

Universidad Autónoma Metropolitana
Unidad Azcapotzalco

División de Ciencias Básicas e Ingeniería

Licenciatura en Ingeniería en Computación

Dinámica de bacterias que proliferan en un implante médico, usando un autómata celular de dos dimensiones.

Laura Diana Soriano Torres

Matrícula 207202663

M. en C. Germán Téllez Castillo

Departamento de Sistemas

Profesor asociado

Trimestre 14 Invierno

Fecha de entrega - 24 de marzo de 2014

Declaratoria.

Yo, German Tellez Castillo, declaro que aprobé el contenido del presente Reporte de Proyecto de Integración y doy mi autorización para su publicación en la Biblioteca Digital, así como en el Repositorio Institucional de UAM Azcapotzalco.



Yo, Laura Diana Soriano Torres, doy mi autorización a la Coordinación de Servicios de Información de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Azcapotzalco, para publicar el presente documento en la Biblioteca Digital, así como en el Repositorio Institucional de UAM Azcapotzalco.



Índice

1. Resumen	5
2. Introducción	5
3. Antecedentes	5
4. Justificación	6
5. Objetivos	8
5.1. Objetivo general	8
5.2. Objetivos específicos	8
6. Marco Teórico	8
6.1. Especificaciones	8
7. Desarrollo del proyecto	13
7.1. Diagrama de casos de uso general	13
7.2. Diagrama de clases	13
7.3. Solución al problema	14
7.4. Recursos disponibles	17
8. Simulación y resultados	17
8.1. Peor caso	18
8.2. Caso promedio	29
8.3. Mejor caso	37
9. Análisis y discusión de resultados	45
9.1. Peor caso	45
9.2. Caso promedio	45
9.3. Mejor caso	46
10. Conclusiones	46

Tabla de figuras

1.	Figura 1: Estados que puede presentar la retícula SxS .	9
2.	Figura 2: Matriz A = Neutrophil, Matriz B = Epidermis; y su interacción.	10
3.	Figura 3: Diagrama general de la interfaz	13
4.	Figura 4: Diagrama de clases.	14
5.	Figura 5: Simulación de cada célula de forma independiente.	15
6.	Figura 6: Movimiento de una célula.	16
7.	Figura 7: Generación de células G.	16
8.	Figura 8: Interfaz inicial.	17
9.	Figura 9: Para introducir cifra de albumin.	18
10.	Figura 10: Introducir cifra de albumin simulación 0,1.	19
11.	Figura 11: Vista inicial de la simulación con 0.1.	20
12.	Figura 12: Vista de la simulación 0,1 después de una hora.	21
13.	Figura 13: Vista de la simulación 0,1 después de una hora. Gráfica Neutrophils.	22
14.	Figura 14: Vista de la simulación 0,1 después de una hora. Gráfica Epidermis.	23
15.	Figura 15: Vista de la simulación 0,1 después de 10 horas.	24
16.	Figura 16: Gráfica Neutrophils correspondiente a la simulación 0,1 después de 10 horas.	25
17.	Figura 17: Gráfica Epidermis correspondiente a la simulación 0,1 después de 10 horas.	26
18.	Figura 18: Vista de la simulación 0,1 después de 20 horas.	27
19.	Figura 19: Gráfica Neutrophils correspondiente a la simulación 0,1 después de 20 horas.	28
20.	Figura 20	29
21.	Figura 21: Introducir cifra de albumin.	30
22.	Figura 22: Vista inicial de la simulación 2.	30
23.	Figura 23: Vista de la simulación 2 después de una hora	31
24.	Figura 24: Vista de la simulación 2 después de una hora. Gráfica Neutrophils.	32
25.	Figura 25: Vista de la simulación 2 después de una hora. Gráfica Epidermis.	32
26.	Figura 26: Vista de la simulación 2 después de 10 horas.	33
27.	Figura 27: Gráfica Neutrophils correspondiente a la simulación 2 después de 10 horas.	34
28.	Figura 28: Gráfica Epidermis correspondiente a la simulación 2 después de 10 horas.	35
29.	Figura 29: Vista de la simulación 2 después de 20 horas.	35
30.	Figura 30: Gráfica Neutrophils correspondiente a la simulación 2 después de 20 horas.	36
31.	Figura 31: Gráfica Epidermis correspondiente a la simulación 2 después de 20 horas.	37
32.	Figura 32: Introducir cifra de albumin, simulación 3.	38
33.	Figura 33: Vista inicial de la simulación 2.	38
34.	Figura 34: Vista de la simulación 3 después de una hora.	39
35.	Figura 35: Vista de la simulación 3 después de una hora. Gráfica Neutrophils.	39
36.	Figura 36: Vista de la simulación 3 después de una hora. Gráfica Epidermis.	40
37.	Figura 37: Vista de la simulación 3 después de 10 horas.	41
38.	Figura 38: Gráfica Neutrophils correspondiente a la simulación después de 10 horas.	42
39.	Figura 39: Gráfica Epidermis correspondiente a la simulación 3 después de 10 horas.	43
40.	Figura 40: Vista de la simulación 3 después de 20 horas.	43
41.	Figura 41: Gráfica Neutrophils correspondiente a la simulación 4 después de 20 horas.	44
42.	Figura 42: Gráfica Epidermis correspondiente a la simulación 4 después de 20 horas.	45
43.	Figura 43: Simulación 4 después de una hora, con una inyección de albumin de 0.1.	47

