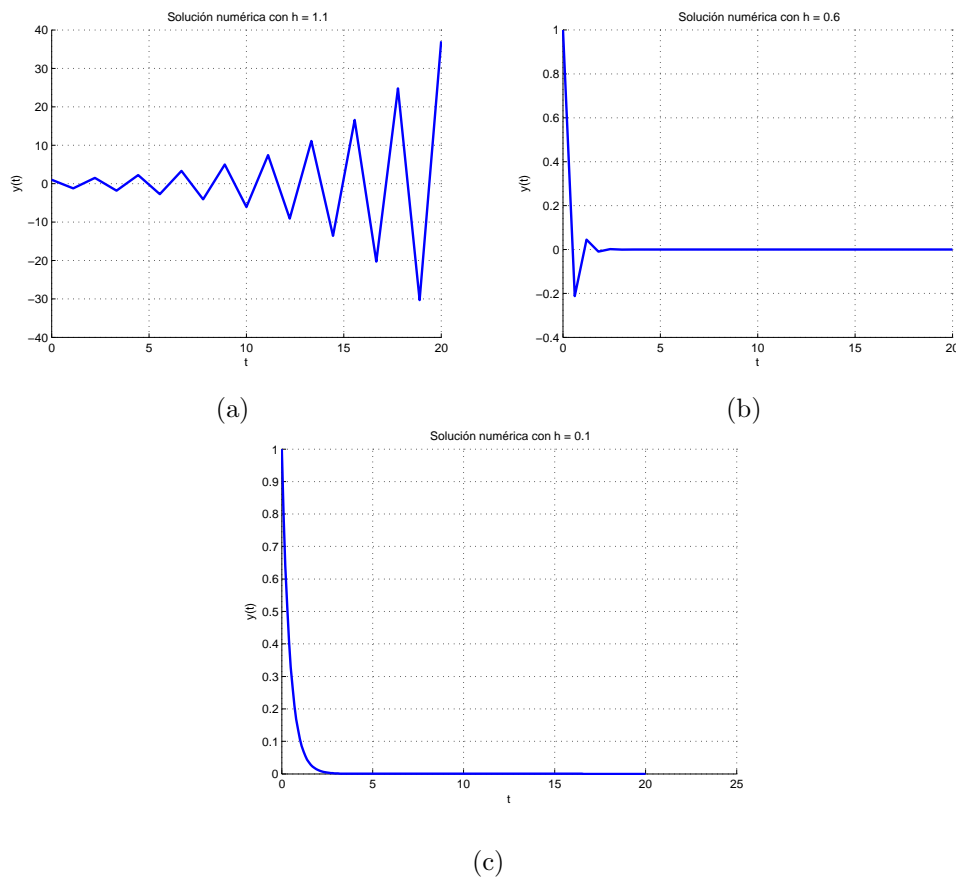


Figura 2.3: Estabilidad absoluta del método de Euler.

En la Figura 2.3a observamos que hay inestabilidad debido a que $h = 1.1$ se encuentra fuera del intervalo de estabilidad del método de Euler, aplicado a la EDO (2.72). Por otro lado las figuras 2.3b-2.3c son estables dado que $h = 0.6$ y $h = 1$ están dentro del intervalo de estabilidad. \square

Estabilidad del método RK22

Al igual que el método de Euler, el método de RK22 se encuentra en un intervalo de estabilidad finito, fuera del cual la solución diverge. Para calcular el factor de amplificación se aplica el esquema (2.44) a la ecuación (2.68)

$$\begin{aligned} k_1 &= f(t_i, y_i) = \lambda y_i \\ k_2 &= f(t_i + h, y_i + h k_1) \\ &= \lambda(y_i + h(\lambda y_i)) \\ &= \lambda y_i + h\lambda^2 y_i, \end{aligned}$$

de donde se tiene que

$$\begin{aligned} y_{i+1} &= y_i + \frac{h}{2}(k_1 + k_2) \\ &= y_i + \frac{h}{2}(\lambda y_i + \lambda y_i + h\lambda^2 y_i) \\ &= y_i + h\lambda y_i + \frac{h^2\lambda^2}{2} y_i \\ &= y_i \left(1 + h\lambda + \frac{h^2\lambda^2}{2} \right). \end{aligned}$$

Por lo tanto

$$y_i = \left(1 + h\lambda + \frac{h^2\lambda^2}{2} \right)^n y_0.$$

Para evitar que la solución numérica aumente a infinito, el factor $\left(1 + h\lambda + \frac{h^2\lambda^2}{2} \right)$ no debe exceder la unidad. Es decir $\left| 1 + h\lambda + \frac{h^2\lambda^2}{2} \right| \leq 1$, donde el intervalo de estabilidad está dado por $-2 \leq \lambda h \leq 0$. Esta región de estabilidad se presenta en la Figura 2.4.

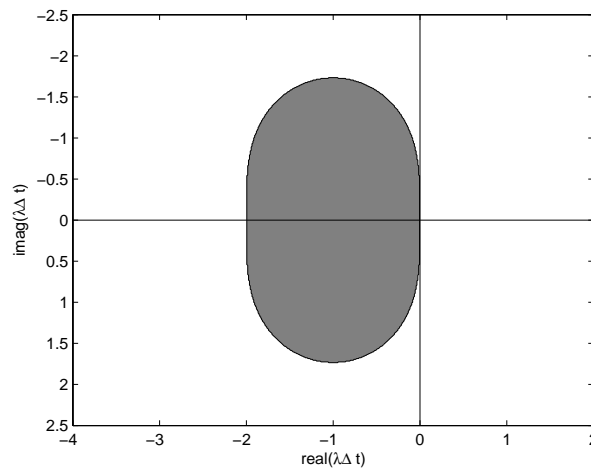


Figura 2.4: Región de estabilidad para el método RK22.

De las figuras 2.2 y 2.4 se observa que la región de estabilidad está limitada por $-2 \leq \lambda h \leq 0$, en el eje real, pero el método de RK22 presenta una mayor región. Para obtener las regiones en el plano complejo se recomienda seguir las referencias [8, 16] y [55].

Estabilidad método RK33

Aplicando el esquema de RK33 a la ecuación (2.68), se tiene que

$$\begin{aligned} k_1 &= f(t_i, y_i) = \lambda y_i \\ k_2 &= \lambda \left(y_i + \frac{1}{2} k_1 \right) \\ &= \lambda \left(y_i + \frac{1}{2} h \lambda y_i \right) = \lambda y_i + \frac{1}{2} h \lambda^2 y_i, \\ k_3 &= f(t_i + h, y_i - h k_1 + 2h k_2) \\ &= \lambda (y_i - h k_1 + 2h k_2) \\ &= \lambda \left(y_i - h \lambda y_i + 2h \left(\lambda y_i + \frac{1}{2} h \lambda^2 y_i \right) \right) \\ &= \lambda (y_i - h \lambda y_i + 2h \lambda y_i + h^2 \lambda^2 y_i) \\ &= \lambda y_i + h \lambda^2 y_i + \lambda^2 y_i + h^2 \lambda^3 y_i. \end{aligned}$$

De esta forma se calcula el nuevo valor de y como

$$y_{i+1} = y_i + \frac{h}{6} (k_1 + 4k_2 + k_3), \quad (2.73)$$

después de sustituir y simplificar k_1, k_2 y k_3 en (2.73) se llega a la siguiente expresión

$$y_{i+1} = y_i \left(1 + \lambda h + \lambda^2 h^2 + \frac{1}{6} h^3 \lambda^3 \right).$$

Para evitar que la solución numérica aumente a infinito, se requiere que $\left| 1 + \lambda h + (\lambda h)^2 + \frac{(h\lambda)^3}{6} \right| < 1$. Esta región de estabilidad se presenta en la Figura 2.5.

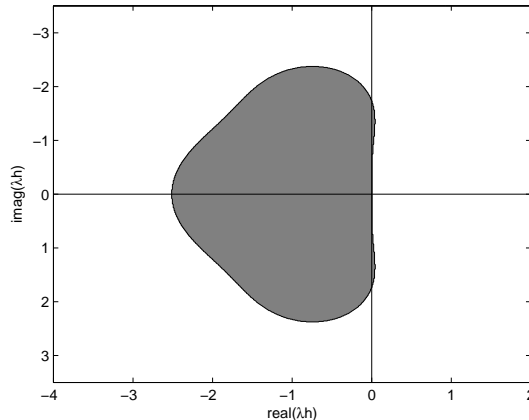


Figura 2.5: Región de estabilidad para el método RK33.

Estabilidad método RK44

Aplicando el esquema de RK44 a la ecuación (2.68), se tiene que

$$\begin{aligned}
 k_1 &= f(t_i, y_i) = \lambda y_i \\
 k_2 &= \lambda \left(y_i + \frac{1}{2} k_1 \right) \\
 &= \lambda \left(y_i + \frac{1}{2} h \lambda y_i \right) \\
 &= \lambda y_i + \frac{1}{2} h \lambda^2 y_i, \\
 k_3 &= f \left(t_i + \frac{h}{2}, y_i + \frac{1}{2} k_2 \right) \\
 &= \lambda \left(y_i + \frac{1}{2} k_2 \right) \\
 &= \lambda \left(y_i + \frac{1}{2} \left(\lambda y_i + \frac{1}{2} h \lambda^2 y_i \right) \right) \\
 &= \lambda \left(y_i + \frac{1}{2} \lambda y_i + \frac{1}{4} h \lambda^2 y_i \right) \\
 &= \lambda y_i + \frac{1}{2} \lambda^2 y_i + \frac{1}{4} h^2 \lambda^3 y_i, \\
 k_4 &= f(t_i + h, y_i + k_3) \\
 &= \lambda (y_i + k_3) \\
 &= \lambda \left(y_i + \lambda y_i + \frac{1}{2} \lambda^2 y_i + \frac{1}{4} h^2 \lambda^3 y_i \right) \\
 &= \lambda y_i + \lambda^2 h y_i + \frac{1}{2} h^2 \lambda^3 y_i + \frac{1}{4} h^3 \lambda^4 y_i.
 \end{aligned}$$

Por lo tanto la discretización para aproximar y_i , está dado por

$$y_{i+1} = y_i + \frac{h}{6} (k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4). \quad (2.74)$$

De aquí al sustituir y simplificar k_1, k_2, k_3 y k_4 en (2.74), se llega a la siguiente expresión

$$y_{i+1} = y_i \left(1 + \lambda h + \lambda^2 h^2 + \frac{1}{6} h^3 \lambda^3 + \frac{1}{24} h^4 \lambda^4 \right).$$

Para evitar que la solución numérica aumente a infinito, se requiere que

$$\left| 1 + \lambda h + \lambda^2 h^2 + \frac{1}{6} h^3 \lambda^3 + \frac{1}{24} h^4 \lambda^4 \right| < 1.$$

La Figura 2.6, muestra esta región de estabilidad.

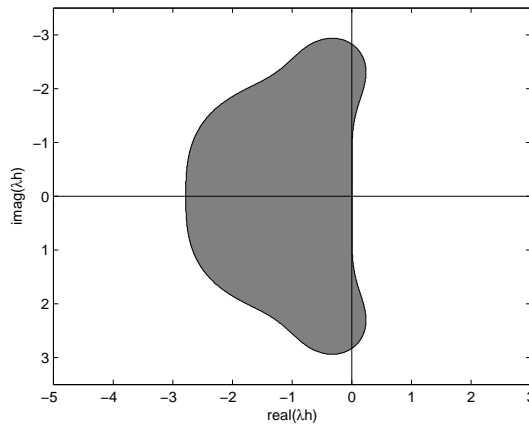


Figura 2.6: Región de estabilidad para el método RK44.

En la Tabla 2.6, se resumen las cuatros regiones de estabilidad y los correspondientes intervalos. Además, en la Figura 2.7 se muestran en un mismo plano las cuatro regiones de estabilidad absoluta, donde se puede tener una noción del tamaño de cada región en relación al orden. Se observa que la región de estabilidad aumenta a medida que el orden del método también aumenta.

Método	Factor de Amplificación	Intervalo de estabilidad absoluta
Euler	$1 + \lambda h$	$(-2, 0)$
RK22	$1 + \lambda h + \frac{(\lambda h)^2}{2}$	$(-2, 0)$
RK33	$1 + \lambda h + \frac{(\lambda h)^2}{2} + \frac{(\lambda h)^3}{6}$	$(-2.51, 0)$
RK44	$1 + \lambda h + \frac{(\lambda h)^2}{2} + \frac{(\lambda h)^3}{6} + \frac{(\lambda h)^4}{24}$	$(-2.78, 0)$

Tabla 2.6: Intervalos de estabilidad absoluta para los métodos de Runge-Kutta.

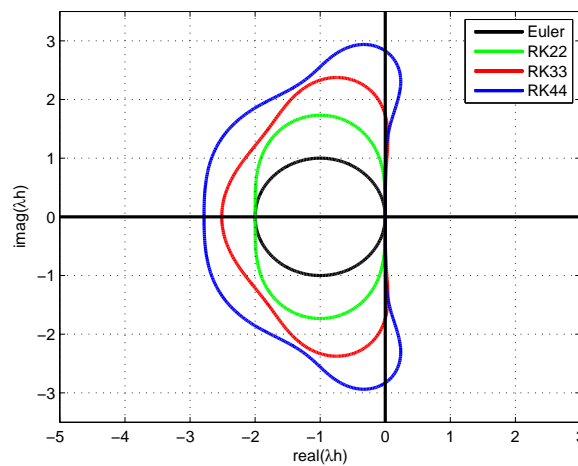


Figura 2.7: Regiones de estabilidad para los métodos de Runge-Kutta.

2.3. Métodos de paso múltiple

Los métodos de Euler y de Runge-Kutta que se han presentado son métodos de paso único, es decir, para calcular la aproximación \mathbf{y}_{i+1} del problema de valor inicial, hacen uso solamente de la aproximación anterior \mathbf{y}_i . Se puede mejorar el funcionamiento de los métodos si al calcular la aproximación \mathbf{y}_{i+1} , se utilizan otras aproximaciones, \mathbf{y}_i , \mathbf{y}_{i-1} , \dots , \mathbf{y}_{i-k} , calculadas previamente. Los métodos que hacen uso de estas aproximaciones se llaman **métodos de paso múltiple**. Estos métodos son encontrados en [16, 23] y [47]

Se distinguen dos tipos de métodos de paso múltiple: *explícitos* e *implícitos*. Los métodos explícitos calculan \mathbf{y}_{i+1} haciendo uso de $\mathbf{f}(t_i, \mathbf{y}_i)$ así como de la función \mathbf{f} evaluada en la solución correspondiente a instantes anteriores. Una clase de métodos de paso múltiple explícitos se llaman métodos de *Adams-Bashforth*, algunos de estos métodos son los siguientes.

2.3.1. Métodos de Adams

Método de Adams-Bashforth de 2 pasos (AB2)

$$\begin{aligned} \mathbf{y}_0 &= \alpha_0, & \mathbf{y}_1 &= \alpha_1, \\ \mathbf{y}_{i+1} &= \mathbf{y}_i + \frac{h}{2} [3\mathbf{f}(t_i, \mathbf{y}_i) - \mathbf{f}(t_{i-1}, \mathbf{y}_{i-1})] \end{aligned}$$

con error local de discretización $\frac{15}{12}y'''(\xi_i)h^3$, para algún $\xi_i \in (t_{i-1}, t_{i+1})$.

Método de Adams-Bashforth de 3 pasos (AB3)

$$\begin{aligned} \mathbf{y}_0 &= \alpha_0, & \mathbf{y}_1 &= \alpha_1, & \mathbf{y}_2 &= \alpha_2, \\ \mathbf{y}_{i+1} &= \mathbf{y}_i + \frac{h}{12} [23\mathbf{f}(t_i, \mathbf{y}_i) - 16\mathbf{f}(t_{i-1}, \mathbf{y}_{i-1}) + 5\mathbf{f}(t_{i-2}, \mathbf{y}_{i-2})], \end{aligned}$$

con error local de discretización $\frac{3}{8}y^{(4)}(\xi_i)h^4$, para algún $\xi_i \in (t_{i-2}, t_{i+1})$.

Método de Adams-Bashforth de 4 pasos (AB4)

$$\begin{aligned} \mathbf{y}_0 &= \alpha_0, & \mathbf{y}_1 &= \alpha_1, & \mathbf{y}_2 &= \alpha_2, & \mathbf{y}_3 &= \alpha_3, \\ \mathbf{y}_{i+1} &= \mathbf{y}_i + \frac{h}{24} [55\mathbf{f}(t_i, \mathbf{y}_i) - 59\mathbf{f}(t_{i-1}, \mathbf{y}_{i-1}) + 37\mathbf{f}(t_{i-2}, \mathbf{y}_{i-2}) - 9\mathbf{f}(t_{i-3}, \mathbf{y}_{i-3})], \end{aligned} \quad (2.75)$$

con error local de discretización $\frac{251}{720}y^{(5)}(\xi_i)h^5$, para algún $\xi_i \in (t_{i-3}, t_{i+1})$.

Una clase de métodos de paso múltiple implícitos son los métodos de *Adams-Moulton*. Para el cálculo de \mathbf{y}_{i+1} , estos métodos hacen uso de $\mathbf{f}(t_{i+1}, \mathbf{y}_{i+1})$. La deducción de los métodos de Adams así como la expresión del error local para cada método pueden ser encontradas en [15].

Método de Adams-Moulton de 3 pasos (AM3)

$$\begin{aligned} \mathbf{y}_0 &= \alpha_0, & \mathbf{y}_1 &= \alpha_1, & \mathbf{y}_2 &= \alpha_2, \\ \mathbf{y}_{i+1} &= \mathbf{y}_i + \frac{h}{24} [9\mathbf{f}(t_{i+1}, \mathbf{y}_{i+1}) + 19\mathbf{f}(t_i, \mathbf{y}_i) - 5\mathbf{f}(t_{i-1}, \mathbf{y}_{i-1}) + \mathbf{f}(t_{i-2}, \mathbf{y}_{i-2})], \end{aligned} \quad (2.76)$$

con error local de discretización $\frac{-19}{720}y^{(5)}(\xi_i)h^5$, para algún $\xi_i \in (t_{i-2}, t_{i+1})$.

Método de Adams-Moulton de 4 pasos (AM4)

$$\begin{aligned} \mathbf{y}_0 &= \alpha_0, & \mathbf{y}_1 &= \alpha_1, & \mathbf{y}_2 &= \alpha_2, & \mathbf{y}_3 &= \alpha_3, \\ \mathbf{y}_{i+1} &= \mathbf{y}_i + \frac{h}{720} [251\mathbf{f}_{i+1} + 646\mathbf{f}_i - 264\mathbf{f}_{i-1} + 106\mathbf{f}_{i-2} - 19\mathbf{f}_{i-3}]. \end{aligned}$$

2.3.2. Métodos Predictor-Corrector

Como se describe en [23], en la práctica los métodos de paso múltiple implícitos, no se pueden usar directamente, más bien se utilizan para mejorar las aproximaciones obtenidas por los métodos explícitos. Los métodos **predictor-corrector** se obtienen al combinar un método de paso múltiple explícito y un método implícito, en cada paso i se utiliza el método explícito para calcular una primera aproximación de \mathbf{y}_{i+1} y se mejora la aproximación iterando con un método implícito de orden mayor o igual que el explícito.

Los métodos predictor-corrector más utilizados son los métodos de Adams-Bashforth-Moulton (ABM). Se usan simultáneamente dos métodos, generalmente con el mismo orden de convergencia, un explícito que se llama predictor, y otro implícito que se llama corrector. La fórmula que utiliza el método corrector suele ser más precisa que el método predictor, aunque se elijan con error de truncamiento del mismo orden. Por ejemplo se utiliza como predictor la fórmula de Adams-Bashforth de cuatro pasos y como corrector la fórmula de Adams-Moulton de tres pasos, ambas fórmulas son convergentes de cuarta orden.

Método Predictor-Corrector de ABM de cuarta orden (ABM4)

Un método predictor-corrector popular, llamado ABM4, utiliza la fórmula AB4 (2.75) como método predictor y la fórmula AM4 (2.76) como método corrector. El primer paso es calcular los valores de partida y_0, y_1, y_2, y_3 para el método explícito AB4. Para calcular estos cuatro valores, utilizamos un método de paso único de cuarto orden, específicamente, el método RK44. El siguiente paso es calcular una aproximación \mathbf{y}_{i+1}^* para $i = 3, 4, \dots, n$, mediante el método explícito AB4 para hacer la predicción

$$\mathbf{y}_{i+1}^* = \mathbf{y}_i + \frac{h}{24} (55\mathbf{f}_i - 59\mathbf{f}_{i-1} + 37\mathbf{f}_{i-2} - 9\mathbf{f}_{i-3}). \quad (2.77)$$

Esta aproximación se mejora utilizando ahora el método implícito AM4 como corrector

$$\mathbf{y}_{i+1} = \mathbf{y}_i + \frac{h}{24}(9\mathbf{f}_{i+1}^* + 19\mathbf{f}_i - 5\mathbf{f}_{i-1} + \mathbf{f}_{i-2}).$$

La ventaja que presentan los esquemas predictor-corrector reside en aumentar el orden de un esquema explícito sin aumentar mucho el costo computacional.

Ejemplo 2.5. Usar el método de Adams-Bashforth-Moulton de cuarto orden con un tamaño de paso de 0.2 para obtener una aproximación a $y(1)$ de la solución de

$$y'(t) = t + y - 1, \quad y(0) = 1.$$

El primer elemento y_0 viene dado por la condición inicial. Usando el método RK44 se obtuvo $y_1 = 1.0214$, $y_2 = 1.09182$ y $y_3 = 1.22211$.

Los respectivos valores $f(t, y)$ se calculan a continuación

$$\begin{aligned} f_0 &= f(t_0, y_0) = f(0, 1) = 0 + 1 - 1 = 0 \\ f_1 &= f(t_1, y_1) = f(0.2, 1.0214) = 0.2214 \\ f_2 &= f(t_2, y_2) = f(0.4, 1.09182) = 0.49182 \\ f_3 &= f(t_3, y_3) = f(0.6, 1.22211) = 0.82211. \end{aligned}$$

Predictor: Adams-Bashforth

$$y_4^{(1)} = y_3 + \frac{h}{24}(55f_3 - 59f_2 + 37f_1 - 9f_0) = 1.42536.$$

Luego $f_4^{(1)} = f(t_4, y_4^{(1)}) = f(0.8, 1.42536) = 1.22536$.

Corrector: Adams-Moulton

$$y_4^{(2)} = y_3 + \frac{h}{24}(9f_4^{(1)} + 19f_3 - 5f_2 + f_1) = 1.42553.$$

En la Tabla 2.7 se muestra la solución $y(1)$ y se realiza una comparación con RK44 y solución exacta, donde se observa que este método tiene mayor aproximación que RK44, esto se debe a que se requirió menos evaluaciones de la función f . Sin embargo, estos métodos tienen por desventaja el cálculo de los valores iniciales mediante un método auxiliar que en este caso se usó RK44.

t_i	Exacta	ABM4	Error ABM4	RK44	Error RK44
0.	1	1	0	1	0
0.2	1.02140275	1.0214	2.7499e-6	1.0214	2.749999e-6
0.4	1.09182469	1.09181796	6.7299e-6	1.09181796	6.7299e-6
0.6	1.22211880	1.22210645	1.2349e-5	1.22210645	1.2349e-5
0.8	1.42554092	1.42653598	2.0099e-5	1.42552082	9.9505e-4
1.0	1.71828182	1.71825113	3.0690e-5	1.72077798	2.4962e-3

Tabla 2.7: Comparación del método ABM4, RK44 y solución exacta.

Método Predictor-Corrector de ABM de quinta orden (ABM5)

La fórmula predictora es la de Adams-Bashforth de cuatro pasos (cuarta orden)

$$\mathbf{y}_{i+1}^* = \mathbf{y}_i + \frac{h}{24}(55\mathbf{f}_i - 59\mathbf{f}_{i-1} + 37\mathbf{f}_{i-2} - 9\mathbf{f}_{i-3}). \quad (2.78)$$

La fórmula correctora es la de Adams-Moulton de cuatro pasos (quinta orden)

$$\mathbf{y}_{i+1} = \mathbf{y}_i + \frac{h}{720}(251\mathbf{f}_{i+1}^* + 646\mathbf{f}_i - 264\mathbf{f}_{i-1} + 106\mathbf{f}_{i-2} - 19\mathbf{f}_{i-3}).$$

Ejemplo 2.6. Usar el método de Adams-Bashforth-Moulton de quinta orden con un tamaño de paso de 0.1 para resolver la EDO

$$y'(t) = y(t)\tan(t) - \frac{1}{\cos(t)}, \quad y(0) = 0, \quad 1 \leq t \leq 1,$$

con solución exacta $y(t) = \cos(t) - \sin(t)$. Calcular los valores iniciales con la solución exacta.

Para calcular los cuatro valores iniciales, se usa la solución analítica de la siguiente manera

- El número de pasos es $n = 10$ y el tamaño de paso es $h = 0.1$.
- Reemplazando $t = 0, 0.1, 0.2$ y 0.3 en $y(t) = \cos(t) - \sin(t)$ se obtiene

$$y_0 = 1, \quad y_1 = 0.895170, \quad y_2 = 0.781397 \quad \text{y} \quad y_3 = 0.659816.$$

Adams-Bashfourth (Predictor)

$$\begin{aligned} \mathbf{y}_4 &= \mathbf{y}_3 + \frac{h}{24} [55\mathbf{f}_3 - 59\mathbf{f}_2 + 37\mathbf{f}_1 - 9\mathbf{f}_0] \\ &= 0.6598 + \frac{0.1}{24} (55(-1.2508) - 59(-1.1787) + 37(-1.0948) - 9(-1)) \\ &= 0.531646. \end{aligned}$$

Adams-Moulton (Corrector)

$$\begin{aligned} \mathbf{y}_4 &= \mathbf{y}_3 + \frac{h}{720} [251\mathbf{f}_4 + 646\mathbf{f}_3 - 264\mathbf{f}_2 + 106\mathbf{f}_1 - 19\mathbf{f}_0] \\ &= 0.6598 + \frac{0.1}{720} (720(-1.3104) + 646(-1.2508) - 264(-1.1787) + 106(-1.0948) - 19(-1)) \\ &= 0.531642. \end{aligned}$$

La Tabla 2.8 muestra los valores restantes y se observa que este método tiene una buena aproximación al compararlo con la solución exacta.

t_i	ABM5	Exacta	Error
0.	1	1	0
0.1	0.895170	0.895170	0
0.2	0.781397	0.781397	0
0.3	0.659816	0.659816	0
0.4	0.531642	0.531642	0
0.5	0.398156	0.398157	9.5681e-6
0.6	0.260682	0.260691	8.9999e-6
0.7	0.120621	0.120624	2.9956e-6
0.8	-0.020642	-0.020648	1.5999e-6
0.8	-0.161717	-0.161716	1.4256e-6
1.0	-0.301169	-0.301168	1.0000e-6

Tabla 2.8: Comparación del método ABM5 con la solución exacta.