1. Resumen

El proyecto terminal esta basado en autómatas celulares; esto implica que la simulación que se presenta a lo largo de este reporte se rige por un conjunto de reglas y movimientos aleatorios.

Lo que se pretende en este proyecto es mostrar de forma gráfica, que es lo que esta ocurriendo si se pone un implante médico en un paciente. Que probabilidades existen de poder combatir la infección del estafilococo epidermidis para que el paciente no rechace el implante, si se agrega una dosis de antibiótico al implante.

La retícula programada para la simulación es de dos dimensiones, donde se presenta de forma gráfica la interacción entre células, bacterias, albumin y un conjunto de antibiótico que se encarga de combatir la infección conforme pasa el tiempo.

2. Introducción

En este proyecto terminal trataremos un problema en la medicina, que trata de las infecciones en los dispositivos médicos implantados debido a la abundancia de bacterias. Cuando la epidermitis¹ se encuentra dentro del cuerpo se congrega en comunidades llamadas biofilms y es difícil erradicarlas del paciente causando serias complicaciones de salud.

En el proyecto terminal se simularan las interacciones de la epidermidis-neutrophils para determinar las condiciones en las que el sistema inmune pueda ser capaz de contener la infección y evitar el rechazo del implante. El autómata celular que se diseñara también puede ser usado como herramienta para determinar la cantidad de antibióticos para combatir la formación de biofilms en implantes médicos.

Los modelos de autómatas celular son sistemas dinámicos en los que el espacio y el tiempo son discretos. Un autómata celular consiste de una retícula regular en donde cada parte de la retícula se le llama sitio o célula y tiene un valor llamado estado el cual es actualizado sincrónicamente en etapas de tiempo discretas por medio de funciones locales, las cuales toman en cuenta el estado de las células vecinas (vecindad) que afectan el estado de la célula a considerar. En el proyecto terminal se empleara una autómata celular para simular las interacciones entre la neutrophils y la epidermidis, y se diseñaran un conjunto de reglas para el movimiento de las células y el crecimiento de las bacterias. Además nos interesa determinar el porcentaje de albúmina y fibrinogen en una mezcla que contribuya a disminuir la infección bacterial, ya que ellos tienen diferentes efectos sobre el control de dicha infección.

3. Antecedentes

Los proyectos terminales con los que tiene relacione ste proyecto son los siguientes:

¹”Epidermitis: Inflamación de la epidermis, la capa más externa de la piel.”

- ★ Modelación de crecimiento y contracción de un tumor utilizando un autómata celular tridimensional. El proyecto terminal trata de un problema médico referente a tumores; donde diseña e implementa un algoritmo que simula el comportamiento de un tumor usando autómatas celulares.
- ★ Modelación y simulación de la dinámica de crecimiento de un tumor avascular usando autómatas celulares. Es un proyecto terminal que trata de un problema médico, donde modela y simula por medio de un algoritmo basado en autómatas celulares la dinámica de crecimiento de un tumor avascular.
- ★ Invasión de células cancerígenas en tejido cerebral, guiado por un prepatron. Este proyecto terminal tiene relación en la forma de combatir un problema médico, por medio de autómatas celulares.