Capítulo 3

Diabetes y modelos matemáticos

En este capítulo se presentan algunos conceptos generales orientados a la enfermedad de la diabetes, como su contexto fisiopatológico, los tipos de diabetes, el ciclo metabólico de glucosa-insulina en la sangre, algunas complicaciones diabéticas, cuadros clínicos y tratamiento. Adicionalmente, se presentan los modelos matemáticos de Ackerman y el modelo mínimo de Bergman relacionados con la modelación de la dinámica de esta enfermedad.

3.1. Enfermedad de la diabetes

La diabetes más común es la que se conoce como diabetes mellitus y es la que se estudiará en este trabajo, pero fuera de ésta se distinguen otros tipos diabetes como la diabetes insípida, la diabetes tipo Mody, entre otras poco frecuentes.

La diabetes mellitus (DM) se llama así debido a que la orina de las personas afectadas puede presentar glucosa y por tanto, tener olor y sabor dulce como la miel. Siguiendo la descripción en [29] y [39], la DM es un conjunto de trastornos metabólicos, cuya característica principal es la presencia de concentraciones elevadas de glucosa en la sangre, ya sea a un defecto en la producción de insulina por parte del páncreas o una resistencia a la acción de ella para utilizar la glucosa.

La DM se asocia con la aparición de complicaciones en muchos órganos y tejidos, siendo los más evidentes la pérdida de la visión que puede llegar a la ceguera, el deterioro de los riñones, problemas cardiovasculares, pie diabético, entre otros. Los síntomas principales de esta enfermedad son la emisión excesiva de orina, el aumento anormal de la necesidad de comer y sed excesiva.

Esta enfermedad se ha convertido en los últimos años en un problema de salud mundial, debido al rápido incremento en el número de personas que la padecen, esta cifra ha aumentado de 108 millones

en 1980 a 415 millones en 2015 según lo reportado en [29]. La Figura 3.1 ilustra la estimación del número de personas con diabetes para los años 2015 y 2040, donde se evidencia que de no realizar controles, la previsión es un número elevado de personas diabéticas.

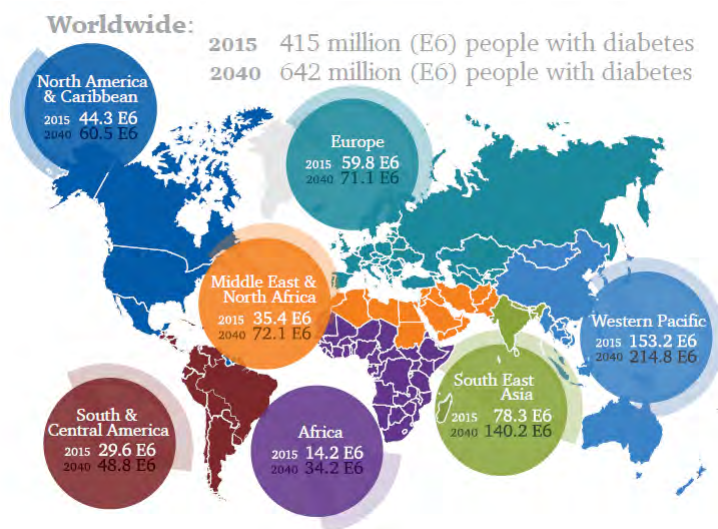


Figura 3.1: Número estimado de diabéticos entre 20 y 79 años para los años 2015 y 2040. Tomado de la Federación Internacional de Diabetes en [29].

De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes, muchos países todavía no son conscientes de los impactos sociales y económicos que generan esta enfermedad.. Esta falta de entendimiento es la mayor barrera para las estrategias de prevención que podrían ayudar a detener el inevitable aumento de la diabetes. Además de imponer una gran carga financiera a los pacientes y sus familias debido a los costos de la insulina y otros medicamentos esenciales, la diabetes también tiene un impacto económico sustancial en los países y los sistemas nacionales de salud.

3.1.1. El ciclo metabólico de la glucosa-insulina

La *glucosa* desempeña un papel importante en el metabolismo de todas las personas, ya que es una fuente de energía para todos los órganos y tejidos. En cada individuo hay una concentración de glucosa óptima en la sangre y una desviación excesiva de dicho valor lleva a complicaciones patológicas graves. El organismo recibe aportes de glucosa a través de los alimentos, durante el proceso de digestión esta es absorbida para que circule por la sangre y se distribuya al interior de las células del cuerpo para ser metabolizada, transformándose así en energía útil para el organismo.

Una gran variedad de hormonas en el organismo son las que controlan los niveles de glucosa en la sangre, donde la hormona principal es la *insulina* secretada por las células β del páncreas. Después de haber ingerido alimentos, el tracto gastrointestinal envía un mensaje al páncreas para secretar

más insulina, la cual ayuda a que los tejidos reciban la glucosa necesaria fijándola en las membranas celulares.

La hormona glucagón, que se sintetiza en las células α del páncreas es liberado en respuesta a los bajos niveles de glucosa durante el periodo de ayuno, los niveles de glucagón en sangre aumentan, lo que estimula la producción de glucosa por parte del hígado. Cuando se ingiere una comida se deja de producir glucagón en su lugar, es la insulina la hormona determinante. Otras hormonas como la adrenalina, la hormona del crecimiento, los glucocorticoides y las hormonas tiroideas, también tienen un efecto similar al glucagón para satisfacer las necesidades de glucosa en situaciones especiales, como son durante el ejercicio, el estrés o el crecimiento.

El sistema de glucosa-insulina ayuda a mantener el nivel de glucosa en equilibrio, como se ilustra en la Figura 3.2. Así pues, una persona sana está en el área verde, manteniendo una concentración normal de glucosa en la sangre.

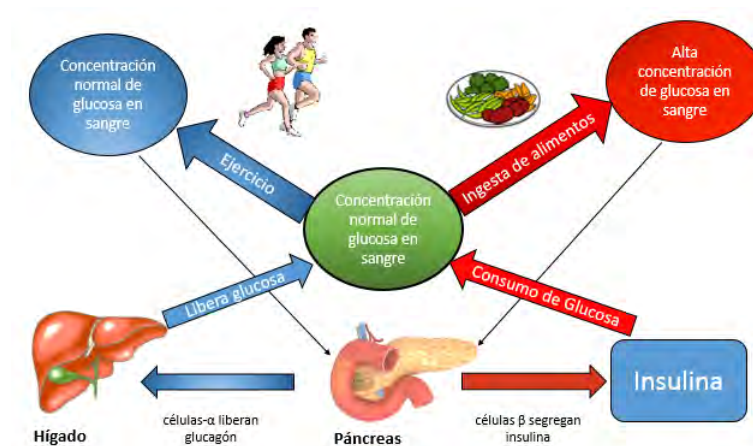


Figura 3.2: Sistema glucosa-insulina en la sangre, disponible en [25].

Siguiendo el esquema en la Figura 3.2, si la persona ingiere un aporte de glucosa adicional, por ejemplo en forma de alimentos, el sistema de glucosa-insulina se verá afectado y el sujeto se trasladará a la zona roja del diagrama con una concentración de la glucosa en sangre superior a la normal. Cuando esto ocurre se envía una señal al páncreas, donde las células β reaccionan segregando la hormona insulina que permite volver al sistema a un estado de equilibrio.

Si la concentración de glucosa en la sangre es inferior al nivel normal, el sujeto estará en la zona azul del diagrama. Esto puede darse como respuesta al ejercicio, o algún tipo de actividad que exija un aporte considerable de energía para el organismo, dando lugar a un aumento en la utilización de glucosa. Cuando el organismo posee una baja concentración de glucosa en la sangre, también se envían señales al páncreas, donde las células α del mismo reaccionan liberando la hormona glucagón

que permite que las células del hígado liberen glucosa al torrente sanguíneo hasta que el sistema vuelva al estado de equilibrio. Cuando se presenta algún tipo de diabetes no funcionan bien algunos de estos procesos, por lo que el sujeto permanecerá en la zona roja del diagrama y para volver al estado de equilibrio será necesario administrar una dosis de insulina.

3.1.2. Tipos de diabetes mellitus

La clasificación de la DM se basa fundamentalmente en su etiología y características fisiopatológicas. La Organización Mundial de la Salud reconoce tres formas de diabetes mellitus: tipo 1, tipo 2 y diabetes gestacional, cada una con diferentes causas y con distinta incidencia, como se observa en [29, 39].

- **Diabetes Mellitus tipo 1 (DM-1)**

La diabetes mellitus tipo 1 aparece, sobretodo, en niños y adolescentes y se caracteriza por la deficiencia absoluta de insulina debido a la destrucción autoinmune de las células β del páncreas. Las células β sintetizan y segregan la insulina, por tanto una persona con DM-1, al carecer de estas células no puede producir insulina. Por este motivo, las personas con DM-1 necesitan administración externa de insulina, mediante inyecciones o con una bomba de insulina¹ para mantener el nivel de glucosa en sangre dentro de los valores adecuados.

Tomando los datos presentados en [5], al rededor del 5 – 10 % de los casos de diabetes mellitus en el mundo son del tipo 1 y esto es preocupante, dado que el control de la concentración de glucosa en este tipo de diabetes es más difícil, especialmente en las noches o después de las comidas.

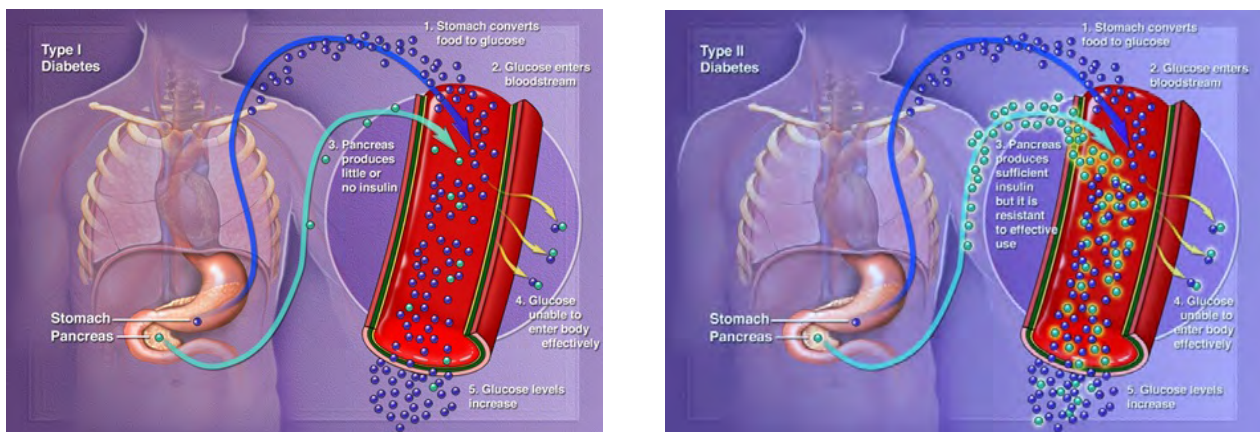
- **Diabetes Mellitus tipo 2 (DM-2)**

La diabetes mellitus tipo 2 aparece en personas adultas y se caracteriza por una disminución de la sensibilidad de los tejidos a la insulina, es decir una resistencia a la insulina, combinada con una deficiente secreción de insulina. Unos pacientes pueden tener más resistencia a la insulina, mientras que en otros se puede dar un mayor defecto en la secreción de la insulina. Es el tipo de diabetes más común y representa el 85 – 90 % de los casos mundiales. La mayoría de los pacientes con DM-2 tienen sobrepeso por ello gran parte del tratamiento consiste en una modificación de la dieta, realización de ejercicio de forma regular y control del peso. A diferencia de los pacientes con DM-1 donde todos necesitan administración exógena de insulina, no todos los pacientes con DM-2 necesitan administración de insulina, aunque la evolución natural de la DM-2 es hacia un deterioro progresivo de la secreción de insulina por las células β , por ello un porcentaje importante de los pacientes requerirá en algún momento

¹ La bomba de insulina es un pequeño dispositivo que administra pequeñas cantidades de insulina en el cuerpo todo el día gracias a un mecanismo para la infusión de insulina.

la administración de insulina.

En la Figura 3.3 se muestra como actúa el sistema de glucosa-insulina dentro de un paciente con DM-1 y otro con DM-2. En esta figura se observa una serie de pasos que ocurren cuando el alimento es convertido en glucosa y como este afecta el cuerpo humano según el tipo de diabetes. Cuando la glucosa entra en el torrente sanguíneo para un paciente sano, se espera que el páncreas reaccione produciendo insulina necesaria para llevar la glucosa a las células del cuerpo. Sin embargo, como se observa en la Figura 3.3a, en un paciente con DM-1 la producción de insulina es casi nula por lo que la glucosa es incapaz de entrar efectivamente a las células del cuerpo, haciendo que los niveles de glucosa incrementen en la sangre. En un paciente con DM-2, como se observa en la Figura 3.3b, el páncreas si produce suficiente insulina pero las células del cuerpo son resistentes a sus efectos, acumulándose la glucosa en la sangre.



(a) Tipo 1.

(b) Tipo 2.

Figura 3.3: Sistema glucosa-insulina para cada tipo de diabetes. Tomado de [58].

■ Diabetes gestacional

Se caracteriza por la elevación inadecuada de glucosa que se detecta en el embarazo de mujeres no diabéticas. Según la Asociación Americana de Diabetes [5] entre el 5% y el 10% de las mujeres embarazadas pueden desarrollar diabetes gestacional y esto suele ocurrir alrededor de las 24 a 28 semanas de embarazo. Aproximadamente la mitad de las mujeres con antecedentes de diabetes gestacional llegan a desarrollar diabetes tipo 2 antes de los cinco a diez años después del parto.

3.1.3. Sensibilidad y resistencia a la insulina

La sensibilidad a la insulina es la relación entre la cantidad de insulina que se necesita producir para depositar cierta cantidad de glucosa. El método de mayor exactitud para determinar la sensibilidad a la insulina es el método del **Clamp Euglucémico Hiperinsulinémico** (CEH), que se describe detalladamente en [3] y [56]. Sin embargo, al ser muy laborioso y costoso no es muy práctico en el campo médico e investigativo, por lo que un método menos complejo es la utilización de un modelo matemático que simule y proporcione estos valores. Los modelos matemáticos se describirán en la Sección 3.2.2.

En una persona con DM-2 el cuerpo no produce suficiente insulina, por lo que una parte de la glucosa no puede entrar a las células. La glucosa se acumula en la sangre, causando niveles altos de glucosa en la sangre. En algunos casos, la persona puede estar produciendo más insulina de lo normal para convertir la glucosa de los alimentos en energía. El páncreas está trabajando más lo normal para producir más insulina, por que las células del cuerpo son resistentes a sus efectos. Es decir, a pesar de la presencia de insulina en la sangre, la glucosa no puede entrar a las células del cuerpo.

La resistencia a la insulina se define típicamente como disminución de la sensibilidad o de la capacidad de respuesta a las acciones metabólicas de la insulina.

Es importante tener un cierto orden de magnitud sobre los valores de concentración de glucosa e insulina que esperamos encontrar en una persona sana y en otra diabética. El nivel de glucosa en la sangre varía durante el día, aumentando después de cada comida y recuperando los valores normales al cabo de 2 horas como se explica en [31].

- En una **persona sana** el nivel de glucosa en ayuno, es conocido como *glucosa basal*, el cual es de aproximadamente 90 mg/dL (miligramos por decilitro) y dos horas después de comer el nivel de glucosa es menor a 140 mg/dL.
- En una **persona con diabetes** la concentración de glucosa basal es de unos 130 mg/dL y dos horas después de comer superior a los 200 mg/dL.

A continuación, la Tabla 3.1 detalla los niveles adecuados de glucosa en la sangre en diferentes momentos del día.

Hora del día	Nivel de glucosa en la sangre
Antes del desayuno	80-120mg/dL
Dos horas después de comer	140-160mg/dL
Antes de acostarse	100-140mg/dL

Tabla 3.1: Niveles adecuados de glucosa en la sangre, según [31].

Por lo reportado en [31], un paciente con diabetes llega a niveles de glucemia más elevados que una persona sana y no alcanza el nivel basal hasta pasadas unas cinco horas, mientras que una persona sana recupera el nivel basal en aproximadamente tres horas.

En lo que respecta a la insulina, el nivel de insulina en ayuno se conoce como *insulina basal*. La insulina basal representa alrededor del 50 % del total de insulina diaria y la insulina presente en la sangre horas después de haber ingerido los alimentos representa el 50 % restante.

La concentración de insulina en la sangre que se puede encontrar en una persona sana es aproximadamente según el caso:

- **Insulina basal** de 2-20 $\mu\text{U}/\text{mL}$ (micro-unidades por mililitro).
- **Después de la ingesta de alimentos** de 50-200 $\text{m}\mu\text{U}/\text{mL}$.

Las pruebas de tolerancia a la glucosa son exámenes de laboratorio empleados para verificar la forma en que el cuerpo logra introducir la glucosa de la sangre a las células. El examen generalmente se utiliza para diagnosticar la diabetes, resistencia a la insulina e hipoglucemia reactiva. La prueba más común es la **prueba de tolerancia a la glucosa oral** (PTGO). En la PTGO el paciente debe estar en ayuno durante un periodo de 8-10 horas, después de lo cual primero se realizan las mediciones de las concentraciones iniciales de glucosa en la sangre. Luego, el paciente ingiere de forma oral una solución de 75gr de glucosa. Después de esto, se toman nuevas mediciones de la cantidad de glucosa durante un periodo de dos a tres horas. Cuando el resultado está entre 140 y 200 mg/dL se habla de una alteración de la tolerancia a la glucosa o prediabetes, es decir que existe un mayor riesgo de padecer diabetes. Un nivel de glucosa de 200 mg/dL o superior es un signo de diabetes.

Otro examen similar es la **prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa** (PTGIV), utilizada para medir el índice de sensibilidad a la insulina relacionado con resistencia a la insulina. La PTGIV es una prueba en la que la glucosa se administra de forma intravenosa para comprobar cómo el cuerpo responde liberando insulina en la sangre y a su vez, lo bien que el cuerpo responde a la insulina. A veces, la prueba se modifica administrando glucosa seguida por un fármaco que aumenta

la liberación de insulina o administrando insulina.

El objetivo global del tratamiento es disminuir las concentraciones sanguíneas de glucosa a los límites normales para aliviar los signos, síntomas y prevenir o posponer la aparición de complicaciones. En pacientes con DM-1 se necesitan inyecciones de insulina durante toda la vida, donde el uso del glucómetro es indispensable para que el enfermo vigile los niveles de glucosa en la sangre durante el día. En los diabéticos con DM-2 generalmente el tratamiento, aparte de basarse en una dieta saludable y actividad física, también requieren de medicamentos orales inicialmente, aunque en algún momento lleguen a necesitar insulina.

3.2. Modelos matemáticos en diabetología

Diferentes modelos matemáticos han sido utilizados y desarrollados en la literatura para entender mejor los mecanismos del sistema regulador de glucosa-insulina en relación con la diabetes. Estos modelos son descritos matemáticamente en EDO, ecuaciones diferenciales parciales y ecuaciones diferenciales de retardo, un resumen de algunos de estos modelos matemáticos se presenta en [33].

De nuestro interés es estudiar dos modelos matemáticos de EDO, conocidos como modelo de Ackerman descrito en [1] y el modelo mínimo de Bergman descrito en [10].

3.2.1. Modelo de Ackerman

La diabetes se diagnostica usualmente por medio de una PTGO. Para dicha prueba, el paciente se presenta en ayunas y recibe una dosis de glucosa, se realizan mediciones durante las siguientes tres a cinco horas para determinar la concentración de glucosa en la sangre de la persona. Dichas mediciones sirven para el diagnóstico de diabetes. Sin embargo, en los años sesenta una seria dificultad que tenía que ver con este método de diagnóstico era la falta de criterio universalmente aceptada para la interpretación de los resultados de la PTGO, por lo que los doctores Ackerman de la Universidad de Minnesota y Roseveary McGuckin de la clínica Mayo, descubrieron un criterio bastante confiable para interpretar los resultados de una PTGO. Su descubrimiento surgió de un modelo muy sencillo que desarrollaron para el sistema regulatorio de la glucosa en la sangre. El modelo conocido actualmente como *modelo de Ackerman* es un modelo sencillo y requiere solamente un número limitado de muestras de sangre durante una PTGO. La atención se centra en dos concentraciones la de glucosa en la sangre y la de la insulina.

Planteamiento del modelo

Se crea un sistema de EDO el cual se derivan de la interacción entre la glucosa $G(t)$ y la insulina $I(t)$ en la sangre.

El modelo básico se describe con las siguientes ecuaciones

$$\begin{aligned}\frac{dG}{dt} &= F_1(G(t), I(t)), \\ \frac{dI}{dt} &= F_2(G(t), I(t)),\end{aligned}\tag{3.1}$$

donde F_1 y F_2 son funciones, de $G(t)$ y de $I(t)$ en el instante t .

Ahora bien, supóngase que al llegar el paciente en ayunas al hospital, la glucosa y la insulina han alcanzado sus valores óptimos G_b e I_b , estos valores se conocen como valores basales de la glucosa y la insulina, ya que son las concentraciones estables después de haber estado en ayuno durante varias horas como se puede ver en [9]. Esto implica que $F_1(G_b, I_b) = 0$ y que $F_2(G_b, I_b) = 0$. Dado que interesan las desviaciones de los valores de $G(t)$ y de $I(t)$ respecto de los valores óptimos, se hace la siguiente sustitución

$$g(t) = G(t) - G_b,\tag{3.2}$$

$$i(t) = I(t) - I_b,\tag{3.3}$$

donde $g(t)$ es la desviación de la concentración de glucosa respecto al nivel basal G_b , así como $i(t)$ es desviación de la concentración de insulina respecto al nivel basal I_b . Entonces

$$\begin{aligned}\frac{dg}{dt} &= F_1(G_b + g, I_b + i), \\ \frac{di}{dt} &= F_2(G_b + g, I_b + i).\end{aligned}$$

Ahora, mediante un desarrollo de Taylor en el punto (G_b, I_b) de F_1 y F_2 :

$$F_1(G_b + g, I_b + i) = F_1(G_b, I_b) + \frac{\partial F_1(G_b, I_b)}{\partial G}g + \frac{\partial F_1(G_b, I_b)}{\partial I}i + e_1,$$

$$F_2(G_b + g, I_b + i) = F_2(G_b, I_b) + \frac{\partial F_2(G_b, I_b)}{\partial G}g + \frac{\partial F_2(G_b, I_b)}{\partial I}i + e_2,$$

Por lo tanto, suponiendo que $I(t)$ y $G(t)$ no difieren mucho de I_b y G_b y omitiendo los términos e_1 y e_2 se tiene que

$$\frac{dg}{dt} = \frac{\partial F_1(G_b, I_b)}{\partial G}g + \frac{\partial F_1(G_b, I_b)}{\partial I}i,\tag{3.4}$$

$$\frac{di}{dt} = \frac{\partial F_2(G_b, I_b)}{\partial G}g + \frac{\partial F_2(G_b, I_b)}{\partial I}i.\tag{3.5}$$

Por el momento no es posible determinar los valores exactos de las derivadas parciales de las funciones F_1 y F_2

$$\frac{\partial F_1(G_b, I_b)}{\partial G}, \frac{\partial F_1(G_b, I_b)}{\partial I}, \frac{\partial F_2(G_b, I_b)}{\partial G} \text{ y } \frac{\partial F_2(G_b, I_b)}{\partial I},$$

pero sí es posible determinar sus signos. Un aumento de la glucosa en la sangre por encima de su nivel de equilibrio, estimula la captación de glucosa por los tejidos y almacenamiento de los excesos de esta en forma de glucógeno en el hígado, mientras que un aumento en insulina facilita la captación de glucosa en los tejidos y el hígado, en consecuencia:

$$\frac{\partial F_1(G_b, I_b)}{\partial G} = -m_1 \quad \text{y} \quad \frac{\partial F_1(G_b, I_b)}{\partial I} = -m_2.$$

Por otro lado, un aumento en la concentración de insulina en el torrente sanguíneo permite a la glucosa pasar más fácilmente a través de las membranas de las células en el tejido muscular, lo que resulta en una mayor absorción de glucosa desde el torrente sanguíneo, mientras que un aumento de la glucosa en sangre, dan como resultado la liberación de insulina

$$\frac{\partial F_2(G_b, I_b)}{\partial G} = m_4 \quad \text{y} \quad \frac{\partial F_2(G_b, I_b)}{\partial I} = -m_3,$$

donde m_1 , m_2 , m_3 y m_4 son constantes positivas. Así pues, las ecuaciones (3.4) y (3.5) pueden escribirse en la siguiente forma

$$\frac{dg}{dt} = -m_1g - m_2i \quad (3.6)$$

$$\frac{di}{dt} = -m_3i + m_4g. \quad (3.7)$$

Al sustituir las ecuaciones (3.2) y (3.3) en (3.6) y (3.7) obtenemos el modelo lineal de Ackerman

$$\begin{cases} G'(t) &= -m_1(G(t) - G_b) - m_2(I(t) - I_b), & G(t_0) = G_0, \\ I'(t) &= m_4(G(t) - G_b) - m_3(I(t) - I_b), & I(t_0) = I_0, \end{cases} \quad (3.8)$$

donde $G(t)$ representa la desviación respecto al nivel basal de la concentración de glucosa en la sangre, $I(t)$ representa la desviación de la concentración de insulina respecto a sus niveles basales. Este modelo ha sido empleado para describir con precisión el sistema regulador de la glucosa en la sangre durante una prueba de tolerancia a la glucosa y con esto poder distinguir entre individuos sanos, casos leves de diabetes y diabetes. Al ser un modelo sencillo requiere solamente un número limitado de muestras de sangre durante una PTGO. Este modelo también ha sido extendido a un sistema de tres EDO que incluyen las concentraciones de glucosa, glucagón e insulina como se puede ver en [49]. En nuestro caso, este modelo es útil para la solución numérica pues tiene la ventaja de poder compararse con la solución exacta, lo cual no ocurre con otro modelo no lineal que presentamos más adelante.

El modelo de Ackerman es un sistema de EDO lineales, con coeficientes constantes y puede ser solucionado de forma analítica usando los métodos presentados en la Sección 1.3.2. Con el fin de complementar lo presentado se realiza la solución del modelo de Ackerman usando el método de valores y vectores propios.