4. Justificación

Los dispositivos médicos implantados son cada vez mas importantes en la práctica médica.[1] Debido a la abundancia de bacterias colonizadoras en la piel, las reacciones infecciosas sobre tales implantes constituye hoy un problema para la medicina moderna.[2]

El integrante mas común del grupo de los estafilococos² es el estafilococo epidermidis, [3] que es una bacteria colonizadora de la piel y las membranas mucosas de los seres humanos y otros mamíferos. Esta bacteria se a caracterizado como el principal patógeno implicado en las infecciones del torrente sanguíneo, infecciones cardiovasculares, infecciones en el ojo, oído, nariz y garganta. Al ser un colonizador de la piel humana y uno de los mas frecuentes patógenos bacterianos en los hospitales, es casi imposible evitar la entrada de la epidermidis al cuerpo mientras se inserta un implante médico. [2, 3] Una vez en el cuerpo el epidermidis puede conducir a una amplia variedad de complicaciones incluyendo inflamaciones, trombosis, infecciones y fibrosis [1], estas complicaciones tienen un efecto directo sobre la estabilidad del dispositivo implantado, debido a que desencadena la respuesta inmune, incluyendo una rápida acumulación de células fagocitas.

Si el sistema inmune no es capaz de erradicar la epidermidis durante las primeras horas después de que entro al cuerpo, la formación de biofilms es probable que inicie.

Un biofilm se compone de células bacterianas inmovilizadas en sustrato, y esta frecuentemente empotrado en una matriz polímera orgánica de origen microbiano. Los biofilms aparecen de muchas formas diferentes incluyendo capas y mas aún micro-colonias mas complejas que están arregladas en los tallos o en la formación de hongos [4, 5]. Una vez protegidos por el biofilm erradicar la bacteria por el sistema inmune es difícil. [6]Estudios sugieren que los biofilms están presentes en la superficie del implante al menos en las 16 primeras horas. Un biofilms joven es mas vulnerable al ataque de las células fagocitas. La mayoría de los antibióticos son solo eficaces contra las bacterias de crecimiento rápido y que residen en las capas externas del biofilm, mientras que las bacterias de crecimiento lento que están en la parte interna del biofilm tienden a persistir en el cuerpo [7].

²”Estafilococo: El estafilococo es el nombre común para el Staphylococcus, un tipo de bacteria. Estas bacterias pueden vivir sin ocasionar daño en muchas superficies de la piel. Sin embargo, cuando la piel se lastima o sufre una punción, las bacterias estafilocócicas pueden ingresar en la herida y provocar una infección.”

Es crítico que el sistema inmune destruya la mayoría de las bacterias antes de que el biofilm comience a formarse, estudios recientes sugieren que la formación de biofilms o epidermidis es regulada por una comunicación clínica entre las bacterias. [8] Cuando las comunidades bacterianas alcanzan un cierto tamaño ellas están listas para reunirse en un biofilm por lo que comienzan a liberar una sustancia química específica que da la señal para iniciar el proceso de unión.

Al alterar el sistema AGR estos químicos no son liberados por lo que el biofilm nunca se forma lo cual permite al sistema inmune destruir las bacterias y contener la infección.

De todos los tipos de células fagocitosas la mas importante para la defensa del sistema inmune contra la epidermidis, son las células blancas neutrophils, con el fin de atacar el crecimiento de la epidermidis sobre implantes médicos las células neutrophils se adhiere a la superficie del dispositivo y se mueve hacia la formación de bacterias [1], la fuerza de la adherencia de la neutrophils al implante médico depende del tipo de proteína presente en la superficie del implante. El fibrinogen y el albúmin son dos de las proteínas mas comunes utilizadas en los implantes médicos. El fibrinogen facilita un fuerte vinculo entre los neutrophils y el implante ya que es reconocido como una sustancia maligna por el sistema inmune. Sin embargo, fibrinogen también trabaja como un distractor para los neutrófilos porque los fagocitos se colocan en un solo lugar para atacar el fibrinogen, y moverse lentamente hacia la bacteria [8, 9]. En contraste el albumin no es reconocido por los fagocitos por una sustancia maligna y entonces las células neutrophils pueden moverse libremente alrededor del implante.

Otra importante distinción entre albumin y fibrinogen es la cantidad de neutrophils que cada proteína pueda traer. Estudios experimentales sugieren dos grupos de chemoquinas, proteína inflamatoria macrofaga (redondos MIM) y la proteína chemo-atacante monocita (redondos MCP) parecen desempeñar un papel importante en las interacciones del implante fagocito (redondos XUE).

Por chemokines las células neutrophils presentes sobre la superficie del implante son capaces de atraer mas neutrophils al lugar. Estas interacciones chemotacticas crean ondas entrantes de células fagocitosas, que ayudan contra la infección bacteriana; mientras que fibrogen es interpretado como una amenaza para el cuerpo por los que muchos fagocitos son atraídos hacia ellos, el implante cubierto con albumin no es percibido como una amenaza y por tanto menos fagocitos están presentes para combatir la infección.

En este trabajo se examinara una variedad de mezclas de fibrinogen y albumin con el objetivo de mejorar la efectividad de respuesta del sistema inmune. Hallando esta cantidad factible de cada una de estas dos proteínas podremos ayudar al sistema inmune a destruir mucho de la bacteria antes de que esta inicie la formación de biofilms. Esto podría reducir el número de dispositivos de implantes médicos y mejorar la habilidad del sistema inmune del cuerpo para combatir las infecciones bacterianas. Las simulaciones también pueden ser usadas para ayudar a determinar la cantidad procreada de antibióticos a usar sobre el área implantada de tal forma que la infección epidermidis pueda ser controlada exitosa-mente así como para predecir lo que sucederá si la formación de biofilms es evitada.

5. Objetivos

5.1. Objetivo general

Modelar la interacción entre la epidermidis³ y neutrophils⁴ sobre la superficie de un dispositivo implantado con una mezcla de albumin⁵ y fibrinogen⁶ usando un autómata celular de dos dimensiones.

5.2. Objetivos específicos

- ★ Diseñar un algoritmo basado en autómatas celulares de dos dimensiones que permita modelar la interacción entre la epidermidis y neutrophils sobre la superficie de un dispositivo implantado con una mezcla de albumin y fibrinogen.
- ★ Implementar el algoritmo diseñado.
- ★ Simular el comportamiento del algoritmo.
- ★ Validar los resultados generados por la simulación y de ser necesario hacer ajustes al algoritmo.
- ★ Crear una interfaz gráfica para el algoritmo validado.

6. Marco Teórico

6.1. Especificaciones

El autómata celular sera implantado sobre una retícula $SxS = 120x120$. $S = 120$ representa una retícula de tamaño aproximado de 0,01 % del área del implante promedio usado.

Un cuadro en la retícula estará ocupado por una bacteria; mientras que una célula neutrophil ocupara un cuadrado $cxc = 12x12$. Usaremos $c = 12$ dado que el radio entre una célula neutrophils y una bacteria epidermidis es aproximadamente de $\frac{1}{3}$.

Cada cuadrado en la retícula esta en uno de los siguientes cuatro estados, ver la figura 1:

- ★ Vacío.

³”Estafilococo epidermidis: Es una de 33 especies conocidas pertenecientes al género Staphylococcus. Las bacterias poseen una capa externa de polisacáridos que se adhieren firmemente al plástico, lo que también contribuye a impedir la penetración de los antibióticos dificultando el tratamiento.”

⁴” Neutrophils: Neutrófilos granulados, son células blancas que se encuentran regularmente en la sangre, cuando comienza la fase de inflamación, como resultado de la inflamación bacteriana. Son células predominantes en pus explicando su aspecto blanquecino/amarillento y se reclutan al sitio de la lesión en cuestión de minutos después de un traumatismo y son la característica de la inflamación aguda.”

⁵” Albumin: Proteína moderadamente soluble en soluciones salinas concentradas. Se encuentran regularmente en el plasma sanguíneo. Es la principal proteína en el plasma humano y su principal función es regular la presión osmótica de la sangre.”

⁶” Fibrinogen: Es una proteína producida por el hígado. Esta proteína ayuda a detener el sangrado al favorecer la formación de coágulos sanguíneos.”

- ★ Cubierta con epidermidis.
- ★ Cubierta con una célula neutrophil y una epidermidis.
- ★ Cubierta con una célula neutrophils pero sin alguna bacteria presente.