Solución del Modelo de Ackerman por valores y vectores propios

Para resolver analíticamente el modelo (3.8), se utiliza las ecuaciones (3.6) y (3.7), seguidas de la sustitución $G(t) = G_b + g(t)$, e $I(t) = I_b + i(t)$.

El sistema de EDO puede ser escrito en forma matricial como sigue

$$\begin{bmatrix} g(t) \\ i(t) \end{bmatrix}' = \begin{bmatrix} -m_1 & -m_2 \\ m_4 & -m_3 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} g(t) \\ i(t) \end{bmatrix}.$$

El polinomio característico para este sistema lineal está dado por

$$|A - \lambda I| = \begin{vmatrix} -m_1 - \lambda & -m_2 \\ m_4 & -m_3 - \lambda \end{vmatrix} = \lambda^2 + (m_1 + m_3)\lambda + m_1m_3 + m_2m_4 = 0. \quad (3.9)$$

Reescribiendo la ecuación (3.9) con

$$\alpha = \frac{(m_1 + m_3)}{2} \quad (3.10)$$

y

$$\omega_0^2 = m_1m_3 + m_2m_4, \quad (3.11)$$

se obtiene la siguiente expresión

$$\lambda^2 + 2\alpha\lambda + \omega_0^2 = 0.$$

De la fórmula cuadrática encontramos que $\lambda = -\alpha \pm \sqrt{\alpha^2 - \omega_0^2}$.

La solución del modelo depende de los signos de $\alpha^2 - \omega_0^2$, esto genera tres casos de solución pertenecientes al sistema masa-resorte, como puede ser complementado en [63]. La Figura (3.4) ilustra cada uno de los sistemas que se describen a seguir.

- Cuando $\alpha^2 - \omega_0^2 < 0$, la solución tiene un decaimiento exponencial con el componente oscilatorio. Esto se conoce como **sistema subamortiguado**.
- Cuando $\alpha^2 - \omega_0^2 > 0$, la solución representa un decaimiento exponencial o crecimiento. Esto se conoce como **sistema sobreamortiguado**.
- Cuando $\alpha^2 - \omega_0^2 = 0$, la solución se acerca rápidamente a la posición máxima y luego cae suavemente al estado de equilibrio. Esto se conoce como **sistema críticamente amortiguado**.

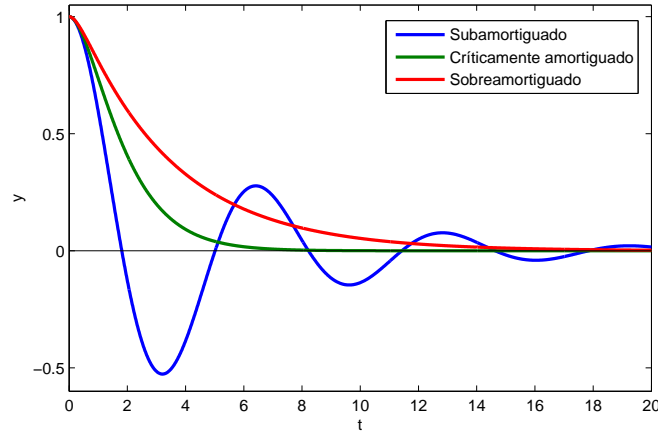


Figura 3.4: Curvas solución de los sistemas subamortiguado, sobreamortiguado y críticamente amortiguado.

La solución para $G(t)$ e $I(t)$ para los dos primeros casos se muestra a continuación.

■ Solución del caso subamortiguado

Según Ackerman el modelo para la interacción de la glucosa y la insulina es similar al caso de oscilaciones subamortiguadas debido a la naturaleza de la concentración de glucosa en el cuerpo, es decir se eleva y cae con el tiempo, ver [1] y [30].

En este caso $\alpha^2 - \omega_0^2 < 0$, por lo que $\lambda = -\alpha \pm j\sqrt{\omega_0^2 - \alpha^2}$ tiene raíces complejas, donde j es un múltiplo real de la unidad imaginaria.

Sea $\omega^2 = \omega_0^2 - \alpha^2$, entonces de las ecuaciones (3.10) y (3.11) se tiene que

$$\omega = \frac{1}{2}\sqrt{4(m_1m_3 + m_2m_4) - (m_1 + m_3)^2}.$$

Por otra parte, los valores propios correspondientes son $\lambda_1 = -\alpha + j\omega$ y $\lambda_2 = -\alpha - j\omega$.

Ahora para $\lambda_1 = -\alpha + j\omega$ se debe resolver el siguiente sistema

$$\begin{aligned} (-m_1 + \alpha - j\omega)\mathbf{v}_1 - m_2\mathbf{v}_2 &= 0 \\ m_4\mathbf{v}_1 + (-m_3 + \alpha - j\omega)\mathbf{v}_2 &= 0. \end{aligned}$$

Puesto que $\mathbf{v}_2 = \frac{(-m_1 + \alpha - j\omega)}{m_2}\mathbf{v}_1$, la elección para $\mathbf{v}_1 = 1$ da el siguiente vector propio

$$\mathbf{v} = \begin{bmatrix} 1 \\ \frac{(-m_1 + \alpha - j\omega)}{m_2} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 \\ \frac{-m_1 + \alpha}{m_2} \end{bmatrix} - j \begin{bmatrix} 0 \\ \frac{\omega}{m_2} \end{bmatrix}.$$

Luego se eligen

$$\mathbf{v}_1 = \begin{bmatrix} 1 \\ \frac{-m_1 + \alpha}{m_2} \end{bmatrix} \quad \mathbf{v}_2 = \begin{bmatrix} 0 \\ -\frac{\omega}{m_2} \end{bmatrix},$$

por lo tanto las soluciones vectoriales reales son

$$g(t) = e^{-\alpha t}(\mathbf{v}_1 \cos \omega t - \mathbf{v}_2 \sin \omega t) = e^{-\alpha t} \left(\begin{bmatrix} 1 \\ \frac{-m_1 + \alpha}{m_2} \end{bmatrix} \cos \omega t - \begin{bmatrix} 0 \\ -\frac{\omega}{m_2} \end{bmatrix} \sin \omega t \right),$$

$$i(t) = e^{-\alpha t}(\mathbf{v}_1 \sin \omega t + \mathbf{v}_2 \cos \omega t) = e^{-\alpha t} \left(\begin{bmatrix} 1 \\ \frac{-m_1 + \alpha}{m_2} \end{bmatrix} \sin \omega t + \begin{bmatrix} 0 \\ -\frac{\omega}{m_2} \end{bmatrix} \cos \omega t \right).$$

Luego la solución general es $\mathbf{X}(t) = C_1 g(t) + C_2 i(t)$, es decir

$$\begin{cases} g(t) = e^{-\alpha t} [C_1 \cos \omega t + C_2 \sin \omega t], \\ i(t) = -\frac{e^{-\alpha t}}{m_2} [C_1((\alpha - m_1) \cos \omega t + \omega \sin \omega t) + C_2((\alpha - m_1) \sin \omega t - \omega \cos \omega t)]. \end{cases} \quad (3.12)$$

Si tomamos ahora

$$C_1 = A \cos \omega \delta, \quad C_2 = A \sin \omega \delta, \quad \omega \delta = \cos^{-1} \left(\frac{C_1}{A} \right) \quad \text{y} \quad A = \sqrt{C_1^2 + C_2^2}.$$

Las ecuaciones de (3.12) se las puede reescribir en una forma más simple.

$$\begin{cases} g(t) = Ae^{-\alpha t} \cos(\omega(t - \delta)) \\ i(t) = \frac{Ae^{-\alpha t}}{m_2} [(\alpha - m_1) \cos(\omega(t - \delta)) + \omega \sin(\omega(t - \delta))]. \end{cases}$$

Finalmente al realizar la sustitución $G(t) = G_b + g(t)$ e $I(t) = I_b + i(t)$ se obtiene la solución general del modelo (3.8) para el nivel de glucosa y el nivel de insulina en la sangre.

$$\begin{cases} G(t) = G_b + Ae^{-\alpha t} \cos(\omega t - \delta) \\ I(t) = I_b + \frac{Ae^{-\alpha t}}{m_2} [(\alpha - m_1) \cos(\omega t - \delta) + \omega \sin(\omega t - \delta)]. \end{cases} \quad (3.13)$$

Estas soluciones tienen algunos parámetros desconocidos los cuales pueden ajustarse a datos experimentales. Los parámetros G_b e I_b son las concentraciones basales de glucosa e insulina antes de ingerir una dosis de de glucosa, α mide la capacidad del sistema para volver al estado de equilibrio después de ser perturbado, por lo que se espera que la medición de α debe ser la principal medida para saber si una persona es diabética, ya que las personas con diabetes no deberían ser capaces de volver rápidamente a niveles de equilibrio normales. Sin embargo, en [1] Ackerman y su grupo observaron en un gran número de experimentos que un pequeño error de medición de glucosa conduce a un error muy grande en α , por ello no es confiable cualquier criterio de diagnóstico de diabetes que involucre al parámetro α . Por otro lado, el parámetro ω_0 es decir, la frecuencia natural del sistema, fue relativamente insensible a errores experimentales en las mediciones de la glucosa, es decir puede considerarse como un descriptor básico de diagnóstico de diabetes.

Independientemente de los valores específicos definidos para los parámetros, el comportamiento general de la trayectoria de la glucosa (y también la trayectoria de la insulina) oscila y eventualmente converge hacia la concentración del nivel basal. Esta trayectoria es periódica con un período T dado por

$$T = \frac{2\pi}{\omega_0} = \frac{2\pi}{\sqrt{\omega^2 + \alpha^2}}. \quad (3.14)$$

Un criterio utilizado para diagnosticar la diabetes se basa en el período T , que se incrementa en pacientes diabéticos. En general se acepta que un valor para T superior a 4 horas es un indicador de diabetes, de lo contrario se concluye que es un paciente sano.

$T > 4$	Propenso a padecer diabetes
$T < 4$	Normal

Tabla 3.2: Criterio de Ackerman para diagnosticar la diabetes [1].

■ Solución del caso sobreamortiguado

Este sistema representa un movimiento uniforme y no oscilatorio, por lo que en el sentido biológico describe los niveles normales de glucosa e insulina en un paciente sano.

En este caso $\alpha^2 - \omega_0^2 > 0$, por lo que $\lambda = -\alpha \pm \sqrt{\alpha^2 - \omega_0^2}$ tiene raíces distintas.

Sea $\omega^2 = \alpha^2 - \omega_0^2$, entonces de las ecuaciones (3.10) y (3.11) se tiene que

$$\omega = \frac{1}{2} \sqrt{(m_1 + m_3)^2 - 4(m_1 m_3 + m_2 m_4)}.$$

Por otro lado, los valores propios correspondientes son $\lambda_1 = -\alpha + \omega$ y $\lambda_2 = -\alpha - \omega$.

Ahora para $\lambda_1 = -\alpha + \omega$ se debe resolver

$$\begin{aligned} (-m_1 + \alpha - \omega)\mathbf{v}_1 - m_2\mathbf{v}_2 &= 0 \\ m_4\mathbf{v}_1 + (-m_3 + \alpha - \omega)\mathbf{v}_2 &= 0. \end{aligned}$$

Puesto que $\mathbf{v}_2 = \frac{(-m_1 + \alpha - \omega)}{m_2} \mathbf{v}_1$, la elección para $\mathbf{v}_1 = 1$ da el siguiente vector propio

$$\mathbf{v}_1 = \begin{bmatrix} 1 \\ \frac{-m_1 + \alpha - \omega}{m_2} \end{bmatrix}$$

Para $\lambda_1 = -\alpha - \omega$, el vector propio correspondiente es

$$\mathbf{v}_2 = \begin{bmatrix} 1 \\ \frac{-m_1 + \alpha + \omega}{m_2} \end{bmatrix}.$$

por lo tanto las soluciones vectoriales reales son

$$g(t) = e^{(-\alpha+\omega)t} \begin{bmatrix} 1 \\ \frac{-m_1+\alpha-\omega}{m_2} \end{bmatrix}, \quad i(t) = e^{(-\alpha-\omega)t} \begin{bmatrix} 1 \\ \frac{-m_1+\alpha+\omega}{m_2} \end{bmatrix}.$$

Luego la solución general es $\mathbf{X}(t) = C_1g(t) + C_2i(t)$, es decir

$$\begin{cases} g(t) = e^{-\alpha t} [C_1e^{\omega t} + C_2e^{\omega t}], \\ i(t) = \frac{e^{-\alpha t}}{m_2} [C_1(\alpha - m_1 - \omega)e^{\omega t} + C_2(\alpha - m_1 + \omega)e^{-\omega t}]. \end{cases}$$

Finalmente al realizar la sustitución $G(t) = G_b + g(t)$ e $I(t) = I_b + i(t)$ se obtiene la solución general del modelo (3.8) para el nivel de glucosa y el nivel de insulina en la sangre.

$$\begin{cases} G(t) = G_b + e^{-\alpha t} [C_1e^{\omega t} + C_2e^{-\omega t}], \\ I(t) = I_b + \frac{e^{-\alpha t}}{m_2} [C_1(\alpha - m_1 - \omega)e^{\omega t} + C_2(\alpha - m_1 + \omega)e^{-\omega t}]. \end{cases} \quad (3.15)$$

En el caso del sistema críticamente amortiguado no se resuelve analíticamente, ya que al estar trabajando con datos reales se obtiene los parámetros m_1 , m_2 , m_3 y m_4 , del modelo (3.8) que son valores numéricos los cuales no pueden ser cero. Las condiciones iniciales se toman de las referencias [18] y [42] para poder hacer comparaciones como se muestra en la Sección 5.2.

3.2.2. Modelo mínimo de Bergman

El modelo mínimo, fue propuesto en 1979 por Richard Bergman et al. en [10] y es uno de los modelos matemáticos más utilizado para la interpretación de las concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina debido a su simplicidad, se lo utiliza como herramienta de investigación clínica para comprender los efectos compuestos de la secreción de insulina y la sensibilidad a la insulina.

Este modelo se ha utilizado principalmente para interpretar la PTGIV, el método utilizado es proporcionar una dosis de glucosa a un paciente de manera intravenosa, donde los niveles de glucosa e insulina se registran. Esta dosis de glucosa eleva, inmediatamente los niveles de concentración de glucosa en el plasma, forzando a que las células β del páncreas secreten insulina.

Matemáticamente es un modelo compuesto por un sistema de tres ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales que se dividen en dos partes. La primera consta de dos EDO y describe la concentración plasmática de glucosa en el tiempo que dura la concentración plasmática de insulina. La segunda consiste en una ecuación única y describe la evolución temporal de la concentración plasmática de insulina.

$$\begin{cases} G'(t) = -m_1(G(t) - G_b) - X(t)G(t), & G(t_0) = G_0, \\ X'(t) = -m_2X(t) + m_3[I(t) - I_b], & X(t_0) = 0, \\ I'(t) = m_4[G(t) - m_5]t - m_6(I(t) - I_b), & I(t_0) = I_0. \end{cases} \quad (3.16)$$

Donde las variables que cambian respecto al tiempo son:

- $G(t)$ indica la capacidad de la glucosa de disminuir del torrente sanguíneo por sí misma, con independencia de la acción de la insulina.
- $I(t)$ es la concentración de insulina en plasma [$\mu U/ml$] en el tiempo t [min].
- $X(t)$ es el efecto de la insulina sobre la desaparición o disminución de la glucosa [min^{-1}].
- G_b nivel de glucosa basal [mg/dl].
- I_b nivel de insulina basal [$\mu U/ml$].
- m_1 es el valor máximo inicial de la curva de interacción glucosa-insulina [mg/dl].
- m_2 es la tasa de disminución de glucosa en tejido por unidad de insulina [min^{-1}].
- m_3 es la tasa de incremento de glucosa después de la acción de la insulina.
- m_4 es la tasa de decaimiento de primer orden de la insulina en la sangre.
- m_5 es la tasa de liberación de insulina de las células β después de la inyección de glucosa con la concentración de glucosa por encima del valor umbral.
- m_6 es el valor umbral de glucosa por encima del cual las β células liberan insulina.

Cuando el nivel de glucosa se eleva, el páncreas reacciona mediante la liberación de más insulina a una cierta velocidad. Para explicar esto matemáticamente Bergman utiliza una función $Pancreas(t) = [G(t) - m_5] t$, la cual es un término que tiene el valor de $G(t) - m_5$ cuando $G(t) > m_5$ y 0 cuando $G(t) \leq m_5$. Así que m_5 es el límite que indica cuando el páncreas debe producir más insulina y cuando debe detenerse. La multiplicación por t la describe Gaetano en [20], expresando como una aproximación inicial la hipótesis de que la tasa de secreción pancreática es proporcional no sólo a la hiperglucemia alcanzada, sino también al tiempo transcurrido desde el estímulo de la glucosa hasta el comienzo de esta secreción. Multiplicar por t de esta forma introduce la necesidad de establecer un origen de tiempo, vinculando este modelo para el procedimiento experimental de la PTGIV.

La sensibilidad a la insulina puede ser determinada por medio del modelo mínimo, el cual proporciona el índice de sensibilidad a la insulina S_I y se define como la relación entre los parámetros m_3 y m_2 del modelo (3.16) como sigue

$$S_I = \frac{m_3}{m_2}, \quad (3.17)$$

y representa la capacidad de la insulina para disminuir la glucosa del torrente sanguíneo. El rango normal del índice de sensibilidad a la insulina reportado en [54] es de $2.1e-4$ a $18.2e-4$ [$\mu U/min$].

3.2.3. Otros modelos

Aunque en este trabajo nos centramos en la solución numérica de los modelos de Ackerman y del modelo mínimo, actualmente se trabajan otros modelos matemáticos más avanzados con relación a la enfermedad de la diabetes y que podrían ser trabajos futuros como continuación a esta investigación.

Algunos modelos matemáticos que aparecen en la literatura en relación con la diabetes y el sistema regulador glucosa-insulina, son descritos en EDO, ecuaciones diferenciales parciales en [33] y ecuaciones diferenciales con retardo como se describe en [26].

Al igual que Bergman, Van Herpe et al. en [59] desarrollaron el modelo mínimo para el caso de los pacientes críticos en la unidad de cuidados intensivos (ICU-MM). Este modelo formó la base de un enfoque utilizando una red bayesiana dinámica como se muestra en [22] y se presenta como el siguiente sistema de EDO

$$\begin{cases} G'(t) &= (P_1 - X(t))G(t) - P_1G_b + \frac{F_G(t)}{V_G}, \\ X'(t) &= P_2X(t) + P_3 [I_1(t) - Ib], \\ I_1'(t) &= \alpha \max(0, I_2(t)) - n [I_1(t) - Ib] + \frac{F_I(t)}{V_I}, \\ I_2'(t) &= \beta\gamma(G(t) - h) - nI_2(t), \end{cases} \quad (3.18)$$

donde los coeficientes y términos son detallados en [59].

Un modelo descrito a través de ecuaciones diferenciales de retardo fue propuesto por Toli et al. en [57]. El propósito del modelo es proporcionar un posible mecanismo para el origen de las oscilaciones lentas en la secreción de insulina, las cuales podrían originarse a partir de una bifurcación de Hopf en el mecanismo de retroalimentación de insulina.

Capítulo 4

Métodos de estimación de parámetros

El problema de estimación de parámetros en modelos descritos por sistemas de EDO ha llamado la atención de numerosos matemáticos desde los años sesenta, dado que este problema tiene lugar en varios campos de la ciencia, como en el estudio de la dinámica de poblaciones de Swartz y Bremermann en [62], farmacología de Bjornsson et al. [11], dinámica de enfermedades virales e infecciosas como el SIDA de Perelson et al. [61], el sarampión de Whitaker y Farrington en [60] y en enfermedades crónicas como la diabetes de Bergman y Cobelli en [40] y [42]. Dado que los modelos de diabetes que se estudian en este trabajo relacionan parámetros que deben ajustarse a datos experimentales, se presenta a continuación un estudio inicial de optimización por mínimos cuadrados y algunos métodos de estimación de parámetros, que con el uso de herramientas computacionales como Matlab generan buenas aproximaciones. La teoría presentada en este capítulo, ha sido seguida de [7, 28, 34] y [45].

Planteamiento del problema de mínimos cuadrados

Dados un conjunto de m datos (t_i, y_i) , se desea encontrar el vector de parámetros $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n)^T$ que realice el mejor ajuste a la función modelo

$$\mathbf{f}(t, \mathbf{x}) = x_1\phi_1(t) + x_2\phi_2(t) + \dots + x_n\phi_n(t), \quad (4.1)$$

donde $\phi_i : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ son funciones dadas.

Sea $\mathbf{r}(\mathbf{x}) = (r_1(\mathbf{x}), r_2(\mathbf{x}), \dots, r_m(\mathbf{x}))^T$ el vector que describe el error de ajuste entre los datos y la función modelo, tal que $r_i(\mathbf{x}) = y_i - \mathbf{f}(t_i, \mathbf{x})$, entonces el interés principal es calcular el valor de los parámetros x_i de tal forma que el error de ajuste se mínimo. Para lograr esto se considera la función objetivo $\mathbf{F}(\mathbf{x})$ como la suma de los cuadrados de $\mathbf{r}(\mathbf{x})$, por medio de la norma euclidiana

como sigue

$$\mathbf{F}(\mathbf{x}) = \|\mathbf{r}(\mathbf{x})\|_2^2 = \sum_{i=1}^m (y_i - \mathbf{f}(t_i, \mathbf{x}))^2. \quad (4.2)$$

Determinar el vector \mathbf{x} que minimiza esta función objetivo es equivalente a la minimización del error de ajuste, obteniendo así el mejor vector de parámetros posible. Por lo tanto se debe determinar

$$\min_{\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n} \mathbf{F}(\mathbf{x}) = \min_{\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n} \|\mathbf{r}(\mathbf{x})\|_2^2, \quad (4.3)$$

de donde se atribuye el nombre de problema de mínimos cuadrados.

El problema de mínimos cuadrados se clasifica en lineales y no-lineales, dependiendo de si la función modelo $\mathbf{f}(t, \mathbf{x})$ es lineal o no-lineal en los parámetros x_1, x_2, \dots, x_n . Por ejemplo, cuando

$$\mathbf{f}(t, \mathbf{x}) = x_1 + x_2 t + \dots + x_n t^{n-1}, \quad (4.4)$$

es un modelo lineal. Por otro lado si se tiene que

$$\mathbf{f}(t, \mathbf{x}) = x_1 e^{x_2 t} + \dots + x_{n-1} e^{x_n t}, \quad (4.5)$$

es un modelo no-lineal.

En las siguientes dos secciones se presenta una introducción a la solución del problema de mínimos cuadrados lineales y no-lineales, respectivamente.

4.1. Mínimos cuadrados lineales

Para el problema de mínimos cuadrados lineales, se considera la función modelo (4.1) lineal, como en el ejemplo (4.4). En este caso cada una de las componentes del error de ajuste son de la forma

$$r_i = y_i - (x_1 \phi_1(t_i) + x_2 \phi_2(t_i) + \dots + x_n \phi_n(t_i)).$$

De donde, se tiene la siguiente relación matricial

$$\begin{bmatrix} r_1 \\ r_2 \\ \vdots \\ r_m \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \vdots \\ y_m \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} \phi_1(t_1) & \phi_2(t_1) & \dots & \phi_n(t_1) \\ \phi_1(t_2) & \phi_2(t_2) & \dots & \phi_n(t_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \phi_1(t_m) & \phi_2(t_m) & \dots & \phi_n(t_m) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_n \end{bmatrix},$$

la cual puede ser abreviada respectivamente por

$$\mathbf{r} = \mathbf{y} - \mathbf{A}\mathbf{x}, \quad (4.6)$$

donde la matriz $\mathbf{A} \in \mathbb{R}^{m \times n}$, $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$ es el vector de parámetros a estimar y $\mathbf{y} \in \mathbb{R}^m$ es el conjunto de datos en la componente y . Se resalta que si $\|\mathbf{r}(\mathbf{x})\|_2 \approx 0$, se tiene que

$$\mathbf{Ax} \approx \mathbf{y}. \quad (4.7)$$

De esta forma, la función objetivo $\mathbf{F}(\mathbf{x})$ que deseamos minimizar se expresa de forma vectorial por

$$\mathbf{F}(\mathbf{x}) = \|\mathbf{y} - \mathbf{Ax}\|_2^2. \quad (4.8)$$

Dado que $\mathbf{y}^T \mathbf{Ax} = (\mathbf{y}^T \mathbf{Ax})^T$ se sigue que $\mathbf{x}^T \mathbf{A}^T \mathbf{y} = \mathbf{y}^T \mathbf{Ax}$, de donde para minimizar la norma euclidiana tenemos

$$\begin{aligned} \|\mathbf{y} - \mathbf{Ax}\|_2^2 &= (\mathbf{y} - \mathbf{Ax})^T (\mathbf{y} - \mathbf{Ax}) \\ &= (\mathbf{y}^T - \mathbf{x}^T \mathbf{A}^T) (\mathbf{y} - \mathbf{Ax}) \\ &= \mathbf{y}^T \mathbf{y} - \mathbf{y}^T \mathbf{Ax} - \mathbf{x}^T \mathbf{A}^T \mathbf{y} + \mathbf{x}^T \mathbf{A}^T \mathbf{Ax}. \end{aligned}$$

Por lo tanto

$$\mathbf{F}(\mathbf{x}) = \mathbf{y}^T \mathbf{y} - 2\mathbf{x}^T \mathbf{A}^T \mathbf{y} + \mathbf{x}^T \mathbf{A}^T \mathbf{Ax}. \quad (4.9)$$

De aquí, para minimizar (4.9) se calculan las derivadas parciales con respecto a las componentes de \mathbf{x} y se iguala a cero. Es decir

$$\frac{\partial}{\partial \mathbf{x}} \mathbf{F}(\mathbf{x}) = -2\mathbf{A}^T \mathbf{y} + 2\mathbf{A}^T \mathbf{Ax} = 0.$$

Obteniéndose el sistema lineal $n \times n$

$$\mathbf{A}^T \mathbf{Ax} = \mathbf{A}^T \mathbf{y}, \quad (4.10)$$

el cual se conoce como *ecuaciones normales*.

Una de las aplicaciones más frecuentes de mínimos cuadrados lineales es la aproximación de los coeficientes del mejor polinomio de un cierto grado que se ajusta a los datos dados. Siendo así, se presenta en este sentido un ejemplo.

Ejemplo 4.1. *Encontrar el mejor ajuste de los parámetros del polinomio cuadrático*

$$y(t) = p_1 t^2 + p_2 t + p_3,$$

con la siguiente tabla de datos

t	1	2	3	4	5
y	1	5	8	17	26

Para determinar un buen ajuste a los datos, es necesario encontrar p_1 , p_2 y p_3 tal que $y(t_i)$ sea lo más cercano posible a los datos. Para esto formamos el sistema lineal $\mathbf{A}\mathbf{p} = \mathbf{y}$ como en (4.7)

$$\begin{bmatrix} 1^2 & 1 & 1 \\ 2^2 & 2 & 1 \\ 3^2 & 3 & 1 \\ 4^2 & 4 & 1 \\ 5^2 & 5 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} p_1 \\ p_2 \\ p_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 \\ 5 \\ 8 \\ 17 \\ 26 \end{bmatrix}.$$

Notamos que este sistema tiene más ecuaciones que incógnitas y se soluciona por medio de las ecuaciones normales (4.10), pues $\mathbf{A}^T\mathbf{A}$ es una matriz cuadrada e incluso, simétrica¹. En nuestro caso la solución de este sistema se obtuvo usando Matlab² con la siguiente instrucción

```
>>p = A'*A\A'*y;
```

Así, los parámetros encontrados son $p_1 = 1.1429$, $p_2 = -0.6571$, y $p_3 = 0.8$. En la Figura 4.1a se muestra la curva del polinomio cuadrático con los parámetros calculados, en la cual se observa que el ajuste de los datos obtenido con este polinomio es bueno.

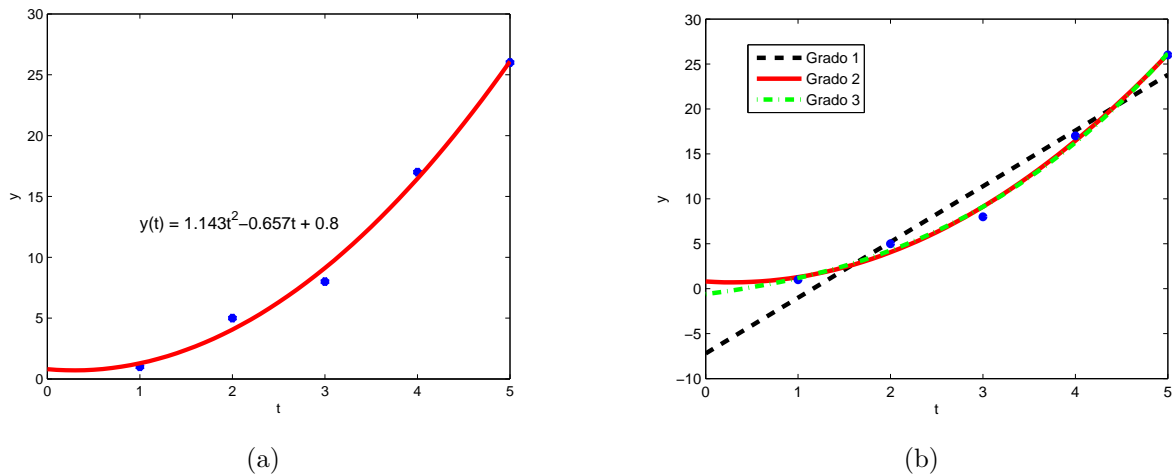


Figura 4.1: Ajuste de datos con polinomios de diferentes grados.

En este sentido, en este trabajo se realizó una implementación para ajustar los coeficientes de polinomios de hasta tercer grado cuando se dispone de un conjunto de datos. En la Figura 4.1b se muestran los ajustes con los polinomios lineal, cuadrático y cúbico. La implementación de la función

¹ Sistemas lineales con más ecuaciones que incógnitas también se resuelven usando la factorización QR, ver [55].

² En Matlab \mathbf{A}' es la transpuesta de \mathbf{A} , el operador Backslash de $x = \mathbf{A}\backslash b$ es la solución del sistema $\mathbf{A}x = b$, si \mathbf{A} es una matriz cuadrada la solución se hace por medio de la factorización LU.

MCpolinomios se incluye en el Apéndice A.3.

Dado que en el caso de la modelación matemática de la diabetes el modelo de Ackerman (3.8) tiene parámetros m_1, m_2, m_3 y m_4 y el modelo mínimo de Bergman (3.16) tiene parámetros m_1, m_2, m_3, m_4, m_5 y m_6 que deben ajustarse con datos experimentales presentados en las tablas 5.5, A.1 y A.2, por lo tanto es importante estudiar con que métodos de optimización se puede ajustar estos parámetros. En la siguiente sección se presenta una introducción para los métodos de mínimos cuadrados no lineales, que se podrán aplicar en este tema de nuestro interés.

4.2. Mínimos cuadrados no lineales

Un problema de mínimos cuadrados es no-lineal cuando la función modelo (4.1) es no-lineal en los parámetros x_1, x_2, \dots, x_n y por lo tanto hay que utilizar métodos de estimación no-lineal. En esta sección se introducen los métodos de optimización de Newton, Gauss-Newton y el algoritmo de Levenberg-Marquardt para aplicarlos en la aproximación del problema de mínimos cuadrados cuando la función objetivo es no-lineal.

4.2.1. Método de optimización de Newton

Uno de los métodos utilizados para resolver problemas de optimización es el método de optimización de Newton, sin embargo este método se caracteriza por tener una estructura costosa, al tener que resolver la matriz hessiana en cada iteración. El método de Newton se deriva de la expansión de la serie Taylor de una función vectorial $\mathbf{f}(\mathbf{x})$ en un punto \mathbf{x}_k , despreciando los términos de orden tres y superiores como se presenta a seguir

$$\mathbf{f}(\mathbf{x}) \approx \mathbf{f}(\mathbf{x}_k) + ((\mathbf{x} - \mathbf{x}_k)^T \nabla) \mathbf{f}(\mathbf{x}_k) + \frac{1}{2} ((\mathbf{x} - \mathbf{x}_k)^T \nabla)^2 \mathbf{f}(\mathbf{x}_k). \quad (4.11)$$

Para minimizar derivamos $\mathbf{f}(\mathbf{x})$ e igualamos a cero de donde se obtiene

$$0 = \nabla \mathbf{f}(\mathbf{x}) = \nabla \mathbf{f}(\mathbf{x}_k) + (\mathbf{x} - \mathbf{x}_k) \nabla^2 \mathbf{f}(\mathbf{x}_k).$$

De aquí despejando \mathbf{x} se obtiene

$$\mathbf{x} = \mathbf{x}_k - (\nabla^2 \mathbf{f}(\mathbf{x}_k))^{-1} \nabla \mathbf{f}(\mathbf{x}_k).$$

Para lo cual su forma iterativa a partir de una aproximación inicial x_0 es

$$\mathbf{x}_{k+1} = \mathbf{x}_k - (\nabla^2 \mathbf{f}(\mathbf{x}_k))^{-1} \nabla \mathbf{f}(\mathbf{x}_k), \quad k = 1, 2, \dots$$

Por lo tanto aplicando esta iteración a la función objetivo $\mathbf{F}(\mathbf{x})$ se obtiene³

$$\mathbf{x}_{k+1} = \mathbf{x}_k - (\nabla^2 \mathbf{F}(\mathbf{x}_k))^{-1} \nabla \mathbf{F}(\mathbf{x}_k). \quad (4.12)$$

³ En los reales, al solucionar con el método de Newton $f'(x) = 0$ se tiene $x_{k+1} = x_k - \frac{f'(x_k)}{f''(x_k)}$. Lo cual es equivalente con (4.12).

Cuando calculamos el gradiente de $F(\mathbf{x})$ es necesario encontrar el gradiente del vector residuo $\mathbf{r}(\mathbf{x})$ en (4.6), lo cual se relaciona con la matriz jacobiana $\mathbf{J}_r(\mathbf{x})$ como sigue

$$\mathbf{J}_r(\mathbf{x}) = \begin{bmatrix} \frac{\partial r_1(\mathbf{x})}{\partial x_1} & \frac{\partial r_1(\mathbf{x})}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial r_1(\mathbf{x})}{\partial x_n} \\ \frac{\partial r_2(\mathbf{x})}{\partial x_1} & \frac{\partial r_2(\mathbf{x})}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial r_2(\mathbf{x})}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial r_m(\mathbf{x})}{\partial x_1} & \frac{\partial r_m(\mathbf{x})}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial r_m(\mathbf{x})}{\partial x_n} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \nabla r_1(\mathbf{x})^T \\ \nabla r_2(\mathbf{x})^T \\ \vdots \\ \nabla r_m(\mathbf{x})^T \end{bmatrix}.$$

De esta forma tanto el gradiente, como el hessiano de $F(\mathbf{x})$ pueden ser expresados en términos del jacobiano, como se presenta a continuación:

- Dado que

$$\begin{aligned} [\nabla F(\mathbf{x})]_j &= \sum_{i=1}^m r_i(\mathbf{x}) \frac{\partial r_i(\mathbf{x})}{\partial x_j} = \begin{bmatrix} r_1(\mathbf{x}) \frac{\partial r_1(\mathbf{x})}{\partial x_1} + r_2(\mathbf{x}) \frac{\partial r_2(\mathbf{x})}{\partial x_1} + \cdots + r_m(\mathbf{x}) \frac{\partial r_m(\mathbf{x})}{\partial x_1} \\ r_1(\mathbf{x}) \frac{\partial r_1(\mathbf{x})}{\partial x_2} + r_2(\mathbf{x}) \frac{\partial r_2(\mathbf{x})}{\partial x_2} + \cdots + r_m(\mathbf{x}) \frac{\partial r_m(\mathbf{x})}{\partial x_2} \\ \vdots \\ r_1(\mathbf{x}) \frac{\partial r_1(\mathbf{x})}{\partial x_n} + r_2(\mathbf{x}) \frac{\partial r_2(\mathbf{x})}{\partial x_n} + \cdots + r_m(\mathbf{x}) \frac{\partial r_m(\mathbf{x})}{\partial x_n} \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} r_1(\mathbf{x}) \begin{pmatrix} \frac{\partial r_1(\mathbf{x})}{\partial x_1} \\ \frac{\partial r_1(\mathbf{x})}{\partial x_2} \\ \vdots \\ \frac{\partial r_1(\mathbf{x})}{\partial x_n} \end{pmatrix} + r_2(\mathbf{x}) \begin{pmatrix} \frac{\partial r_2(\mathbf{x})}{\partial x_1} \\ \frac{\partial r_2(\mathbf{x})}{\partial x_2} \\ \vdots \\ \frac{\partial r_2(\mathbf{x})}{\partial x_n} \end{pmatrix} + \cdots + r_m(\mathbf{x}) \begin{pmatrix} \frac{\partial r_m(\mathbf{x})}{\partial x_1} \\ \frac{\partial r_m(\mathbf{x})}{\partial x_2} \\ \vdots \\ \frac{\partial r_m(\mathbf{x})}{\partial x_n} \end{pmatrix} \end{bmatrix} \\ &= [r_1 \nabla r_1(\mathbf{x}) + r_2 \nabla r_2(\mathbf{x}) + \cdots + r_m \nabla r_m(\mathbf{x})] \\ &= \begin{bmatrix} \nabla r_1(\mathbf{x}) & \nabla r_2(\mathbf{x}) & \cdots & \nabla r_m(\mathbf{x}) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} r_1(\mathbf{x}) \\ r_2(\mathbf{x}) \\ \vdots \\ r_m(\mathbf{x}) \end{bmatrix}, \end{aligned}$$

se deduce que el gradiente es el vector

$$\nabla F(\mathbf{x}) = \sum_{i=1}^m r_i(\mathbf{x}) \nabla r_i(\mathbf{x}) = \mathbf{J}_r(\mathbf{x})^T \mathbf{r}(\mathbf{x}). \quad (4.13)$$

- De igual manera el hessiano de $F(\mathbf{x})$ puede ser expresado en términos del jacobiano, de la siguiente manera

$$\begin{aligned} \nabla^2 F(\mathbf{x}) &= \sum_{i=1}^m \nabla r_i(\mathbf{x}) \nabla r_i(\mathbf{x})^T + \sum_{i=1}^m r_i(\mathbf{x}) \nabla^2 r_i(\mathbf{x}) \\ &= \mathbf{J}_r(\mathbf{x})^T \mathbf{J}_r(\mathbf{x}) + \mathbf{S}(\mathbf{x}), \end{aligned} \quad (4.14)$$

donde $\mathbf{S}(\mathbf{x}) = \sum_{i=1}^m r_i(\mathbf{x}) \nabla^2 r_i(\mathbf{x})$.

Al sustituir las ecuaciones (4.13) y (4.14) en la iteración (4.12) se concluye la iteración de optimización de Newton para una aproximación inicial \mathbf{x}_0

$$\mathbf{x}_{k+1} = \mathbf{x}_k - \left(\mathbf{J}_r(\mathbf{x}_k)^T \mathbf{J}_r(\mathbf{x}_k) + \mathbf{S}(\mathbf{x}_k) \right)^{-1} \mathbf{J}_r(\mathbf{x}_k)^T \mathbf{r}(\mathbf{x}_k).$$

El cual puede ser expresado al resolver un sistema lineal, para evitar el calculo de la matriz inversa, de la siguiente forma

$$\begin{cases} \left(\mathbf{J}_r(\mathbf{x}_k)^T \mathbf{J}_r(\mathbf{x}_k) + \mathbf{S}(\mathbf{x}_k) \right) \mathbf{p}_k^N = -\mathbf{J}_r(\mathbf{x}_k)^T \mathbf{r}(\mathbf{x}_k), \\ \mathbf{x}_{k+1} = \mathbf{x}_k + \mathbf{p}_k^N. \end{cases} \quad (4.15)$$

Intentando evitar el calculo analítico del hessiano en (4.15) surge el método de Gauss-Newton y el algoritmo Levenberg-Marquardt, los cuales utilizan aproximaciones del hessiano para resolver el problema y de paso facilitan la solución del sistema de ecuaciones.

4.2.2. Método de Gauss-Newton

Desde finales del siglo XVII y principios del siglo XIX, la única forma en que se podía aproximar la solución de ecuaciones no lineales, y por consiguiente, de problemas de estimación de parámetros, fue a través del método de Newton.

En 1801, Carl F. Gauss (1777-1855) desarrolló un método de mínimo de cuadrados, con el propósito de ajustar los datos observados de trayectorias elípticas de planetas y otros objetos astronómicos. Gauss observó que los cálculos para el método de Newton se simplifican si para cada $i = 1, 2, \dots, m$, $r_i = y_i - \mathbf{f}(t_i, \mathbf{x})$ son pequeños, lo que le permitió desarrollar el así llamado método de Gauss-Newton para problemas de mínimo de cuadrados no lineal [7, 28] y [34].

Para deducir el método se aproxima el modelo no-lineal $\mathbf{f}(\mathbf{x})$ por su desarrollo en serie de Taylor de primer orden alrededor de \mathbf{x}_k como sigue

$$\begin{aligned} \mathbf{f}(\mathbf{x}) &\approx \mathbf{f}(\mathbf{x}_k) + (\mathbf{x} - \mathbf{x}_k)^T \nabla \mathbf{f}(\mathbf{x}_k) \\ &= \mathbf{f}(\mathbf{x}_k) + (\mathbf{x} - \mathbf{x}_k)^T \mathbf{J}_f(\mathbf{x}_k), \end{aligned} \quad (4.16)$$

donde \mathbf{J}_f es el jacobiano de $\mathbf{f}(\mathbf{x})$. Al comparar (4.16) con la aproximación (4.11) que se usó en la deducción del método de optimización de Newton, observamos que se omite el término que produce el hessiano. Es así como el método de Gauss-Newton resulta al tomar $\mathbf{S}(\mathbf{x}) = 0$ en el método (4.15). Por lo tanto, la iteración del método de Gauss-Newton a partir de una aproximación inicial \mathbf{x}_0 es

$$\begin{cases} \left(\mathbf{J}_r(\mathbf{x}_k)^T \mathbf{J}_r(\mathbf{x}_k) \right) \mathbf{p}_k^{GN} = -\mathbf{J}_r(\mathbf{x}_k)^T \mathbf{r}(\mathbf{x}_k), \\ \mathbf{x}_{k+1} = \mathbf{x}_k + \mathbf{p}_k^{GN}. \end{cases} \quad (4.17)$$

El algoritmo que representa el método de Gauss-Newton, el cual se implementó en Matlab en la función `Gauss_Newton.m` es el siguiente

Algoritmo 1: Gauss-Newton

Entrada. Vector de parámetros iniciales \mathbf{x}_0 , $N =$ número de pasos

Salida. Vector de parámetros \mathbf{x}

1. **Para** $k = 1 : N$ **hacer**
2. Crear el vector residuo $\mathbf{r}_k = \mathbf{y} - \mathbf{f}(t, \mathbf{x})$
3. Crear la matriz jacobiana \mathbf{J}_k a partir de \mathbf{r}_k
4. Resolver el sistema para \mathbf{p}_k^{GN}

$$(\mathbf{J}_r(\mathbf{x}_k)^T \mathbf{J}_r(\mathbf{x}_k)) \mathbf{p}_k^{GN} = -\mathbf{J}_r(\mathbf{x}_k)^T \mathbf{r}(\mathbf{x}_k)$$

5. Hacer $\mathbf{x}_{k+1} = \mathbf{x}_k + \mathbf{p}_k^{GN}$ hasta que se logre la convergencia

6. **fin para**
-

Ejemplo 4.2. Para el conjunto de datos dado de la población de Estados Unidos (en millones) según el año

Año	1815	1825	1835	1845	1855	1865	1875	1885
Población	8.3	11.0	14.7	19.7	26.7	35.2	44.4	55.9

Determinar los parámetros x_1 y x_2 , con el Algoritmo 1 de Gauss-Newton con parámetros iniciales $x_{10} = 6$ y $x_{20} = 0.3$, para el modelo de población dado por la función $f(t, \mathbf{x}) = x_1 e^{x_2 t}$.

Por razones de conveniencia, los años serán etiquetados de uno en uno, así por ejemplo el año 1 es 1815.

El vector residuo $r_i = y_i - x_1 e^{x_2 t_i}$ es

$$\mathbf{r}(\mathbf{x}) = \begin{pmatrix} 8.3 - x_1 e^{x_2} \\ 11 - x_1 e^{2x_2} \\ 14.7 - x_1 e^{3x_2} \\ 19.7 - x_1 e^{4x_2} \\ 26.7 - x_1 e^{5x_2} \\ 35.2 - x_1 e^{6x_2} \\ 44.4 - x_1 e^{7x_2} \\ 55.9 - x_1 e^{8x_2} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0.200847 \\ 0.0672872 \\ -0.0576187 \\ -0.220702 \\ -0.190134 \\ -1.09788 \\ -4.59702 \\ -10.2391 \end{pmatrix}.$$

Luego dado que $\frac{\partial \mathbf{r}}{\partial x_1} = -e^{x_2 t}$ y $\frac{\partial \mathbf{r}}{\partial x_2} = -x_1 t e^{x_2 t}$, encontramos el jacobiano partiendo de los valores iniciales dados.

$$\mathbf{J}(\mathbf{x}) = \begin{pmatrix} -e^{x_2} & -x_1 e^{x_2} \\ -e^{2x_2} & -2x_1 e^{2x_2} \\ -e^{3x_2} & -3x_1 e^{3x_2} \\ -e^{4x_2} & -4x_1 e^{4x_2} \\ -e^{5x_2} & -5x_1 e^{5x_2} \\ -e^{6x_2} & -6x_1 e^{6x_2} \\ -e^{7x_2} & -7x_1 e^{7x_2} \\ -e^{8x_2} & -8x_1 e^{8x_2} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -1.34986 & -8.09915 \\ -1.82212 & -21.8654 \\ -2.4596 & -44.2729 \\ -3.32012 & -79.6828 \\ -4.48169 & -134.4506 \\ -6.04965 & -217.787 \\ -8.16617 & -342.979 \\ -11.0232 & -529.112 \end{pmatrix}.$$

Ahora mediante el algoritmo de Gauss-Newton encontramos el vector \mathbf{p}_k .

En la primera iteración se obtuvo $\mathbf{p}_1 = (0.923529, -0.0368979)$, con la cual las aproximaciones de x_1 y x_2 ahora pueden ser actualizadas a $x_{1_1} = 6.92353$ y $x_{2_1} = 0.26310$.

Luego de 3 iteraciones se obtuvo $x_{1_3} = 7.000092$ y $x_{2_3} = 0.262077$. La Figura 4.2 muestra la comparación de los datos dados con el modelo de población $f(t, \mathbf{x}) = x_1 e^{x_2 t}$, para cada año.

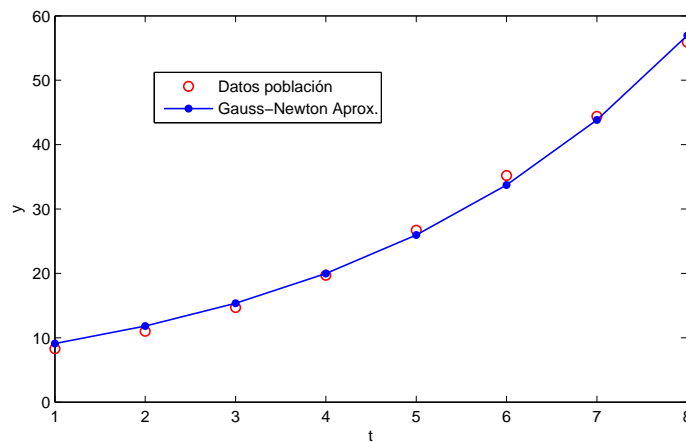


Figura 4.2: Ajuste de parámetros para el modelo de población con el método de Gauss-Newton.

La Tabla (4.1), muestra como la norma de residuo disminuye con el aumento de las iteraciones, donde para alcanzar por ejemplo una tolerancia de 10^{-8} se necesitan 9 iteraciones.

i	1	2	3	9
$\ \mathbf{r}\ _2$	9.242655e-01	7.807764e-02	1.506823e-03	2.075949e-09

Tabla 4.1: Norma del residuo por iteración con Gauss-Newton.

Al omitir el hessiano la aproximación disminuye, por lo que queriendo mejorar esta aproximación surge el método de Levenberg-Marquardt, el cual aproxima el hessiano de forma que sea eficiente computacionalmente.

4.2.3. Método de Levenberg-Marquardt

Levenberg en 1944 y Marquardt en 1963, de manera independiente obtuvieron una aproximación del hessiano de $\mathbf{F}(\mathbf{x})$. Para calcular el hessiano en (4.14) ellos aprovecharon la información del jacobiano $\mathbf{J}(\mathbf{x})$, que se utiliza para obtener, $\mathbf{J}(\mathbf{x})^T \mathbf{J}(\mathbf{x})$ y aproximaron la segunda parte $\mathbf{S}(\mathbf{x})$, mediante una perturbación de la matriz identidad, de la siguiente manera

$$\nabla^2 \mathbf{F}(\mathbf{x}) \approx \mathbf{J}^T(x_k) \mathbf{J}(x_k) + \mu_k \mathbf{I},$$

donde μ_k es un escalar positivo e \mathbf{I} es la matriz identidad de orden n . Más información disponible en [34, 35] y [46].

En este método el término $\mu_k \mathbf{I}$ intenta compensar la insuficiencia de la información de la segunda derivada contenida en $\mathbf{J}(\mathbf{x})^T \mathbf{J}(\mathbf{x})$, cuando se hace la aproximación al hessiano. Es así, como el método iterativo para un valor inicial \mathbf{x}_0 está dado por

$$\begin{cases} (\mathbf{J}_r(x_k)^T \mathbf{J}_r(x_k) + \mu_k \mathbf{I}) \mathbf{p}_k^{LM} = -\mathbf{J}_r(x_k)^T \mathbf{r}(x_k), \\ \mathbf{x}_{k+1} = \mathbf{x}_k + \mathbf{p}_k^{LM}. \end{cases} \quad (4.18)$$

El algoritmo que representa el método de Levenberg-Marquardt, el cual se implementó en Matlab en la función `Levenberg-Marquardt.m` es el siguiente

Algoritmo 2: Levenberg-Marquardt

Entrada. Vector de parámetros iniciales \mathbf{x}_0 , μ , N = número de pasos

Salida. Vector de parámetros \mathbf{x}

1. **Para** $k = 1 : N$ **hacer**
2. Crear el vector residuo $\mathbf{r}_k = \mathbf{y} - \mathbf{f}(t, \mathbf{x})$
3. Crear la matriz jacobiana \mathbf{J}_k a partir de \mathbf{r}_k
4. Resolver el sistema para \mathbf{p}_k^{LM}

$$(\mathbf{J}_r(x_k)^T \mathbf{J}_r(x_k) + \mu_k \mathbf{I}) \mathbf{p}_k^{LM} = -\mathbf{J}_r(x_k)^T \mathbf{r}(x_k)$$

5. Hacer $\mathbf{x}_{k+1} = \mathbf{x}_k + \mathbf{p}_k^{LM}$ hasta que se logre la convergencia
 6. **fin para**
-

Ejemplo 4.3. Aproximar los parámetros del modelo de población del Ejemplo 4.2, usando 3 iteraciones del Algoritmo 2 de Levenberg-Marquardt con $\mu_k = 0, 0.001, 0.1$ y 0.5 .

En la Tabla 4.2 se muestran los resultados de los parámetros x_1 y x_2 para los diferentes valores de μ_k . Cuando $\mu_k = 0$ se puede comprobar que se obtiene los mismos valores del método de Gauss-Newton del Ejemplo 4.2 y cuando $\mu_k = 0.1$ se obtienen mejores resultados, sin embargo escoger el parámetro μ_k de forma óptima necesita de un estudio más profundo, como se puede ver en [19, 27] y [46].

μ_k	x_1	x_2	error
0	7.000092	0.262077	1.506823e-03
0.001	7.000093	0.262077	1.499962e-03
0.1	7.000120	0.262077	7.432898e-04
0.5	7.000027	0.262079	3.621103e-03

Tabla 4.2: Parámetros aproximados con el método de Levenberg-Marquardt.

Hasta este momento se ha estimado parámetros para funciones lineales y no-lineales, sin embargo nuestro interés es poder estimar parámetros asociados a EDO, lo cual también involucra la solución numérica de estas ecuaciones. En el siguiente ejemplo se describe como aproximar los parámetros de una EDO usando un esquema de optimización.

Ejemplo 4.4. Realice una iteración del método de Gauss-Newton, para estimar los parámetros del problema de Cauchy

$$\begin{cases} y'(t) = x_1 x_2 e^{x_2 t} \\ y(0) = 6, \end{cases} \quad (4.19)$$

que mejor se ajuste, a la tabla de datos en el Ejemplo 4.2, partiendo de $x_{1_0} = 6$ y $x_{2_0} = 0.3$.

Se usa la solución de este ejemplo para mostrar los pasos que se realizan en la función implementada `Estimacion_EDO.m` para este ejemplo en Matlab, que usa la función `RK44_parametros.m` para aproximar la EDO, la función `Jacobiano.m` calculado por diferencias finitas y la función `Gauss_Newton.m` para calcular los parámetros, estas funciones se encuentran en el Apéndice A.3.

El esquema de trabajo en Matlab se puede describir como sigue:

1. Se elige el método numérico que se implementó de Runge-Kutta de cuarta orden para solucionar la ODE, esta función llama a su vez a la EDO correspondiente.

```
function [y] = RK4_parametros(a, b, n, y0, param)
```

2. Con los parámetros iniciales que nos da el problema se resuelve la ODE para esos valores particulares y se obtiene el vector solución y . A partir del vector solución y se desea aproximar la matriz jacobiana, por medio de diferencias finitas de la siguiente forma

$$\left[\frac{\partial y}{\partial x_1}, \frac{\partial y}{\partial x_2} \right] \approx \left[\frac{y(t_i, x_1+h, x_2) - y(t_i, x_1, x_2)}{h}, \frac{y(t_i, x_1, x_2+h) - y(t_i, x_1, x_2)}{h} \right],$$

donde h es un valor pequeño, en este caso se usó $h = 1.0e - 4$ y se obtuvo la matriz jacobiana

$$\mathbf{J} = \begin{bmatrix} 0.3499 & 0.8221 & 1.4596 & 2.3201 & 3.4817 & 5.0497 & 7.1662 & 10.0232 \\ 8.0997 & 21.8679 & 44.2799 & 79.6995 & 134.4854 & 217.8544 & 343.1018 & 529.3279 \end{bmatrix}^T.$$

3. Se calcula el vector residuo $\mathbf{r} = \mathbf{Y}(1:m) - \mathbf{vq}$, entre los datos y la solución aproximada de y , dado por

$$\mathbf{r} = [0.2008 \quad 0.0673 \quad -0.0576 \quad -0.2207 \quad -0.1902 \quad -1.0980 \quad -4.5971 \quad -10.2392]^T.$$

4. Ahora se utiliza el algoritmo de Gauss-Newton para calcular los parámetros con $\mathbf{p} = \mathbf{J}' * \mathbf{J} / \mathbf{J}' * \mathbf{r}$, obteniendo

$$\mathbf{p} = (2.293708, -0.06204).$$

Finalmente se actualizan los parámetros, con $\mathbf{x} = \mathbf{x} + \mathbf{p}$, donde se obtiene $x_{1_1} = 8.293708$ y $x_{2_1} = 0.237952$, la Figura 4.3 muestra el ajuste de parámetros para la solución de la EDO (4.19).

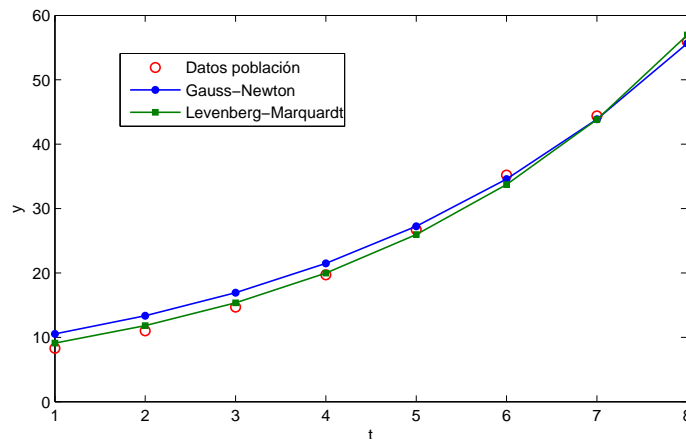


Figura 4.3: Comparación con los métodos de Gauss-Newton y Levenberg-Marquardt.

El Ejemplo 4.2 es la solución exacta de la EDO (4.19), por lo que al comparar los parámetros obtenidos con los del ejemplo se nota que la precisión de los resultados disminuyó, lo cual puede atribuirse a la aproximación del jacobiano usada. Al aplicar la función de Levenberg-Marquardt de Matlab para esta EDO, se obtuvo $x_1 = 7.000153$ y $x_2 = 0.262076$, obteniendo una mejor

aproximación como puede observarse en la Figura 4.3. Esto se debe a que dicha implementación ya se encuentra optimizada en Matlab, mientras que las realizadas en este trabajo son iniciales. Para poder ajustar los parámetros de los modelos de diabetes se utilizan funciones de optimización de Matlab las cuales se describen a continuación.

4.3. Algunas funciones de MATLAB

Al resolver numéricamente los problemas de optimización en Matlab, es posible elegir entre varios solucionadores dependiendo del tipo de función objetivo y el tipo de restricción. La Tabla 4.3 enumera algunas de las opciones disponibles.

Función	Uso
<code>lsqnonlin</code>	Resuelve problemas de mínimos cuadrados no lineales (ajuste de datos no lineal). Esta función está basada en el algoritmo de Levenberg Marquardt y por lo general es más eficiente que las demás funciones.
<code>fminsearch</code>	Busca el mínimo de una función multivariable no restringida usando el método Nelder Mead.
<code>lsqcurvefit</code>	Resuelve problemas de ajuste de curva no lineal (ajuste de datos) en sentido de mínimos cuadrados.
<code>fmincon</code>	Encuentra el mínimo de la función multivariable no lineal restringida.

Tabla 4.3: Funciones de optimización de MATLAB disponibles en [37].

Para la estimación de parámetros en EDO y la solución numérica de estas, se utiliza la función `lsqnonlin` descrita en la Tabla 4.3, a su vez esta función llama a un solver numérico como `ode45` el cual resuelve numéricamente las EDO, en nuestro caso en lugar de usar `ode45` usaremos el método numérico de Runge-Kutta de cuarta orden implementado en este trabajo. En [36] se encuentra la descripción de algunas de estas opciones disponibles. En el Capítulo 5 se muestra como se optimiza los parámetros para un modelo lineal de EDO y los códigos en Matlab se muestran en el Apéndice A.3.

Capítulo 5

Resultados numéricos

En este capítulo se realizan diferentes soluciones numéricas con el fin de verificar las propiedades teóricas de los métodos numéricos presentados en el Capítulo 2, se compara la aproximación de cada método al aplicarlos a diferentes problemas de EDO, de los cuales se conoce la solución exacta. Además, se usan principalmente los métodos de RK44 (2.59) y ABM4 (2.77) para solucionar numéricamente y estimar los parámetros de los modelos de Ackerman (3.8) y modelo mínimo de Bergman (3.16) el cual no posee solución analítica.

5.1. Validación numérica

Se han implementado en Matlab los métodos de paso único como son el método de Euler (2.2), RK22 (2.44), RK33 (2.50) y RK44 (2.59), así como los métodos de paso múltiple de AB4 (2.75) y predictor-corrector ABM4 (2.77) y ABM5 (2.78). Para verificar las implementaciones realizadas se han elegido los Problemas 5.1-5.3, donde se verifica propiedades como la convergencia, el tiempo computacional y el comportamiento de la solución numérica para una ecuación y sistemas de EDO.

5.1.1. Convergencia

Una de las propiedades más importantes de los métodos numéricos para aproximar soluciones de EDO es la *convergencia*. En las pruebas numéricas se estimará el error global de discretización, el cual en el caso escalar es denotado por $|e_i| = |y(t_i) - y_i|$, que es igual a la diferencia entre la solución exacta y la solución aproximada. En el caso vectorial el error global está definido por $\|\mathbf{e}_i\|_\infty = \|y(t_i) - y_i\|_\infty$, donde se considera la norma infinito presentada en el Apéndice (A.1). El orden de convergencia p es calculado por medio de la expresión (2.18), presentada en el Capítulo 2. En las pruebas numéricas a seguir se verifica que cuando se elijan tamaños de paso pequeños, el error global disminuye con tasa de reducción según el orden del método.

Se inicia con la convergencia del método de Euler para tres problemas de Cauchy de la forma (1.7), de los cuales uno es real y los otros dos son sistemas en \mathbb{R}^2 , se realizó siguiendo la discretización mostrada en (2.5).

Problema 5.1. *Determinar $y(1)$ para el siguiente problema de Cauchy*

$$\begin{cases} y'(t) &= ty + t^3, \\ y(0) &= 1, \quad t \in [0, 1], \end{cases}$$

el cual tiene por solución exacta $y(t) = 3e^{\frac{t^2}{2}} - t^2 - 2$.

Dado que el valor exacto de $y(1) = 1.946163$, este valor se usa para la comparación de las aproximaciones obtenidas. En la Figura 5.1 se muestra la solución exacta y la solución aproximada del Problema 5.1 aplicando el método de Euler con diferentes tamaños de paso. El error en cada paso se mide por la distancia a lo largo del eje vertical entre la solución exacta y la solución aproximada, donde se observa que al disminuir el tamaño de paso la solución numérica tiene mayor aproximación a la solución exacta.

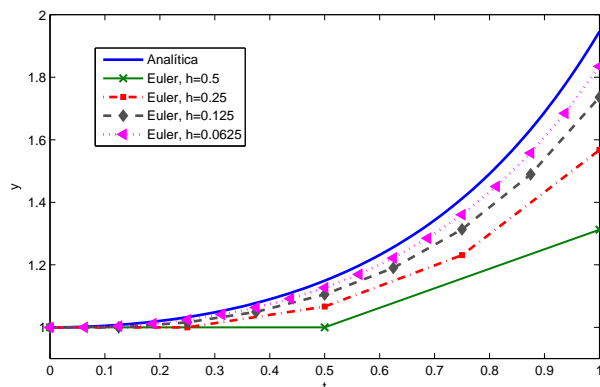


Figura 5.1: Comparación de la solución exacta y el método de Euler, Problema 5.1.

La Tabla 5.1 muestra la solución aproximada utilizando el método de Euler para diferentes tamaños de paso, los errores globales obtenidos y el orden esperado, donde se comprueba que este método es de orden 1. Además en la Tabla 5.1, podemos ver que los errores se reducen en un factor de 2 cuando se reduce el tamaño de paso a la mitad, es decir cuando se duplica el número de pasos. Sin embargo al ser un método de orden 1, tiene una convergencia lenta, esto nos lleva a considerar métodos de orden de convergencia mayor como son los métodos de Runge-Kutta.

Utilizando la misma EDO del Problema 5.1 se verifica la convergencia mediante la aplicación de los métodos de Runge-Kutta de orden 2, 3 y 4. La Tabla 5.2 corresponde a los errores globales y orden esperado para cada método en la solución numérica del problema, para cada uno de los métodos

n	h	$y(1)$	$ e_n $	Orden
2	2^{-1}	1.3125	6.3366e-01	
4	2^{-2}	1.5672	3.7893e-01	0.8510
8	2^{-3}	1.7361	2.1008e-01	0.9191
16	2^{-4}	1.8351	1.1110e-01	0.9577
32	2^{-5}	1.8890	5.7203e-02	0.9783

Tabla 5.1: Convergencia método de Euler, Problema 5.1.

considerados se usa un tamaño de paso inicial de $h = 2^{-1}$ y posteriormente para encontrar una nueva aproximación se reduce este tamaño de paso a la mitad hasta $h = 2^{-5}$.

h	RK22		RK33		RK44	
	$ e_n $	Orden	$ e_n $	Orden	$ e_n $	Orden
2^{-1}	1.2821e-02		8.4217e-04		9.0997e-04	
2^{-2}	4.5618e-03	1.6664	1.2927e-04	2.7037	5.8192e-05	3.9669
2^{-3}	1.4371e-03	1.8214	1.7929e-05	2.8501	3.5960e-06	4.0163
2^{-4}	4.0663e-04	1.9085	2.3613e-06	2.9246	2.2144e-07	4.0214
2^{-5}	1.0831e-04	1.9538	3.0299e-07	2.9622	1.3699e-08	4.0148

Tabla 5.2: Convergencia métodos de Runge-Kutta, Problema 5.1.

Como se puede observar al comparar los resultados de las tablas 5.1 y 5.2 los métodos de Runge-Kutta tienen una convergencia más rápida comparados con el método de Euler. Siendo el método RK44 el más preciso, dado que con el mismo tamaño de paso $h = 2^{-5}$ se llega a un error de 1.3699e-08.

A continuación se analiza la convergencia para un sistema de EDO lineal homogéneo.

Problema 5.2. Determinar $\mathbf{y}(1)$ para el siguiente problema de Cauchy

$$\begin{cases} y_1'(t) = -y_1(t) - y_2(t), \\ y_2'(t) = y_1(t) - y_2(t), \\ y_1(0) = 1, \quad y_2(0) = 2 \quad t \in [0, 1], \end{cases}$$

el cual tiene por solución exacta $y_1(t) = e^{-1}(\cos(t) - 2\sin(t))$ y $y_2(t) = e^{-1}(\sin(t) + 2\cos(t))$, de donde $y_1(1) = -3.9679$ y $y_2(1) = -4.3093$.

La Tabla 5.3 corresponde a los errores y ordenes calculados en la solución del sistema de EDO del Problema 5.2, mediante la aplicación del método de Euler y los métodos de Runge-Kutta. En esta tabla se puede observar que el error está disminuyendo con respecto al tamaño de paso utilizado y además se obtiene el orden esperado para cada método.

h	Euler		RK22		RK33		RK44	
	$\ e_n\ _\infty$	Orden	$\ e_n\ _\infty$	Orden	$\ e_n\ _\infty$	Orden	$\ e_n\ _\infty$	Orden
2^{-1}	5.7965e-01		1.0785e-01		2.5547e-02		2.8820e-03	
2^{-2}	2.2027e-01	1.3959	2.6082e-02	2.0480	2.4744e-03	3.3680	1.6729e-04	4.1067
2^{-3}	9.7925e-02	1.1695	6.2440e-03	2.0625	2.6830e-04	3.2052	9.8569e-06	4.0850
2^{-4}	4.6436e-02	1.0764	1.5171e-03	2.0412	3.1110e-05	3.1084	5.9528e-07	4.0495
2^{-5}	2.2641e-02	1.0363	3.7329e-04	2.0230	3.7412e-06	3.0558	3.6530e-08	4.0264

Tabla 5.3: Convergencia métodos de Runge-Kutta, Problema 5.2.

El error como función del tamaño de paso para los métodos de Euler y Runge-Kutta aplicados al Problema 5.2 se muestran en la Figura 5.2, esta figura es planteada en escala logarítmica en ambos ejes con la función `loglog` de Matlab, con un tamaño de paso $h = 1$ hasta $h = 2^{-16}$. Debido a que el error es proporcional al tamaño de paso, es posible relacionar la pendiente de las rectas obtenidas con el orden de convergencia, entre mayor sea la inclinación mayor es el orden del método. Como se puede notar para el método RK44 no es recomendable usar un tamaño de paso tan pequeño, pues la precisión finita del computador hace que se produzcan errores de redondeo que afectan al análisis de la convergencia del error.

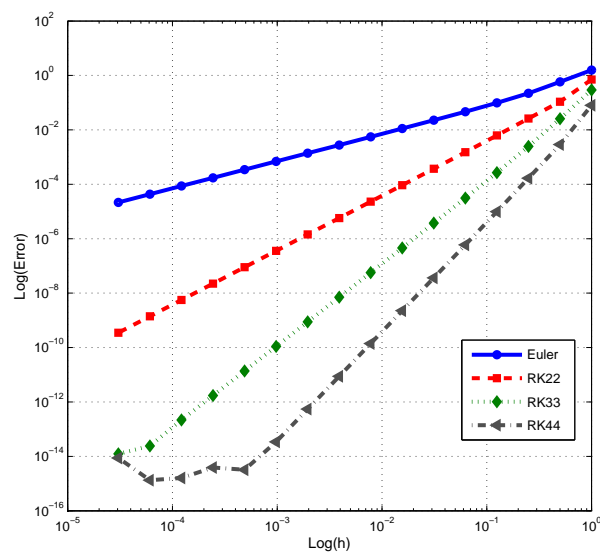


Figura 5.2: Error vs. tamaño de paso h , Problema 5.2.

En la Figura 5.3 se muestra la relación obtenida entre el tiempo computacional y los diferentes errores producidos en la aproximación de $\mathbf{y}(1)$ para el Problema 5.2, iniciando con un tamaño de paso $h = 2^{-1}$ y disminuyendo este valor a la mitad en cada aproximación hasta $h = 2^{-10}$.

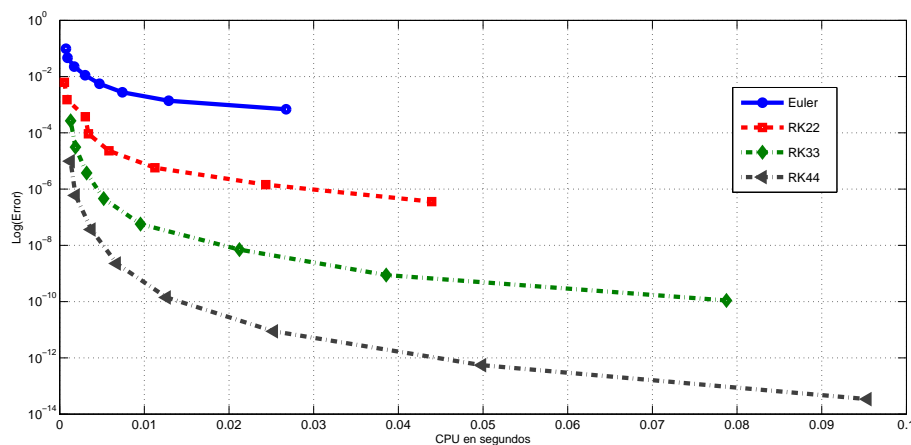


Figura 5.3: Prueba de tiempos, Problema 5.2.

Los errores se muestran en escala logarítmica y se observa que para obtener un error global pequeño se necesita mayor tiempo de cómputo. Además, el método de Euler es el que gasta menor tiempo computacional comparado con métodos de Runge-Kutta, sin embargo este método es de baja precisión dado que el error únicamente llega hasta 10^{-3} , mientras que con el método de RK44 se llega a un error aproximado de 10^{-14} . La diferencia de tiempos de cálculo entre los métodos de Euler y Runge-Kutta se justifica en las evaluaciones de la función \mathbf{f} por cada paso, en el método de Euler es necesario realizar 1 evaluación de la función, mientras que en RK44 se necesita 4 evaluaciones por lo que esto requiere más tiempo de cálculo.

Seguidamente, se analiza la convergencia para un sistema de EDO lineal no homogéneo.

Problema 5.3. Determinar $\mathbf{y}(4)$ para el siguiente problema de Cauchy

$$\begin{cases} y_1'(t) = y_1(t) - y_2(t) - e^t, \\ y_2'(t) = y_1(t) + y_2(t) + 2e^t, \\ y_1(0) = -1, \quad y_2(0) = -1 \quad t \in [0, 4], \end{cases}$$

el cual tiene por solución exacta $y_1(t) = e^t \cos(t) - 2e^t$, $y_2(t) = e^t \sin(t) - e^t$, de donde $y_1(4) = -95.9181$ y $y_2(4) = -144.8840$.

Al igual que en los métodos de paso único se han implementado algunos métodos de paso múltiple, como el método de Adams-Bashforth de cuarto orden (2.75), habitualmente este método se suele

utilizar junto con otras fórmulas para aumentar la precisión de la solución numérica, por lo que se considera los métodos de predictor-corrector de Adams-Bashforth-Moulton de cuarto y quinto orden, presentados en (2.77) y (2.78).

Para verificar la convergencia de los métodos se considera el Problema 5.3, iniciando con un tamaño de paso $h = 2^{-3}$ y reduciendo este valor a la mitad en cada aproximación. La Tabla 5.4 muestra los errores cometidos y orden correspondiente de los métodos. Resulta interesante realizar una comparación con métodos que tengan el mismo orden, como es el caso de AB4, ABM4 y RK44 que como se observa en la Figura 5.4, las tres rectas obtenidas son paralelas. Por otra parte ABM5 ofrece mejores resultados por ser de quinto orden y por esto tiene una pendiente más inclinada en la Figura 5.4 a diferencia de los métodos de cuarta orden. La Figura 5.5 muestra el tiempo

h	AB4		ABM4		ABM5		RK44	
	$\ e_n\ _\infty$	Orden	$\ e_n\ _\infty$	Orden	$\ e_n\ _\infty$	Orden	$\ e_n\ _\infty$	Orden
2^{-3}	6.5337e-02		3.0883e-03		3.1354e-03		3.4668e-03	
2^{-4}	4.9059e-03	3.7353	2.4353e-04	3.6646	1.0932e-04	4.8420	2.2789e-04	3.9272
2^{-5}	3.3439e-04	3.8749	2.1139e-05	3.5261	3.5690e-06	4.9369	1.4596e-05	3.9647
2^{-6}	2.1796e-05	3.9394	1.5170e-06	3.8007	1.1365e-07	4.9728	9.2335e-07	3.9826
2^{-7}	1.3906e-06	3.9702	1.0108e-07	3.9077	3.5821e-09	4.9876	5.8056e-08	3.9914

Tabla 5.4: Convergencia métodos numéricos, Problema 5.3.

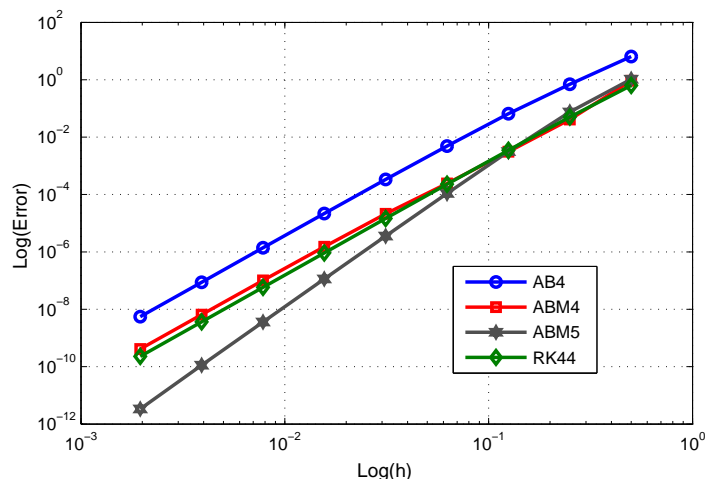


Figura 5.4: Convergencia métodos numéricos, Problema 5.3.

computacional para las implementaciones realizadas para estos métodos numéricos, al comparar los

métodos ABM4 y RK44 se observa que hay una diferencia notable de tiempos, tomando menor tiempo el método predictor-corrector ABM4, esto se debe a que partir de cierta iteración se utiliza las evaluaciones de f de pasos anteriores, por lo que únicamente se realiza una evaluación de la función f en cada iteración.

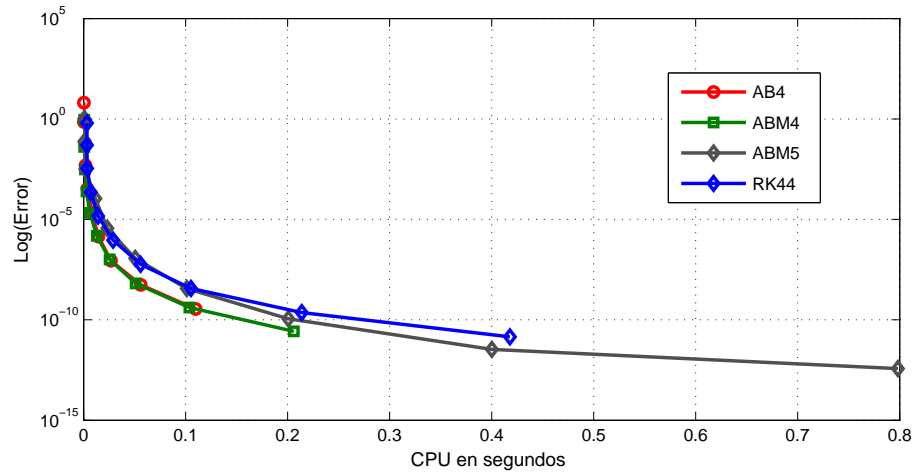


Figura 5.5: Prueba de tiempos, Problema 5.3.

5.1.2. Estabilidad absoluta

Cuanto más pequeño sea el tamaño de paso, mayor es la aproximación obtenida, sin embargo hay que tener en cuenta, que entre menor sea h , mayor es el tiempo computacional y se puede llegar a generar errores de redondeo. Por lo tanto es necesario usar un tamaño de paso dentro de un límite adecuado. Esto nos lleva al concepto de estabilidad, que se refiere al comportamiento de la solución para un cierto h elegido.

Problema 5.4. *Calcular el intervalo de estabilidad para el siguiente problema de Cauchy, utilizando los métodos de Euler y RK44*

$$\begin{cases} y_1'(t) = -4y_1(t) + y_2(t), \\ y_2'(t) = y_1(t) - 4y_2(t), \\ y_1(0) = 1, \quad y_2(0) = 2 \quad t \in [0, 5]. \end{cases}$$

En el caso de sistemas de EDO, el intervalo de estabilidad absoluta está determinado por uno de los valores propios del Problema 5.4

$$\det(A - \lambda I) = \begin{vmatrix} -4 - \lambda & 1 \\ 1 & -4 - \lambda \end{vmatrix} = (\lambda + 3)(\lambda + 5) = 0.$$

Entonces los valores propios son $\lambda_1 = -3$ y $\lambda_2 = -5$, así los intervalos de estabilidad para los métodos de Euler y RK44, utilizando la Tabla (2.6) son

- Euler

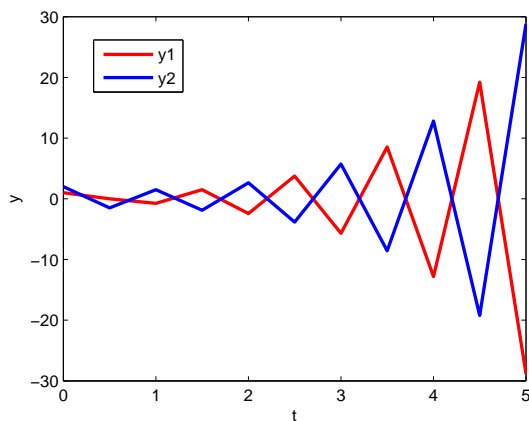
$$\begin{aligned} -2 < \lambda_1 h < 0 &\Rightarrow -2 < -3h < 0 \Rightarrow 0 < h < 0.6667, \\ -2 < \lambda_2 h < 0 &\Rightarrow -2 < -5h < 0 \Rightarrow 0 < h < 0.4. \end{aligned}$$

- RK44

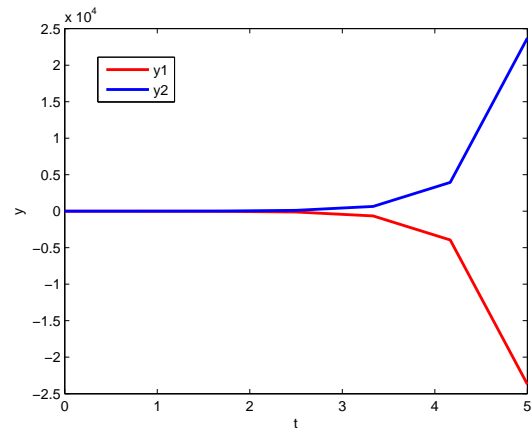
$$\begin{aligned} -2.78 < \lambda_1 h < 0 &\Rightarrow -2.78 < -3h < 0 \Rightarrow 0 < h < 0.9267, \\ -2.78 < \lambda_2 h < 0 &\Rightarrow -2.78 < -5h < 0 \Rightarrow 0 < h < 0.5560. \end{aligned}$$

En las Figuras 5.6a-5.6f, se presenta las soluciones numéricas del sistema al aplicar los métodos de Euler y RK44 respectivamente. Se han utilizado diferentes tamaños de paso, dentro y fuera de los intervalos de estabilidad absoluta para cada método.

Las simulaciones permiten observar que tanto para el método de Euler como para RK44 el valor propio $\lambda_2 = -5$ es el que determina el intervalo de estabilidad absoluta para el Problema 5.4, por ser el intervalo más restrictivo. Se verifica en las figuras 5.6a y 5.6b que al estar el tamaño de paso fuera de la región de estabilidad la solución numérica es inestable. Por otro lado para la Figura 5.6c, como h se encuentra en el límite de la región de estabilidad con el método de Euler aún se tiene perturbaciones pero a una menor escala, lo cual no sucede con el método RK44 en la Figura 5.6d. Finalmente, las figuras 5.6e y 5.6f presentan estabilidad, dado que ambos valores de h están en el interior de la región de estabilidad. Por último, se resalta que efectivamente la región de estabilidad del método de RK44 es menos restrictiva que la del método de Euler.



(a) Euler, $h = 0.5$



(b) RK44, $h = 0.9$

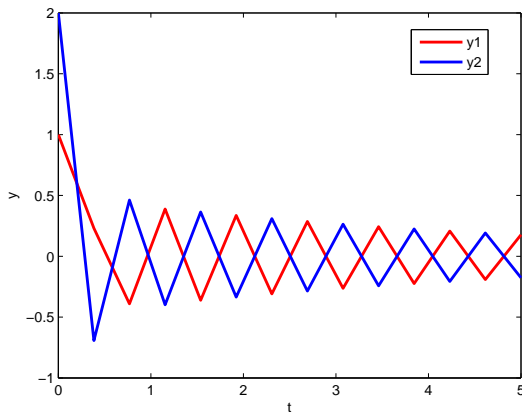
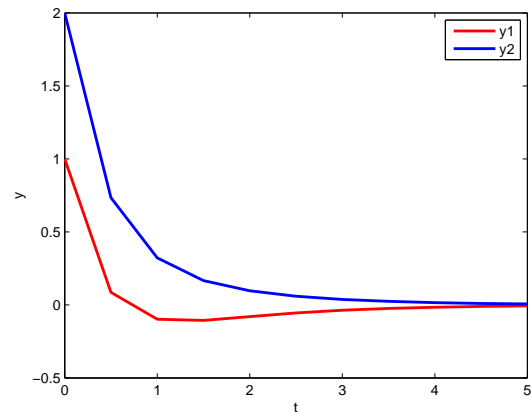
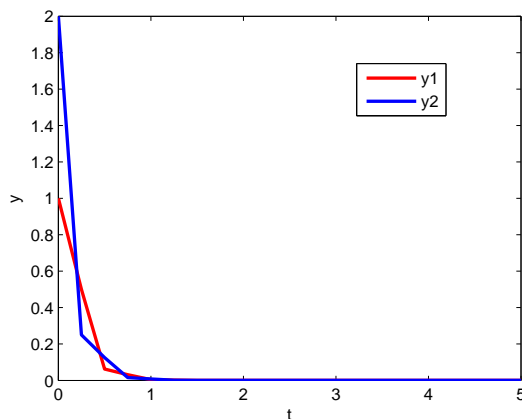
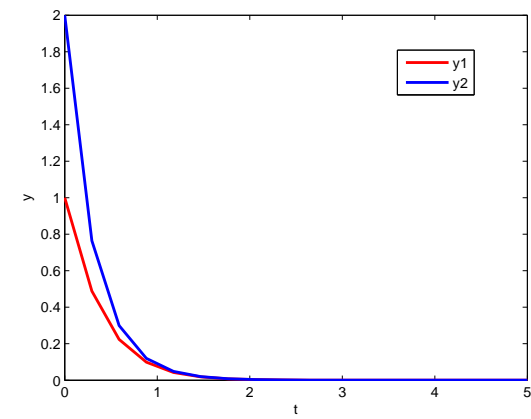
(c) Euler, $h = 0.4$ (d) RK44, $h = 0.5$ (e) Euler, $h = 0.25$ (f) RK44, $h = 0.4$

Figura 5.6: Estabilidad absoluta, método de Euler (izquierda) y RK44 (derecha), Problema 5.4.

5.2. Soluciones numéricas para modelos de diabetes

En esta sección se presentan los resultados numéricos obtenidos mediante algunos métodos numéricos que han sido aplicados a los modelos (3.8) y (3.16).

5.2.1. Datos experimentales

Para el modelo de Ackerman se usa un conjunto de datos de muestras de glucosa e insulina realizadas a un individuo sano tomadas de [40], para modelar únicamente el modelo de la glucosa se utiliza datos tomados de [32]. Los datos para modelar el sistema de glucosa-insulina usando el modelo mínimo de Bergman se extrajeron del estudio de Pilonetto et al. [42] después de encontrar un estudio similar en [41] donde se estima la sensibilidad a la insulina en pacientes con diabetes tipo 2, usando el modelo mínimo. Estos datos fueron elegidos, ya que no se dispone de bases de datos en

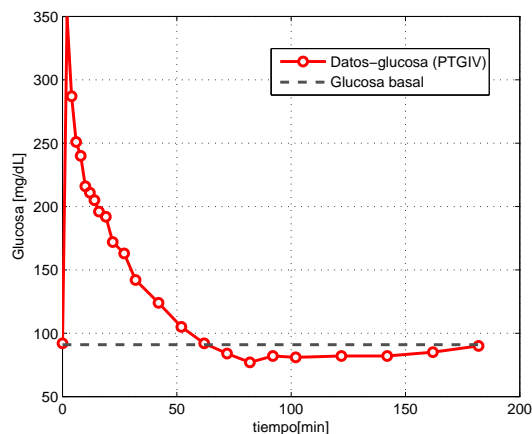
la literatura o son limitados. El proceso de extracción de datos fue realizado por WebPlotDigitizer [48] los datos se presentan en el Apéndice A.2.

5.2.2. Modelo de Ackerman

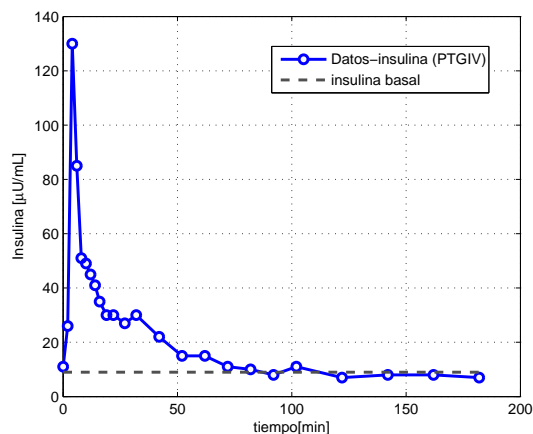
La Tabla 5.5 muestra los datos experimentales para los niveles de glucosa e insulina de un paciente sano durante una prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa. Las figuras 5.7a y 5.7b ilustran gráficamente el comportamiento de estos datos para la glucosa y la insulina respectivamente, donde se observa que después de un periodo de tiempo los niveles de glucosa e insulina llegan nuevamente a su nivel basal a los 60 minutos aproximadamente.

Tiempo (min)	Glucosa (mg/dL)	Insulina ($\mu\text{U/mL}$)
0	92	11
2	350	26
4	287	130
6	251	85
8	240	51
10	216	49
12	211	45
14	205	41
16	196	35
19	192	30
22	172	30
27	163	27
32	142	30
42	124	22
52	105	15
62	92	15
72	84	11
82	77	10
92	82	8
102	81	11
122	82	7
142	82	8
162	85	8
182	90	7

Tabla 5.5: Datos experimentales tomados de [40].



(a) Glucosa.



(b) Insulina.

Figura 5.7: Niveles de glucosa e insulina de un paciente sano. Datos tomados de [40].

Al resolver numéricamente los problemas de optimización, es posible elegir entre varios solucionadores dependiendo del tipo de función objetivo (4.2) que se tenga. En este trabajo para la estimación de parámetros se ha elegido la función `lsqnonlin` del toolbox de Matlab, que utiliza el método de Levenberg-Marquardt descrito en (4.18).

El esquema de estimación de parámetros para los modelos de diabetes se describe como sigue

- El método numérico utilizado para solución de los sistemas de EDO es el método de Runge-Kutta de cuarta orden RK44.

```
[t, y] = RK44_parametros(modelo, Y0, T, h, param)
```

La función que contiene las ecuaciones diferenciales es

```
function dydt = modelo(t, y, param)
    dydt = [- param(1) * (y(1) - 91) - param(2) * (y(2) - 9); ...
            param(4) * (y(1) - 91) - param(3) * (y(2) - 9)];
```

- Se crea la función objetivo que toma los valores de los parámetros, resuelve la EDO y luego calcula la función de costo (como la diferencia entre los datos experimentales y simulados) que necesita ser minimizada.

```
function e = funcion_objetivo(p_var, p_fijo, Yd, Td, datos)
    p = [p_var(1), p_var(2), p_var(3), p_var(4), p_fijo(1), p_fijo(2)];
    [T, Y] = RK44_parametros(@modelo, [388.7 764.2], [0, 182], 1, p);
    vq = interp1(T, Y, Td);
    solucion = vq(:, 1);
    e = Yd-solucion;
```

- Por último se encuentra los mejores parámetros, con la función de optimización `lsqnonlin` que minimizar la función objetivo.

```
[p_est, resnorm] = lsqnonlin(@funcion_objetivo, p_inicial, l_i, l_s, p_fijo, Yd, Td,)
```

Los valores de los parámetros del modelo se muestran en la Tabla 5.6, la función completa de optimización se encuentra en el Apéndice A.3.

Respecto los niveles basales G_b e I_b , existen varias posibilidades a la hora de elegirlos. Las más comunes son tomar los valores iniciales en $t = 0$, o una media entre los valores iniciales y finales siguiendo [40] y [41]. Nosotros hemos optado por esta última para el modelo de Ackerman. Los parámetros basales y las condiciones iniciales se eligieron las mismas que [18] para poder comparar los resultados, donde $G_b = 91.0$, $I_b = 9.0$, $G(0) = 388.73$, $I(0) = 764.24$. En la Tabla 5.6 se muestra los parámetros estimados del modelo de Ackerman y se hace una comparación con los calculados en [18].

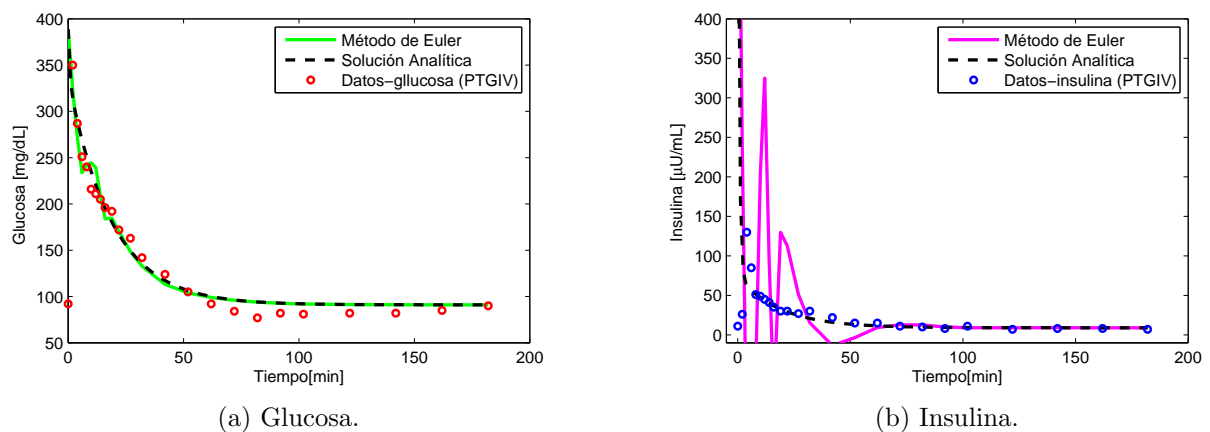
Parámetros	Valores estimados	Valores Ref.[18]	Diferencia %
m_1	2.82467e-02	2.73281e-02	3.25206
m_2	1.22845e-01	6.60192e-02	46.2581
m_3	6.80561e-01	5.64145e-01	20.6358
m_4	1.06077e-01	1.34963e-01	21.4029

Tabla 5.6: Parámetros estimados para el modelo de Ackerman.

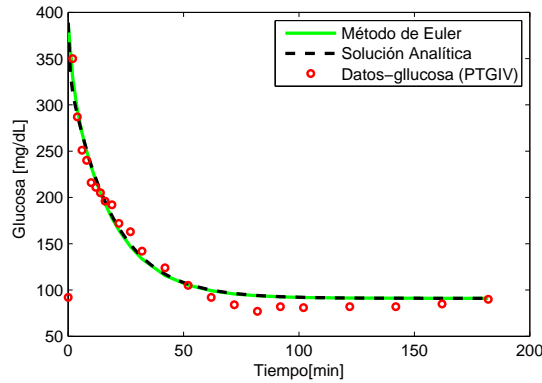
Los resultados obtenidos tienen una diferencia mínima de 10^{-1} , la diferencia puede darse debido a que en nuestro caso no se consideran pesos ponderados para la estimación de parámetros como lo hacen en [18].

Para la solución numérica del modelo (3.8) se usa las implementaciones de los métodos de Euler y RK44, con los parámetros de la columna dos de la Tabla 5.6. Adicional a esto, con los parámetros obtenidos se ha calculado la solución analítica para la glucosa y la insulina mediante las ecuaciones (3.15) planteadas en color negro, que corresponden al sistema sobreamortiguado dado que $\alpha^2 > \omega_0^2$ como se explicó en el Capítulo 3.

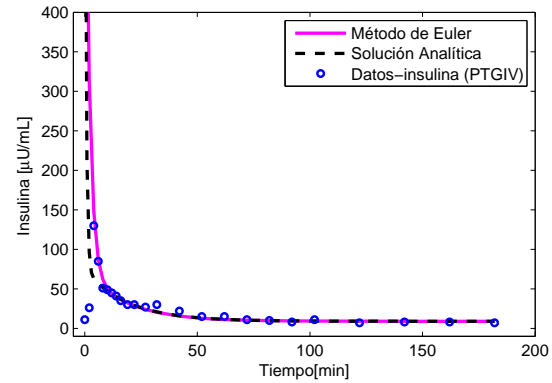
En [18] no se detalla sobre el tamaño de paso que se usó, ya que los sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias se han resuelto mediante el algoritmo `ode45`. En las Figuras 5.8 y 5.9 se muestran las soluciones numéricas de los niveles de glucosa e insulina con método de Euler, el intervalo de estabilidad para este método es calculado de forma similar que el Problema 5.4, donde los valores propios son $\lambda_1 = -5.3182e - 2$ y $\lambda_2 = -1.5957$, siendo el λ_2 el que determina el intervalo de estabilidad absoluta para el método de Euler dado por $(0, 1.2533)$. Para las figuras 5.8a y 5.8b se toma $h = 1.2$ el cual se encuentra casi sobre el límite del intervalo estabilidad para el método de Euler, de donde se observa perturbaciones en la solución mayormente para el comportamiento de la insulina.

Figura 5.8: Solución numérica con el método de Euler, con $h = 1.2$.

Para mejorar las simulaciones anteriores, se toma un tamaño de paso h dentro del intervalo de estabilidad, es decir para $h = 1$ como se muestra en las figuras 5.9a y 5.9b, el método de Euler alcanza la estabilidad con un error de $3.57068e-02$ comparado con la solución exacta.



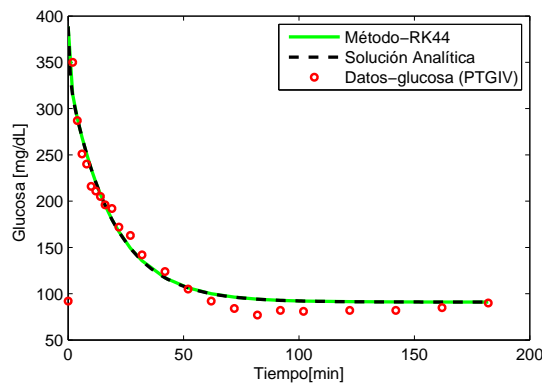
(a) Glucosa.



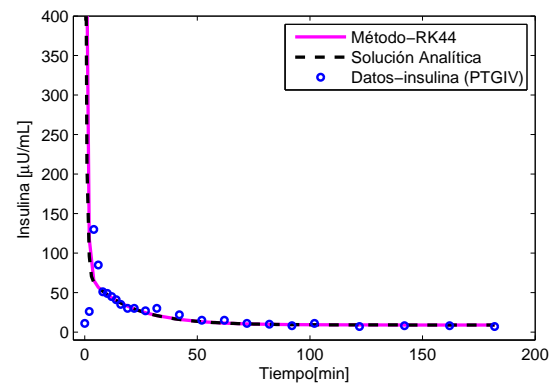
(b) Insulina.

Figura 5.9: Solución numérica con el método de Euler, con $h = 1$.

A diferencia del método de Euler, el intervalo de estabilidad para el método de RK44 es $(0, 1.7421)$, por lo que se encuentra una buena aproximación numérica con $h = 1$, como se ve en las figuras 5.10a y 5.10b, con un error de $5.08431e-06$ comparado con la solución exacta.



(a) Glucosa.



(b) Insulina.

Figura 5.10: Solución numérica con el método RK44, con $h = 1$.

Teniendo en cuenta que el modelo de Ackerman fue pionero en el estudio de este proceso biológico y que este modelo se desarrolló para el estudio de la prueba PTGO y no del PTGIV, se puede decir que el ajuste que realiza el modelo a los datos es bastante bueno.

Modelo de Glucosa Simplificado

Para el diagnóstico de la diabetes por lo general se realiza con la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) y se miden los niveles de glucosa durante algunas horas. Dado que para esta prueba sólo se miden las concentraciones de glucosa, el modelo de Ackerman es bastante confiable para interpretar los resultados, utilizando la solución $G(t)$ del modelo para la glucosa, descrito en la ecuación (3.13). Es decir, se tiene el modelo de Ackerman simplificado para la glucosa dado por la expresión

$$G(t) = G_b + Ae^{-\alpha t} \cos(\omega t - \delta). \quad (5.1)$$

Se utiliza este modelo para diagnosticar si dos pacientes tiene diabetes o no, mediante las muestras de glucosa obtenidas por la PTGO. La Tabla 5.7 muestra los datos tomados de [32].

t(hr)	Paciente 1	Paciente 2
0	70	100
0.5	150	185
0.75	165	210
1	145	220
1.5	90	195
2	75	175
2.5	65	105
3	75	100
4	80	85
6	75	90

Tabla 5.7: Niveles de Glucosa.

El ajuste de los datos para el modelo de la glucosa (5.1) se hace por medio de la función `lsqnonlin` de Matlab.

```
modelo_Glucosa = @(p)p(1) + p(2).*exp(-p(3).*tdata).*cos((p(4).*tdata)-p(5))-ydata;
options.Algorithm = 'levenberg-marquardt';
p = lsqnonlin(modelo_Glucosa,x0,[],[],options)
```

Los mejores parámetros de ajuste para el modelo se muestran en la Tabla 5.8 y se usarán para determinar los pacientes son diabéticos o no.

Parámetro	Paciente 1	Paciente 2
G_b	79.1814	95.2117
A	171.5488	263.1672
α	0.9927	0.6335
ω	1.8127	1.0304
δ	1.6325	1.5621

Tabla 5.8: Parámetros estimados para el modelo (5.1).

Los modelos y los datos se representan gráficamente en la Figura 5.11, donde se puede ver que los parámetros ajustados al modelo se aproximan a los datos.

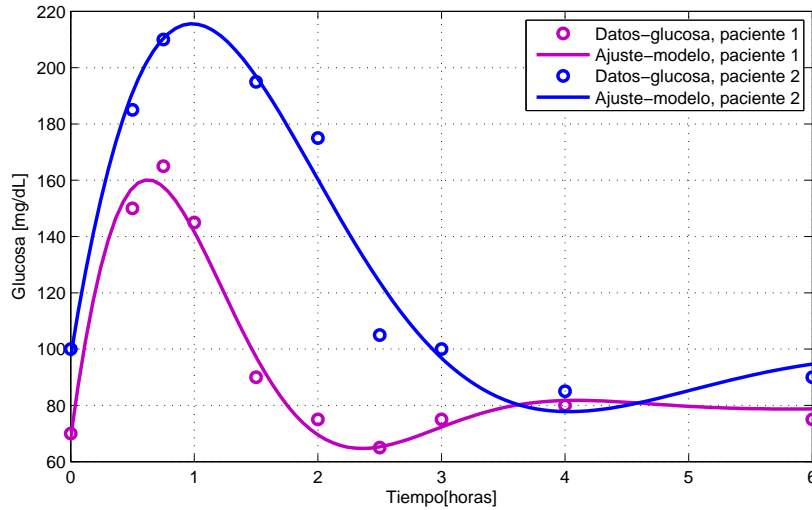


Figura 5.11: Paciente 1 sano vs paciente 2 diabético.

A partir de la ecuación (3.14), encontramos que para el paciente 1,

$$\omega_0 = \sqrt{\alpha^2 + \omega^2} = 2.0667, \quad \Rightarrow \quad T = \frac{2\pi}{\omega_0} = 3.0402.$$

Por lo que de acuerdo con el criterio de Ackerman, este paciente no tiene diabetes.

Para el paciente 2, encontramos que

$$\omega_0 = \sqrt{\alpha^2 + \omega^2} = 1.2096, \quad \Rightarrow \quad T = \frac{2\pi}{\omega_0} = 5.1944.$$

Por lo que de acuerdo con el criterio de Ackerman, este sujeto es claramente diabético.

Como se puede ver en la Figura 5.11, los valores de los parámetros, que varían de persona a persona, determinan la evolución de la trayectoria a lo largo del tiempo. Como se puede observar de las curvas de glucosa, hay una caída a 2h de tiempo para el caso 1, y hay una disminución relativamente más lenta para el caso 2. Esto refleja que el caso 1 tiene un período de tiempo más corto en la recuperación del nivel de equilibrio que es el dato en ayunas. Este resultado indica por lo tanto que el caso 1 es relativamente normal (es decir, no diabético) en comparación con el caso 2.

5.2.3. Modelo mínimo de Bergman

En esta sección se utiliza el modelo mínimo de Bergman descrito en (3.16) para interpretar el PT-GIV de sujetos sanos y pacientes con diabetes tipo 2. Se utilizan algoritmos de optimización para

calcular datos importantes del sistema glucosa-insulina y con los datos relevantes obtenidos poder hacer comparaciones con estudios encontrados en la literatura.

El modelo mínimo permite evaluar de forma efectiva y segura distintos parámetros implicados en la tolerancia a la glucosa tanto en un paciente sano como en un diabético. Su utilización es bastante más sencilla que la del CEH y permite obtener el índice de sensibilidad $S_I = m_3/m_2$ definido en la Sección 3.2.2 altamente relacionado con el obtenido con esta segunda técnica. Según [18] el modelo mínimo también puede utilizarse para conocer los cambios metabólicos a través del tiempo en un mismo sujeto, o valorar la eficacia de ciertas terapias farmacológicas o dietéticas en diferentes patologías. Finalmente, el modelo mínimo proporciona otros parámetros de interés en el estudio de la tolerancia a la glucosa, como la efectividad de la glucosa la cual indica la capacidad de la glucosa de disminuir del torrente sanguíneo por sí misma, con independencia de la acción de la insulina y es denotado por el parámetro m_1 .

Los datos de la PTGIV para aplicarlos al modelo mínimo están disponibles de 11 pacientes, incluyendo datos de un único paciente sano presentados en la Tabla 5.5 y 10 pacientes con diabetes tipo 2 presentados en la Tabla A.1. Las estimaciones de parámetros son comparadas con los estudios de [40] y [42] encontrados en la literatura. Al igual que en el modelo de Ackerman los valores de los parámetros del modelo mínimo para un paciente sano y un paciente diabético (paciente 2) han sido calculados con la implementación en Matlab presentada en el Apéndice A.3, estos valores se muestran en la Tabla 5.9.

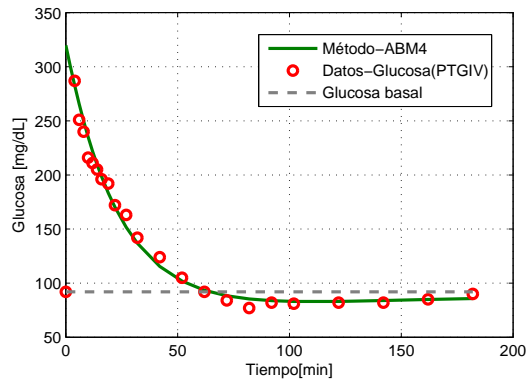
Parámetros	Valores estimados	
	Paciente sano	Paciente 2
m_1	4.111765e-02	1.771358e-02
m_2	8.761007e-03	7.630303e-02
m_3	4.994567e-06	1.008268e-05
m_4	5.309902e-03	5.615203e-03
m_5	8.461203e+01	1.46879e+02
m_6	4.369277e-01	5.662352e-02
G_b	91.0	117
I_b	9.0	12
G_0	319.86	384
I_0	408.03	21
X_0	0	0
S_I	5.70091e-04	1.321399e-04

Tabla 5.9: Parámetros estimados Modelo Mínimo.

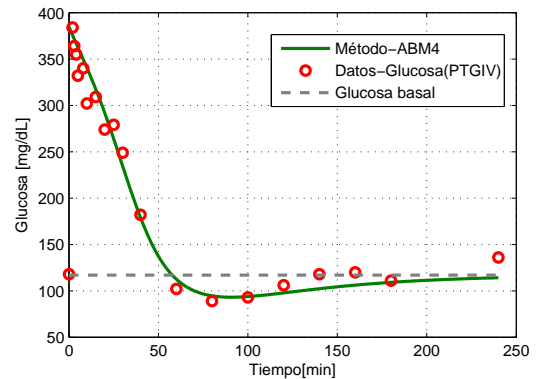
Los parámetros estimados que se han obtenido, demuestran ser muy similares a los reportados en [40] para el paciente sano (columna 1) y en [42] para el paciente diabético (columna 2), donde el índice de sensibilidad es un factor importante que determina la capacidad de la insulina para disminuir la glucosa en la sangre, el rango normal reportado en [54] es de $2.1e-4$ a $18.2e-4$ [$\mu U/min$]. Por lo que claramente para el paciente sano de la Tabla 5.9 su índice de sensibilidad está dentro del rango normal, mientras que para el paciente 2 su índice está por debajo del nivel normal lo que podría ser visto como un gran disminución de insulina a través de páncreas y el hígado o una resistencia a la insulina.

Debido a la no linealidad de modelo mínimo, la solución numérica se hace por medio del método predictor-corrector ABM4, con un tamaño de paso $h = 1$ ya que como se mostró en la Figura 5.5, este método tiene el mismo orden que RK44 y es de similar precisión, sin embargo ocupa menos tiempo computacional. La solución numérica utilizando los parámetros de la Tabla 5.9, se muestran en la Figura 5.12.

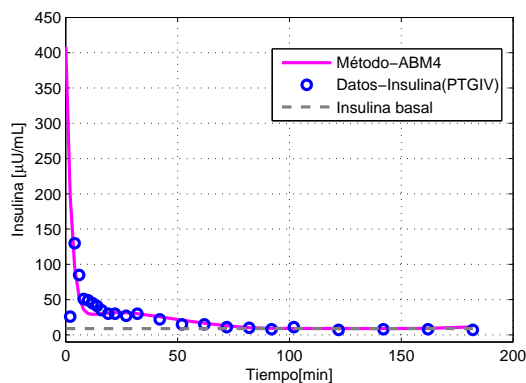
Las Figuras 5.12a y 5.12c de la izquierda muestran los niveles de glucosa y de insulina de un paciente sano, donde es posible ver que el nivel de glucosa e insulina alcanza su nivel basal a los 60 minutos aproximadamente, la Figura 5.12e hace referencia a la insulina activa, es decir, la duración del efecto de la insulina en el torrente sanguíneo para bajar el nivel de glucosa, la curva generada forma un pico cuando se libera insulina, la cual se reduce de forma constante en las siguientes dos horas. En una persona sana una pequeña cantidad de insulina siempre se crea y se elimina, esto ayuda a mantener la concentración basal I_b .



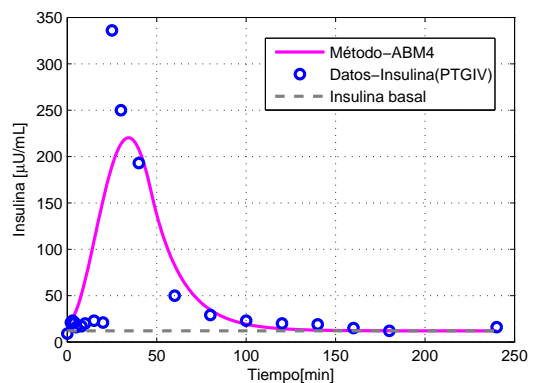
(a) Glucosa - paciente sano.



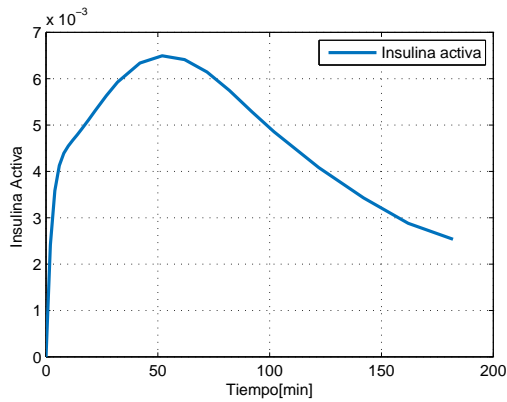
(b) Glucosa - paciente 2.



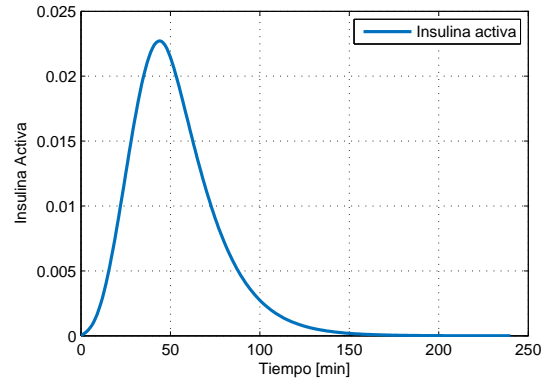
(c) Insulina - paciente sano.



(d) Insulina - paciente 2.



(e) Insulina activa - paciente sano.



(f) Insulina activa - paciente 2.

Figura 5.12: Solución numérica para el modelo mínimo aplicado a un paciente sano y otro diabético.

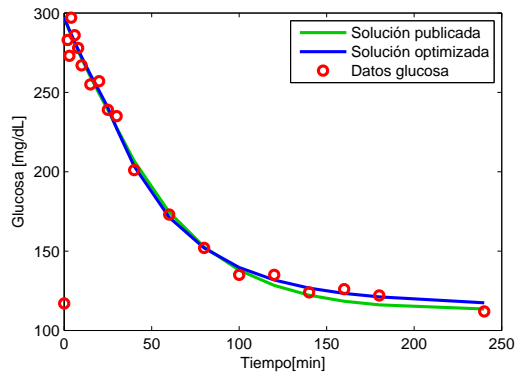
Para el paciente tipo 2 se puede ver a partir de las Figuras 5.12b y 5.12d de la derecha que muestran concentraciones elevadas de glucosa en ayunas casi superior a los 120mg/dL y que no hay una reacción de la insulina hasta que se le inyecta una dosis de insulina a los 20 minutos aproximadamente, se observa además que la duración del efecto de la insulina no es tan constante como en el otro caso.

A continuación se presenta una comparación entre los parámetros publicados en [42] y los parámetros que hemos estimado para calcular el índice de sensibilidad en 10 pacientes con diabetes tipo 2. De los 6 parámetros calculados, como se hizo en la Tabla 5.9 únicamente, se consideran los tres primeros parámetros es decir m_1 , m_2 y m_3 , los cuales son necesarios para calcular el índice S_I . La Tabla 5.10 muestra los parámetros estimados obtenidos con la implementación en Matlab, como puede apreciar el índice de sensibilidad para todos los pacientes está por debajo del rango normal lo que implica una alta resistencia a la insulina.

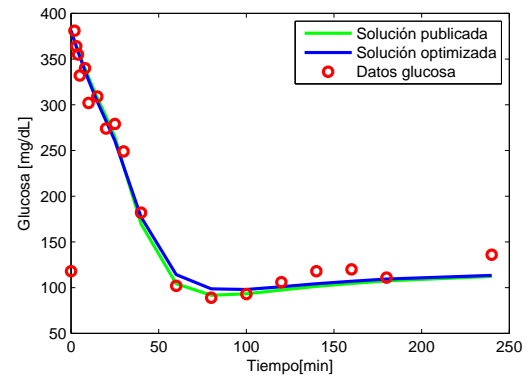
Paciente N°	G_0	m_1	m_2	m_3	S_I
1	297	1.45224e-02	4.30504e-02	2.98388e-06	6.93114e-05
2	381	1.77135e-02	7.63030e-02	1.00826e-05	1.32139e-04
3	444	1.12093e-02	5.02789e-03	1.16185e-07	2.31082e-05
4	315	9.49920e-03	6.14627e-03	8.48995e-07	1.38131e-04
5	409	7.46324e-03	4.54302e-01	8.95781e-05	1.97184e-04
6	563	1.21658e-02	3.11057e-01	1.45284e-06	4.67065e-06
7	315	1.31507e-02	7.55332e-03	7.36975e-07	7.62471e-05
8	223	8.22896e-03	1.03566e-01	1.82675e-05	1.76397e-04
9	353	1.53687e-02	1.42365e-02	1.25061e-06	8.78450e-05
10	263	1.14222e-02	5.10293e-03	9.25703e-07	1.81406e-04

Tabla 5.10: Parámetros estimados para calcular el índice de sensibilidad.

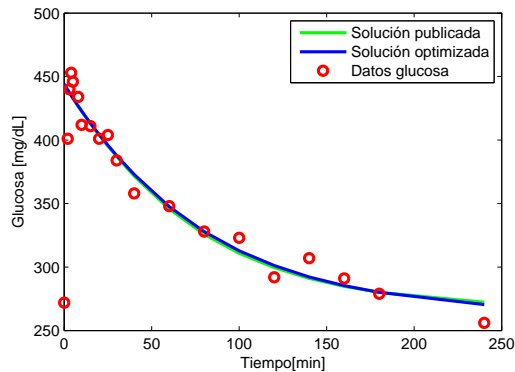
En las Figuras 5.13a-5.13j se presenta la solución optimizada de la glucosa con los parámetros de la Tabla 5.10, y esta se compara con la solución obtenida al utilizar los parámetros publicados en [42]. Como se puede observar las figuras muestran una buena correspondencia entre los datos experimentales y la solución que hemos optimizado. Sin embargo hay soluciones obtenidas con los parámetros publicados que no se ajustan del todo bien a los datos como es el caso de los pacientes 5, 8 y 10.



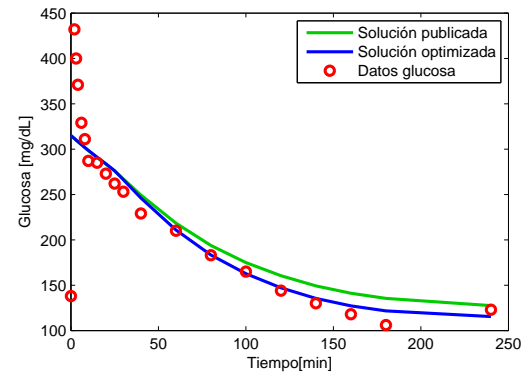
(a) Paciente 1.



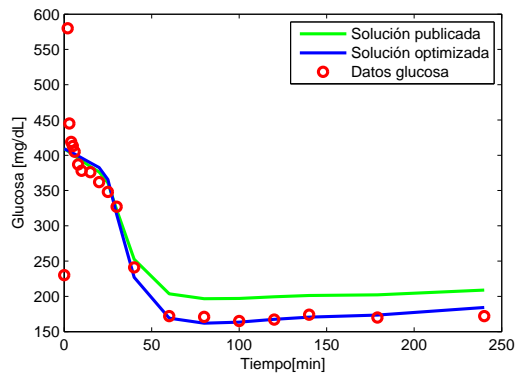
(b) Paciente 2.



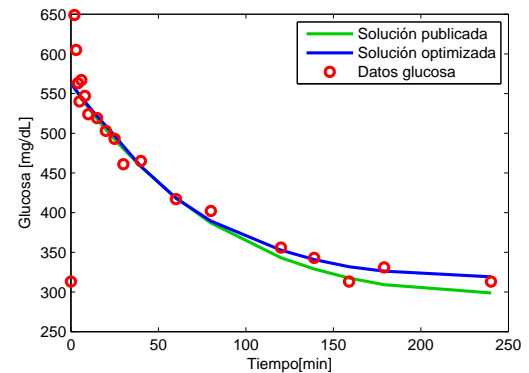
(c) Paciente 3.



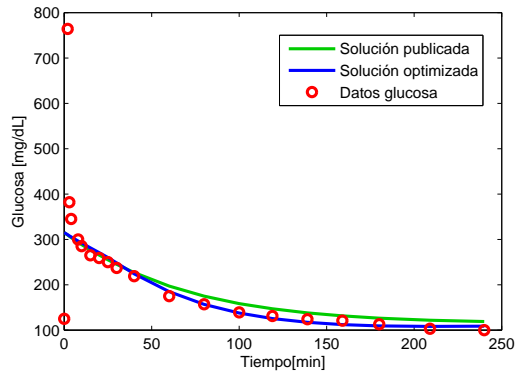
(d) Paciente 4.



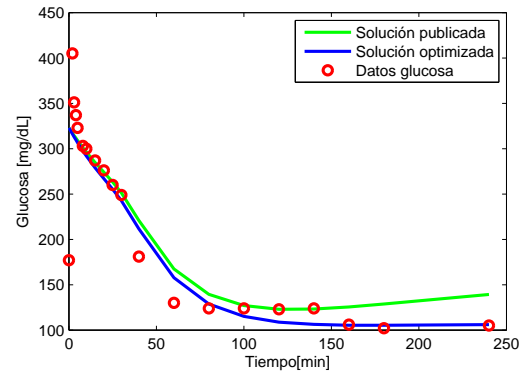
(e) Paciente 5.



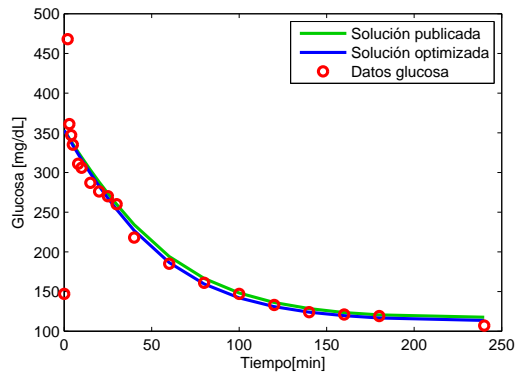
(f) Paciente 6.



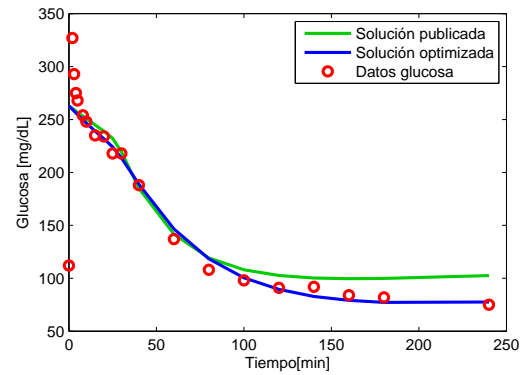
(g) Paciente 7.



(h) Paciente 8.



(i) Paciente 9.



(j) Paciente 10.

Figura 5.13: Índice de sensibilidad.

La Tabla 5.11 muestra diferencias significativas en las estimaciones de parámetros para el paciente 5, especialmente en los parámetros m_2 y m_3 , obteniendo un mejor ajuste con nuestros parámetros.

	G_0	m_1	m_2	m_3	S_I
Parámetros estimados	409	7.4632e-03	4.5430e-01	8.9578e-05	1.9718e-04
Parámetros publicados	409	8.7000e-03	9.8000e-02	2.0580e-05	2.1000e-04
Diferencia %	0	14.2160	78.4283	77.0256	6.1047

Tabla 5.11: Comparación de parámetros estimados para el paciente 5.

Para el paciente 3 se obtiene resultados similares que en [42], por lo que los parámetros producen soluciones que se ajustan bien a los datos como se muestra en la Tabla 5.12 y la Figura 5.13c.

	G_0	m_1	m_2	m_3	S_I
Parámetros estimados	444.13	1.1209e-02	5.0278e-03	1.1618e-07	2.3108e-05
Parámetros publicados	444	1.3300e-02	4.9500e-03	1.0890e-07	2.2000e-05
Diferencia %	0.0292	15.7218	1.57171	6.6850	5.0363

Tabla 5.12: Comparación de parámetros estimados para el paciente 3.

Finalmente, según [18] el índice S_I obtenido mediante el modelo mínimo ha demostrado ser un potente predictor del desarrollo de la diabetes en hijos de padres diabéticos, de igual forma, se ha estudiado la relación existente entre este coeficiente y la arteriosclerosis y otras enfermedades de riesgo cardiovascular.

Capítulo 6

Conclusiones y trabajo futuro

6.1. Conclusiones

Considerando lo expuesto en este estudio se puede concluir lo siguiente:

- Los métodos numéricos para la solución de EDO aportan sin duda buenas aproximaciones en comparación con los resultados obtenidos en forma analítica. Por otra parte, su programación no es tan laboriosa. Ambas cualidades han permitido el desarrollo de simulaciones y aplicaciones visuales en sistemas computacionales que permite la mejor comprensión y solución de distintos problemas prácticos.
- Cuando se utiliza un método numérico, además de verificar las propiedades teóricas de consistencia orden y estabilidad, hay que tener en cuenta que los computadores trabajan con aritmética finita, por lo que además de los propios errores generados por el método también se generan errores de redondeo, el cual aumenta cuando se toma tamaños de paso demasiado pequeños como se mostró en la Figura (5.2).
- De los resultados numéricos obtenidos en el Capítulo 5 se concluye que de los métodos implementados, el método RK44 y el método ABM4 en la práctica ofrecen una óptima relación entre costos computacionales y precisión.
- La implementación de los métodos numéricos de las EDO presentados en el Capítulo 2, fueron de gran ayuda en la aproximación de los modelos relacionados con la diabetes. Se resalta además, que estas implementaciones también pueden aplicarse para otros modelos de EDO de primer orden y en la aproximación de parámetros, donde varía únicamente los datos y el modelo a emplearse.
- Aunque se querían comparar datos reales sobre la diabetes en Pasto, no fue posible encontrar datos específicos disponibles de forma online y los hospitales no podían facilitarlos por la ética profesional. En este sentido, el uso de WebPlotDigitizer fue de gran ayuda para obtener datos de otras investigaciones.
- La diabetes es una enfermedad muy grave y por tal motivo necesita constante investigación clínica para la prevención, tratamiento y control. En este caso, adquirir un conocimiento en general y combinarlo con la matemática resultó una experiencia enriquecedora, que incentiva a seguir investigando en esta área.

6.2. Trabajo futuro

- Profundizar en métodos numéricos más avanzados como son los métodos implícitos, que permiten la solución numérica en problemas rígidos.
- Realizar un estudio más profundo en métodos de estimación de parámetros para EDO, sobretodo en el método de Levenberg-Marquardt, el cual actualmente es muy utilizado y tiene varias modificaciones.
- Investigar sobre la solución numérica de modelos tales como el modelo mínimo-Unidad de Cuidados Intensivos (ICU-MM) descrito en (3.18) que modela la glucosa y los niveles de insulina en los pacientes críticamente enfermos. Este modelo es importante para que los médicos puedan controlar eficientemente el rango de glucemia en los pacientes.
- Realizar una propuesta de investigación con los modelos de diabetes para que en asociación con grupos de investigación de médicos poder obtener datos reales de pacientes para la simulación de los modelos.

Apéndice A

Apéndice

Este apéndice tiene el propósito de describir algunas nociones de tipo numérico que son indispensables para el estudio de este trabajo.

A.1. Normas Vectoriales

Posiblemente una noción importante sea la idea de norma, que logra generalizar a espacios abstractos los conceptos escalares de valor absoluto y módulo.

Definición A.1. Una **norma vectorial** $\|\cdot\|$ es una función

$$\|\cdot\| : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R},$$

con las siguientes propiedades:

- $\|\mathbf{x}\| \geq 0$ para todo $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$.
- $\|\alpha\mathbf{x}\| = |\alpha| \|\mathbf{x}\|$ para todo $\alpha \in \mathbb{R}$ y $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$.
- $\|\mathbf{x} + \mathbf{y}\| \leq \|\mathbf{x}\| + \|\mathbf{y}\|$ para todo $\mathbf{x}, \mathbf{y} \in \mathbb{R}^n$.

Las normas más comunes son:

- La norma l_1

$$\|\mathbf{x}\|_1 = \sum_{i=1}^n |x_i|.$$

- La norma l_2 o norma Euclidena

$$\|\mathbf{x}\|_2 = \left(\sum_{i=1}^n x_i^2 \right)^{\frac{1}{2}}.$$

- La norma l_∞ o norma máximo

$$\|\mathbf{x}\|_\infty = \max_{1 \leq i \leq n} |x_i|. \tag{A.1}$$

A.2. Extracción de datos glucosa-insulina

WebPlotDigitizer [48] es una herramienta gratuita para extraer datos numéricos con precisión. Su utilidad se debe a que una gran cantidad de datos publicados está disponible sólo en forma gráfica y a menudo es difícil extraer datos numéricos con precisión de estas imágenes. Este programa se desarrolla usando HTML5 el cual permite usarlo dentro de un navegador web y no requiere instalación.

Los datos originales de las mediciones de glucosa e insulina han sido tomados de la Figura 2 de [42]. La Figura A.1 muestra cómo se extrajo cada punto de referencia. Sin embargo, antes de este proceso, fue necesario calibrar cada uno de los 10 gráficos para extraer correctamente los datos. Después de esto, los datos se cargan en Microsoft Excel y se preparan para la importación en MATLAB donde se lleva a cabo el análisis de datos. Los datos obtenidos se presentan en las tablas A.1 y A.2.

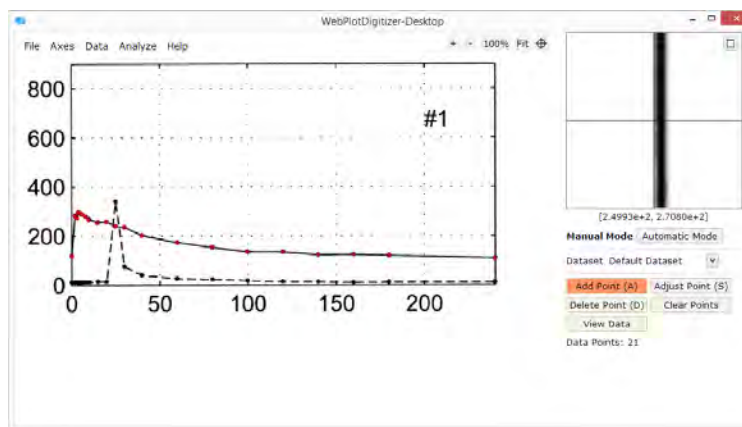


Figura A.1: Método de extracción de datos a través de WebPlotDigitizer.

Paciente 1			Paciente 2			Paciente 3			Paciente 4			Paciente 5		
t	Glucosa	Insulina	t	Glucosa	Insulina	t	Glucosa	Insulina	t	Glucosa	Insulina	t	Glucosa	Insulina
0	117	8	0	118	9	0	272	26	0	138	37	0	230	11
2	283	8	2	384	21	2	438	35	2	432	144	2	580	17
3	273	11	3	364	23	3	446	50	3	400	106	3	445	22
4	294	7	4	355	21	4	453	44	4	371	38	4	419	22
6	286	8	5	332	16	5	446	36	6	329	20	5	413	18
8	278	8	8	340	17	8	434	37	8	311	38	6	405	15
10	267	9	10	302	20	10	412	32	10	287	22	8	387	12
15	255	11	15	309	23	15	411	35	15	285	36	10	378	18
20	257	12	20	274	21	20	401	30	20	273	78	15	376	13
25	239	340	25	279	336	25	404	301	25	262	715	20	362	16
30	235	73	30	249	250	30	384	203	30	253	140	25	348	277
40	201	39	40	182	193	40	358	130	40	229	104	30	327	153
60	173	25	60	102	50	60	348	60	60	210	75	40	241	44
80	152	23	80	89	29	20	328	32	80	183	59	60	172	17
100	135	17	100	93	23	100	323	31	100	165	65	80	171	17
120	135	14	120	106	20	120	292	37	120	144	62	100	165	14
140	124	13	140	118	19	140	307	33	140	130	46	120	167	14
160	126	10	160	120	15	160	291	31	160	118	39	140	174	18
180	122	12	180	111	12	180	279	29	180	106	36	179	170	14
240	112	13	240	136	16	240	256	32	240	123	36	240	172	12

Tabla A.1: Datos de la PTGIV para pacientes diabéticos tipo 2, pacientes 1-5.

Paciente 6			Paciente 7			Paciente 8			Paciente 9			Paciente 10		
t	Glucosa	Insulina	t	Glucosa	Insulina	t	Glucosa	Insulina	t	Glucosa	Insulina	t	Glucosa	Insulina
0	313	23	0	125	29	0	177	14	0	147	36	0	112	16
2	649	16	2	764	36	2	405	26	2	468	309	2	327	18
3	605	15	3	382	63	3	351	22	3	361	313	3	293	26
4	563	20	4	345	54	4	337	17	4	347	312	4	275	32
5	540	16	8	300	60	5	323	14	5	335	273	5	268	21
6	567	14	10	285	72	8	303	18	8	311	244	8	254	26
8	547	10	15	265	92	10	300	22	10	306	232	10	248	31
10	524	13	20	259	80	15	287	16	15	287	214	15	235	35
15	519	16	25	250	540	20	276	75	20	276	134	20	234	40
20	503	18	30	237	185	25	260	120	25	270	305	25	218	826
25	493	339	40	219	118	30	249	312	30	260	300	30	218	630
30	461	339	60	175	102	40	181	156	40	218	110	40	188	144
40	465	281	80	157	78	60	130	32	60	185	86	60	137	61
60	417	232	100	139	69	80	124	28	20	161	67	80	108	32
80	402	154	119	131	62	100	124	21	100	147	48	100	98	28
120	356	153	139	124	59	120	123	15	120	133	45	120	91	28
139	343	162	159	121	41	140	124	18	140	124	43	140	92	21
159	313	100	180	113	45	160	106	14	160	121	39	160	84	20
179	331	26	209	103	39	180	102	18	180	119	35	180	82	16
240	313	28	240	100	38	240	105	16	240	107	30	240	75	26

Tabla A.2: Datos de la PTGIV para pacientes diabéticos tipo 2, pacientes 6-10.

A.3. Códigos Matlab

En esta sección se presentan algunas implementaciones realizadas para la solución numérica de sistemas de EDO, usando el software MATLAB. Se muestran a continuación la implementación para el método de Euler y el método de Runge-Kutta de cuarta orden. Para la estimación de parámetros se han implementado la función `Estimacion_parametros`, el cual ejemplifica la manera como se estima los parámetros para el modelo lineal de Ackerman, este programa de estimación de parámetros y otras implementaciones de métodos numéricos se incluyen en el DVD que acompaña esta tesis.

Código A.1: Método de Euler

```
function [y, t] = Sistemas_Euler(Y0, T, h)

% La función Sistemas_Euler() aproxima la solución de sistemas de m
% ecuaciones diferenciales.

% F ingresa como una función handle
% Ejem: F = @(t,y) [y(1)-y(2)-exp(t); y(1)+y(2)+2*exp(t)];
% o F también puede ser una función
%     function dydt = F(t,y)
%     dydt = sin(t);

% INPUT:
% T = [T0, Tfinal], donde T0 es el valor inicial de T, y Tfinal es el
% valor final de T que se desea calcular.
% Y0 - Vector de las condiciones iniciales.
% h - El tamaño de Paso a ser usado. (Default: h = (Tfinal - T0)/100).
```

```

% OUTPUT:
% [y,t]- Retorna el vector solución correspondiente a f(t,y).
%
%% Modo de Uso
% Ejemplo:
% -----
% F=@(t,y) [2*y(1)+4*y(2);-y(1)+6*y(2)];
% [y,t] = Sistemas.Euler([-1 6], [0 0.6], 0.1) % Para Sistemas EDOs
% -----
%% Esquema del algoritmo

% Inicialización de variables
T = [T(1) T(2)];
N = ceil((T(2) - T(1)) / h) % Número de pasos
h = (T(2) - T(1)) / N % Tamaño de paso
d = size(Y0, 2); %Dimensión de la solución, 2 dimensión del sistema
y = zeros(d, N + 1); % ssolución
t = linspace(T(1), T(2), N + 1);

y(:, 1) = Y0; % condición inicial
t(1) = T(1);

for i = 1:N
    t(i + 1) = T(1) + i * h;
    y(:, i + 1) = y(:, i) + h * F(t(i), y(:, i));
end

plot(t,y(1,:), 'b',t,y(2,:), 'r');

end

```

Código A.2: Método de Runge-Kutta 44

```

function [y, t] = Sistemas_RK44(Y0, T, h)
% La función Sistemas_RK44() aproxima la solución de sistemas de m
% ecuaciones diferenciales.
% F ingresa como una función handle
% Ejem: F = @(t,y) [y(1)-y(2)-exp(t); y(1)+y(2)+2*exp(t)];
% o F también puede ser una función
%     function dydt = F(t,y)
%     dydt = sin(t);
% INPUT:
% T = [T0, Tfinal], donde T0 es el valor inicial de T, y Tfinal es el

```

```

% valor final de T que se desea calcular.
% Y0 - Vector de las condiciones iniciales.
% h - El tamaño de Paso a ser usado.
% OUTPUT:
% [y,t]- Retorna el vector solución correspondiente a f(t,y).
%
%% Modo de Uso
% -----
% Ejemplo:
% F=@(t,y) [2*y(1)+4*y(2);-y(1)+6*y(2)];
% [y,t] = Sistemas_RK4([-1 6], [0 0.6], 0.1) % Para Sistemas EDOs
% -----
%% Esquema del algoritmo
T = [T(1) T(2)];
N = ceil((T(2) - T(1)) / h) % Número de pasos
h = (T(2) - T(1)) / N % Tamaño de paso
d = size(Y0, 2); %Dimensión de la solución, 2 dimensión del sistema
y = zeros(d, N + 1); % solución
t = linspace(T(1), T(2), N + 1);

y(:, 1) = Y0; % condición inicial
t(1) = T(1);

for i = 1:N
    t(i + 1) = T(1) + i * h;
    k1 = h * F(t(i), y(:, i));
    k2 = h * F(t(i) + h / 2, y(:, i) + 0.5 * k1);
    k3 = h * F(t(i) + h / 2, y(:, i) + 0.5 * k2);
    k4 = h * F(t(i) + h, y(:, i) + k3);
    y(:, i + 1) = y(:, i) + (k1 + 2 * k2 + 2 * k3 + k4) / 6;

end
end

```

Código A.3: Estimación de parámetros

```

%% Estimación de parámetros modelo lineal de Ackerman
function Estimacion_parametros
    %% DATOS
    close all; clear all
    datos = importdata('datos.txt');
    datos = datos(:, 1:end);
    Td = datos(:, 1); % tiempos
    Yd = datos(:, 2:end); % datos

```

```

% Parámetros fijos del modelo
Gb = 91; % glucosa basal
Ib = 9; % insulina basal
G0 = 388.7; % condición inicial
I0 = 764.2;
% Parámetros iniciales
p1 = 0.01;
p2 = 0.1;
p3 = 0.01;
p4 = 0.1;

% 4 parámetros desconocidos del modelo
p_inicial = [p1, p2, p3, p4];
% 2 parámetros conocidos y las condiciones iniciales
p_fijo = [Gb, Ib, G0, I0];

% cotas inferior y superior
C_i = 0 * ones(size(p_inicial)); % [0 0 0 0];
C_s = [];
%% función de optimización
options = optimset('Display', 'iter', 'TolFun', 1e-4, ... % default: 1e-4
    'TolX', 1e-4, ... % default: 1e-4
    'LargeScale', 'on'); % default: on

% LSQNONLIN
[p_est] = lsqnonlin(@funcion_objetivo, p_inicial, C_i, C_s, options, p_fijo, ...
    Yd, Td);
disp(' ')

%% Salida de datos
% p = [p1, p2, p3, p4, Gb, Ib];
p = [p_est(1), p_est(2), p_est(3), p_est(4), p_fijo(1), p_fijo(2)];
% x0 = [G0, X0]
Y0 = [p_fijo(3), p_fijo(4)];
disp(' Parametros:')
disp([' p1 = ', num2str(p_est(1))])
disp([' p2 = ', num2str(p_est(2))])
disp([' p3 = ', num2str(p_est(3))])
disp([' p4 = ', num2str(p_est(4))])
disp([' Gb = ', num2str(p_fijo(1))])
disp([' Ib = ', num2str(p_fijo(2))])
disp(' Condiciones Iniciales:')
disp([' G0 = ', num2str(p_fijo(3))])
disp([' I0 = ', num2str(p_fijo(4))]); disp(' ')

%% Función objetivo

```

```

function e = funcion.objetivo(p_var, p_fijo, Yd, Td, datos)

    p = [p_var(1), p_var(2), p_var(3), p_var(4), p_fijo(1), p_fijo(2)];

    [T, Y] = RK44_parametros(@modelo, [388.7 764.2], [0, 182], 1, p);
    vq = interp1(T, Y, Td);
    solucion = vq;
    error = Yd - solucion;
    e = error'*error; % error cuadrado
    %% Ecuaciones del modelo
    function dydt = modelo(t, y, param)

        dydt = [- param(1) * (y(1) - 91) - param(2) * (y(2) - 9); ...
                param(4) * (y(1) - 91) - param(3) * (y(2) - 9)];

        %% Método RK44
        function [t, y] = RK44_parametros(modelo, Y0, T, h, param)
            T = [T(1) T(2)];
            N = ceil((T(2) - T(1)) / h);
            h = (T(2) - T(1)) / N; % Tamaño de paso
            d = size(Y0, 2); %Dimensión de la solución, 2 dimensión del sistema
            y = zeros(d, N + 1); %
            t = linspace(T(1), T(2), N + 1);

            y(:, 1) = Y0; % condición inicial
            t(1) = T(1);

            for i = 1:N
                t(i + 1) = T(1) + i * h;
                k1 = h * modelo(t(i), y(:, i), param);
                k2 = h * modelo(t(i) + h / 2, y(:, i) + 0.5 * k1, param);
                k3 = h * modelo(t(i) + h / 2, y(:, i) + 0.5 * k2, param);
                k4 = h * modelo(t(i) + h, y(:, i) + k3, param);
                y(:, i + 1) = y(:, i) + (k1 + 2 * k2 + 2 * k3 + k4) / 6;
            end
            t = t';
            y = y';

```

Código A.4: Polinomios

```

function MC_polinomios

    % función que estima los parámetros de un polinomio de grado 3 por medio de
    % ecuaciones normales.

```

```

% Datos
t = [1; 2; 3; 4; 5];
y = [1; 5; 8; 17; 26];

% Plot de los datos
plot(t, y, '*', 'linewidth', 3)

% Construye la matriz A
A1 = zeros(4);
for i = 1:5
    A1(i, 1) = t(i) ^ 3;
    A1(i, 2) = t(i) ^ 2;
    A1(i, 3) = t(i);
    A1(i, 4) = 1.0;
end
% Solución de Ecuaciones normales
p = A1'*A1\A1' * y

t = [0:.1:5];
% Gráfica
y1 = p(1) * t.^ 3 + p(2) * t.^ 2 + p(3) * t + p(4);
hold on
plot(t, y1, 'c', 'linewidth', 3)
xlabel('x');
ylabel('y');
text(0, 13, 'y(t) = 0.083t^3+ 0.392t^2+1.3t-0.6', 'FontSize', 15);

```

Código A.5: Método de Gauss-Newton

```

function [x, S] = Gauss_Newton(x, N_pasos)

% La función Gauss-Newton utiliza el método de Gauss-Newton para realizar una
% aproximación de parámetros por medio de mínimos cuadrados no lineales.
% Toma como entrada los datos de los vectores fila T y Y.
% Un vector columna de parámetros iniciales.
% Las derivadas parciales para el jacobiano deben ser introducidas por el usuario.
% Ejemplo:
% f(t,x) = x1*exp(x2*t) donde x1 y x2 son los parámetros a estimar
%
% Con Matlab calculamos el Jacobiano de la función residual r(x)= Y-f(t,x)
%
% syms T Y x1 x2
% jacobian([Y- x1*exp(x2*T)], [x1 x2])
%
% ENTRADA

```

```
% Vector de los parámetros iniciales x = [6; 0.3]
%
% SALIDA
% Parámetros, número de pasos, S = suma de residuos cuadrados.

tol = 1e - 8; % tolerancia
% x = [6; 0.3]; % Aproximaciones iniciales de los parámetros
% Datos
T = [1 2 3 4 5 6 7 8]; % tiempo
Y = [8.3 11 14.7 19.7 26.7 35.2 44.4 55.9]; % población

m = length(T);
n = length(x);
x_ini = x;

for k = 1:N_pasos % Iterar a través del ciclo
    S = 0; % suma de residuos cuadrados inicia en 0.
    % Jacobino
    J = zeros(m, n);
    for i = 1:m
        J(i, :) = [- exp(T(i) * x(2, 1)), - T(i) * x(1, 1) * exp(T(i) * x(2, ...
            1))]; % Calcula el Jacobiano
    end
    r = zeros(m, 1);
    for i = 1:m
        r(i, 1) = Y(i) - x(1, 1) * exp(x(2, 1) * T(i)); % calcula el residuo
        S = S + r(i, 1) ^ 2; % calcula la suma de residuos cuadrados
    end
    p = - inv(J'*J)*J' * r;
    x = x_ini + p; % calcula la nueva aproximación.
    % X = x;

    err = zeros(1, k);
    err(k) = norm(x - x_ini);

    if (abs(err(k)) ≤ tol);
        break
    end

    x_ini = x;
end
f = zeros(1, m);
for i = 1:m
    f(i) = x(1, 1) * exp(x(2, 1) * T(i)); % calcula el valor de la función
end
% plot
```



```

figure
hold on
plot(T, Y, 'ro')
plot(T, f, 'b*')
legend('Datos', 'Gauss-Newton Aprox.')
hold off
end

```

Código A.6: Estimación EDO

```

function Estimacion_EDO
% Método de estimación de parámetros para una EDO
% Esta función es un estudio inicial, para estimar los parámetros de una
% EDO utilizando el método de Gauss-Newton, y resolviendo la ecuación con
% RK44. Sin embargo esta implementación no es adecuada para resolver modelos
% de EDO, solo es una idea inicial de como funcionan los Solvers en
% Matlab.
%
% En este método el Jacobiano se lo calcula por medio de diferencias finitas.

global h
h = 1.0e - 4;
% parametros iniciales
x = [6.0; 0.3];
% A los parametros iniciales se le adiciona h
x1 = [x(1) + h; x(2)];
x2 = [x(1); x(2) + h];

N_pasos = 1;
T = [1 2 3 4 5 6 7 8]; % tiempo
Y = [8.3; 11; 14.7; 19.7; 26.7; 35.2; 44.4; 55.9]; % población
m = length(Y);

for k = 1:N_pasos
% Se realiza la solución numérica con los vectores x , x1 y x2
[vq] = RK44_parametros(0, T(m), m, 6, x);
[vq1] = RK44_parametros(0, T(m), m, 6, x1);
[vq2] = RK44_parametros(0, T(m), m, 6, x2);

% Método de Gauss-Newton
% Se llama a la función Jacobiano calculado por diferencias finitas
J = Jacobiano(vq, vq1, vq2, h);

% Se calcula el residuo entre los datos y la solución aproximada de Y

```

```
    r = Y(1:m) - vq;  
    p = (J'*J)\(J' * r) % utiliza el algoritmo de Gauss-Newton  
  
    parametros = x + p % calcula la nueva aproximación.  
    error = norm(x - parametros)  
    x = parametros  
end  
  
f = zeros(1, m);  
for i = 1:m  
    f(i) = parametros(1) * exp(parametros(2) * T(i)); % calcula el valor de la ...  
           función  
end  
% plot  
% figure  
hold on  
plot(T(1:m), Y(1:m), 'ro')  
plot(T(1:m), f, 'b*')  
legend('Datos', 'Gauss-Newton Aprox.')  
end
```

Código A.7: Jacobiano

```
% La función calcula la matriz jacobiana  
% por medio de diferencias finitas  
function J = Jacobiano(v, v1, v2, h)  
    n = length(v1)  
    J = zeros(n, 1);  
  
    J(:, 1) = (v1(:) - v(:)) / h;  
    J(:, 2) = (v2(:) - v(:)) / h;
```

Referencias

- [1] Ackerman, E., Rosevear, J. W., & McGuckin, W. F. (1964). A mathematical model of the glucose-tolerance test. *Physics in Medicine and Biology*, 9(2), 203.
- [2] Addai-Tweneboa, P., & Adetunde, I. (2015). On the mathematical model for the Study of diabetes in Tarkwa Nsuaem Municipality. *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*, 2(5): 1193-1221.
- [3] Aguirre, K. M. (2014). Propuesta de un nuevo índice de disposición oral basado en OGIS como marcador de acción de insulina (Master's thesis, México DF/Universidad Nacional Autónoma de México/2014).
- [4] American Diabetes Association. Statistics About Diabetes. <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/statistics/>, (accessed: 29.09. 2017).
- [5] American Diabetes Association. (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 37(Supplement 1), S81-S90. http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S81, (accessed: 07.09. 2017).
- [6] Asociación Latinoamericana de Diabetes. (2013). *Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia* .
- [7] Apostolou, M. (2011). Numerical algorithms and mathematics for ODE models of measles (Doctoral dissertation, University of Portsmouth).
- [8] Ascher, U. M., & Petzold, L. R. (1998). Computer methods for ordinary differential equations and differential-algebraic equations. Vol. 61. *Siam*.
- [9] Barnett, T., & Kumar, S. (2009). Obesity and diabetes. *John Wiley & Sons*.
- [10] Bergman, R. N., Ider, Y. Z., Bowden, C. R., and Cobelli, C. (1979). Quantitative estimation of insulin sensitivity. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 236(6): E667-677.
- [11] Bjornsson, T. D., & Shand, D. G. (1979). Estimation of kinetic parameters from a two point determination of the drug cumulation factor. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 26(5), 540-547.
- [12] Bolie, V. W. Coefficients of normal blood glucose regulation. (1961). *Journal of Applied Physiology*, 16(5): 783-788.
- [13] Boutayeb, A. and Chetouani, A. (2006). A critical review of mathematical models and data used in diabetology. *Biomed Eng Online*, 5(43): 10-1186.

- [14] Braun, M., and Golubitsky, M. (1983). Differential equations and their applications. *New York: Springer*.
- [15] Burden, R. L., & Faires, J. D. (2011). Numerical analysis. *Brooks/Cole, USA*.
- [16] Butcher, J. C. (2008). Numerical methods for ordinary differential equations. John Wiley & Sons.
- [17] Carceller, A. C. (2015) Diseño de un sistema de control multivariable del nivel de glucosa en sangre para pacientes con diabetes tipo 1. *Tesis Doctoral*.
- [18] Cisneros, I. A. (2014). Modelos matemáticos para la diabetes. *Tesis de pregrado, Universidad de Cantabria*.
- [19] Croeze, A., Pittman, L., & Reynolds, W. (2012). Solving nonlinear least-squares problems with the Gauss-Newton and Levenberg-Marquardt methods.
- [20] De Gaetano, A. and Arino, O. (2000). Mathematical modelling of the intravenous glucose tolerance test. *Journal of mathematical biology*, 40(2): 136-168.
- [21] Edwards, C. H., & Penney, D. E. (2009). Ecuaciones diferenciales y problemas con valores de la frontera. *Pearson Educación*.
- [22] Enright, C., et al. (2010). Modelling Glycaemia in ICU Patients A Dynamic Bayesian Network Approach. *College of Engineering & Informatics*.
- [23] Ezquerro, J. A. (2012). Iniciación a los métodos numéricos. Universidad de la Rioja.
- [24] Flaherty, J. E. (2004). Course: Ordinary Differential Equations. *Rensselaer Polytechnic Institute*. Disponible en <http://www.cs.rpi.edu/~flaherje/pdf/ode3.pdf>. (accessed: 20.11. 2017).
- [25] Friis-Jensen, E. (2007) Modeling and Simulation of Glucose-Insulin Metabolism. *In Congress Lyngby*.
- [26] Geraghty, E., & Burbanks, A. (2008). Delay differential equations in modeling insulin therapies for diabetes. *Final year project, Dept. of Mathematics, University of Portsmouth, UK*.
- [27] Golsorkhi, N. A., & Tehrani, H. A. (2014). Levenberg-Marquardt Method for Solving the Inverse Heat Transfer Problems. *J Math & Comp Sci*, 13, 300-310.
- [28] Howard, P. (2007). Modeling Basics. <http://www.math.tamu.edu/~phoward/m442/modbasics.pdf>, (accessed: 20.09. 2017).
- [29] International Diabetes Federation. (2017). About Diabetes. Disponible en <http://www.idf.org>, (accessed: 20.09. 2016).
- [30] Jacobs, B. A. (2016). Mathematical model for determining diabetes in Cape Coast. *African Journal of Applied Research (AJAR)*, 2(2).
- [31] LeRoith, D., Taylor, S. I., & Olefsky, J. M. (2004). Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text. *Lippincott Williams & Wilkins*.
- [32] Mahaffy, J. M., & Edelstein-Keshet, L. (2010). Modeling Diabetes. <http://jmahaffy.sdsu.edu/courses/f09/math636/lectures/diabetes/diabetes.pdf>, (accessed: 20.09. 2016).
- [33] Makroglou, A., Li, J., & Kuang, Y. (2006). Mathematical models and software tools for the glucose-insulin regulatory system and diabetes: an overview. *Applied numerical mathematics*, 56(3-4), 559-573.

- [34] Martí, M. , & Ros, D. (2010). Implementación del algoritmo de mínimos cuadrados aplicado al diseño de dispositivos de microondas. *Tesis de pregrado, Universidad Politécnica de Valencia*.
- [35] Martines, J. (2010) El problema de mínimos cuadrados no lineales. *Universidad del Cauca*.
- [36] MATLAB. The MathWorks Inc. (2017). Disponible en <https://www.mathworks.com/help/optim/ug/least-squares-model-fitting-algorithms.html>, Natick, Massachusetts, (accessed: 20.09. 2017).
- [37] MATLAB. The MathWorks Inc. (2017). Disponible en https://www.mathworks.com/help/optim/functionlist.html?s_cid=doc_ftr, Natick, Massachusetts, (accessed: 18.10. 2017).
- [38] Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. (2015). Disponible en <https://www.minsalud.gov.co>, (accessed: 20.09. 2017).
- [39] OMS. Organización Mundial de la Salud. Diabetes. (2015) Disponible en <http://www.who.int/diabetes/es/>, Nota descriptiva N°312, (accessed: 10.09. 2017).
- [40] Pacini, G., and Bergman, R. N. (1986). MINMOD: a computer program to calculate insulin sensitivity and pancreatic responsivity from the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. *Computer methods and programs in biomedicine*, 23(2), 113-122.
- [41] Piers W. Lawrence. (2008). Parameter estimation techniques for insulin-glucose models. Honours thesis, *Department of Mathematics and Statistics, University of Canterbury*.
- [42] Pilonetto, G., Sparacino, G., Magni, P., Bellazzi, R., & Cobelli, C. (2002). Minimal model SI= 0 problem in NIDDM subjects: nonzero bayesian estimates with credible confidence intervals. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 282(3), E564-E573. Disponible en <http://ajpendo.physiology.org/content/282/3/E564>, (accessed: 10.09. 2017).
- [43] Pinilla, M. C., & Álvarez, J. M. C. (2010). Curso de ecuaciones diferenciales ordinarias. 2 (Vol. 59). Universidad de Zaragoza.
- [44] Pistala, C. (2017). Estudio teórico y computacional de métodos Numéricos para ecuaciones diferenciales ordinarias. Tesis de Pregrado. Universidad de Nariño.
- [45] Ramírez, J. A. (2007). Estimación de Parámetros en Ecuaciones Diferenciales Ordinarias: Identificabilidad y Aplicaciones a Medicina. *Tesis Doctoral, Universidad Nacional Autónoma de México*.
- [46] Ranganathan, A. (2004). The levenberg-marquardt algorithm. *Tutorial on LM algorithm*, 11(1), 101-110.
- [47] Roma, A. M. e Bevilacqua, J. S. (2014). Métodos lineares de n passos para a solução numérica das equações diferenciais ordinárias. *São Carlos: SBMAC*.
- [48] Rohatgi, Ankit. (2017). Disponible en <http://arohatgi.info/WebPlotDigitizer/>, (accessed: 15.07. 2017).
- [49] Rosado, Y. C. (2009). Mathematical Model for Detecting Diabetes. *In Proceedings of The National Conference On Undergraduate Research (NCUR) 2009 University of Wisconsin La-Crosse*.
- [50] Salvador, A., & Molero, M. (2007). Análisis matemático para Ingeniería. Cap 13. Métodos numéricos de un paso. Madrid: Prentice Hall.

- [51] Shampine, L. F., Gladwell, I., and Thompson, S. (2003). Solving ODEs with Matlab. *Cambridge University Press*.
- [52] Silva, K. (2007). Regiões de estabilidade de métodos numéricos para equações diferenciais.
- [53] Spiegel, M. R. (1983). Ecuaciones diferenciales aplicadas. *Prentice Hall*.
- [54] Steil, G.M., Volund, A., Kahn, S.E. & Bergman, R.N. (1993) Reduced sample number for calculation of insulin sensitivity and glucose effectiveness from the minimal model. *Diabetes* 42: 250-256.
- [55] Süli, E. and Mayers, D. F. (2003). An introduction to numerical analysis. *Cambridge university press*.
- [56] Tam, C. S., Xie, W., Johnson, W. D., Cefalu, W. T., Redman, L. M., & Ravussin, E. (2012). Defining insulin resistance from hyperinsulinemic-euglycemic clamps. *Diabetes care*, 35(7), 1605-1610.
- [57] Tolic, I. M., et al. (2000). Modeling the insulin-glucose feedback system: the significance of pulsatile insulin secretion. *Journal of theoretical biology*, 207(3), 361-375.
- [58] UCSF (2016) University Of California San Francisco Medical Center. Disponible en <https://surgery.ucsf.edu/conditions--procedures/type-1-diabetes.aspx>, (accessed: 20.07. 2017).
- [59] Van Herpe, T., et al. (2006). A minimal model for glycemia control in critically ill patients. *EMBS 06. 28th Annual International Conference of the IEEE* (pp. 5432-5435). IEEE.
- [60] Whitaker, H. J., & Farrington, C. P. (2004). Estimation of infectious disease parameters from serological survey data: the impact of regular epidemics. *Statistics in medicine*, 23(15), 2429-2443.
- [61] Wu, H., Zhu, H., Miao, H., & Perelson, A. S. (2008). Parameter identifiability and estimation of HIV/AIDS dynamic models. *Bulletin of mathematical biology*, 70(3), 785-799.
- [62] Swartz, J., and Bremermann, H. Discussion of parameter estimation in biological modelling: Algorithms for estimation and evaluation of the estimates. *Journal of Mathematical Biology*, 1975, vol. 1, no 3, p. 241-257.
- [63] Zill, D. G., & Cullen, M. R. (2008). Ecuaciones diferenciales. *McGraw-Hill Interamericana*.
- [64] Zimei, W. (2013). Mathematical models with delays for glucose-insulin regulation and applications in artificial pancreas. *Tesis Doctoral*.

Índice alfabético

- Índice de sensibilidad a la insulina, 65, 95
- Condición de Lipschitz, 4
- Consistencia, 20
- Convergencia, 20, 80
- Diabetes, 50, 53
- Error global de discretización, 21
- Error local de discretización, 20
- Estabilidad, 38
- Estabilidad absoluta, 38, 86
- Estimación de parámetros, 67, 95
- Existencia y Unicidad, 5
- Funciones de MATLAB, 79
- Glucosa, 51
- Gradiente, 72
- Hessiano, 72
- Insulina, 51
- Jacobiano, 72
- lsqnonlin, 79
- Método de Euler, 14, 80
- Método de Euler mejorado, 30
- Método de Euler modificado, 30
- Método de Gauss-Newton, 73
- Método de Levenberg-Marquardt , 76
- Método de optimización de Newton, 71
- Método de Runge-Kutta de cuarta orden, 35, 80
- Método Predictor-Corrector de cuarta orden, 46, 96
- Método Predictor-Corrector de quinta orden, 48
- Métodos de Adams-Bashforth, 45
- Métodos de Adams-Moulton, 46
- Métodos de paso único, 19
- Métodos de Runge-Kutta, 27
- Métodos de Taylor, 26
- Métodos Predictor-Corrector, 46
- Mínimos cuadrados lineales, 68
- Mínimos cuadrados no lineales, 71
- Modelo de Ackerman, 57
- Modelo lineal, 57
- Modelo mínimo de Bergman, 64, 94
- Optimización, 77
- Orden de convergencia, 23
- Problema de Cauchy, 3, 14, 77, 81
- Prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa, 56
- Prueba de tolerancia a la glucosa oral, 56
- Región de Estabilidad, 43
- Región de estabilidad método RK44, 43
- Sensibilidad a la insulina, 64, 65
- Series de Taylor, 15, 26
- Sistema glucosa-insulina, 51
- Sistema sobreamortiguado, 63
- Sistema subamortiguado, 61
- Sistemas de EDO, 6
- Tabla de Butcher, 28
- Tamaño de paso, 14, 38
- Tipos de diabetes
 - Diabetes Mellitus tipo 1 (DM-1), 53
 - Diabetes Mellitus tipo 2 (DM-2), 53
- Valores propios, 11, 60
- Vectores propios, 11, 60