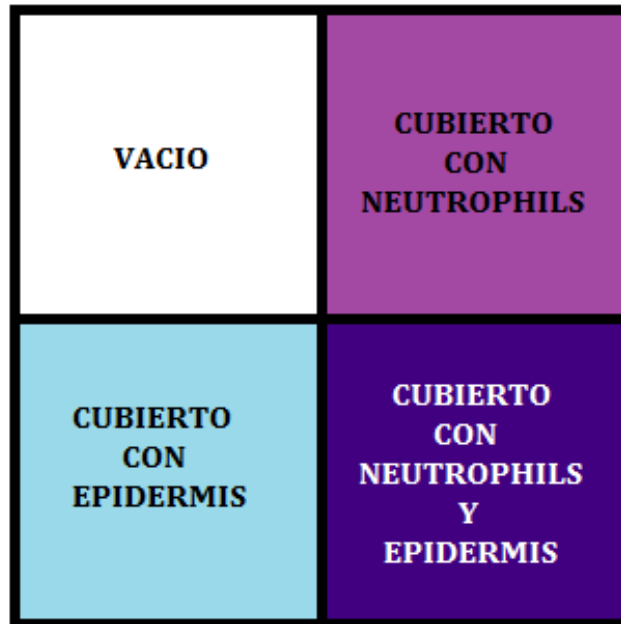


Figura 1: Estados que puede presentar la retícula $S \times S$.

Cada simulación numérica consistirá de una serie de etapas iterativas. Se inicializará el modelo con dos matrices $S \times S$. Cada entrada de cada matriz representa un cuadrado en la retícula. La primera matriz contendrá las células neutrophils de tamaño $c \times c$ y la segunda matriz contendrá las bacterias epidermis, ver la figura 2.

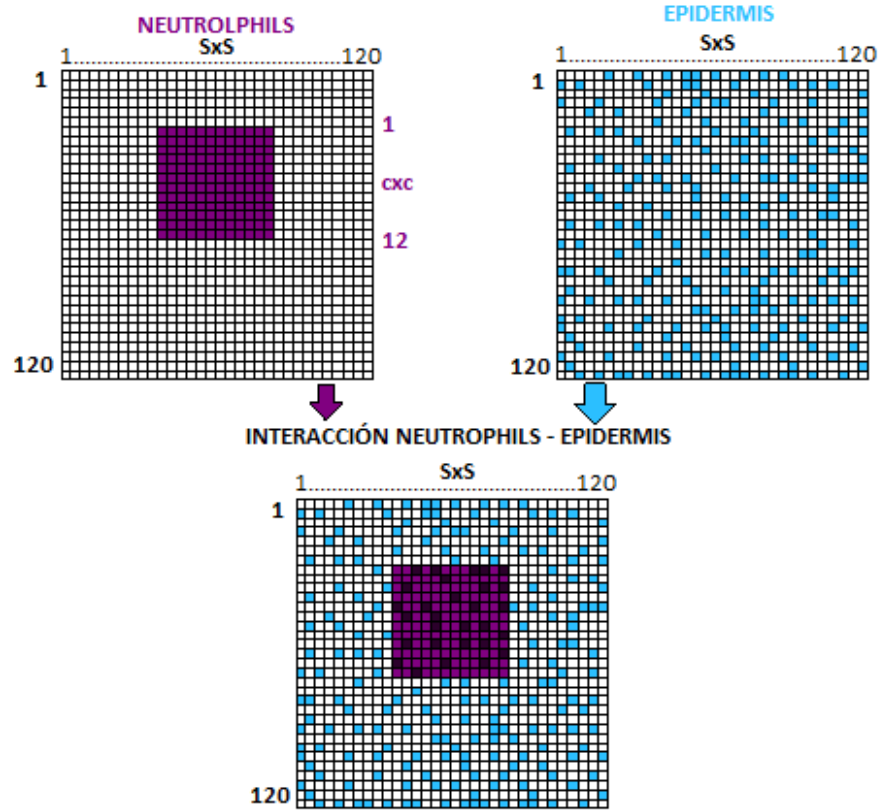


Figura 2: Matriz A = Neutrophil, Matriz B = Epidermis; y su interacción.

Las nuevas células serán acomodadas aleatoria-mente en los espacios disponibles del implante asegurando que ningunas dos células se traslapen sobre el implante. La proteína nueva es una mezcla de albumin y fibrinogen, Por conveniencia se usara una variable para cuantificar los porcentajes de albumin en la proteína nueva. Esta variable sera un número entre 0 y 1 que indicara la fracción de albumin en la proteína nueva mezclada, por lo que uno menos la variable representara la cantidad de fibrinogen en la mezcla de la proteína nueva.

Para iniciar con la simulación primero se pedirá la cantidad de albumin y en base a ella se calculara la cantidad de fibrinogen presente.

En la segunda matriz, b unidades de epidermidis serán colocadas aleatoria-mente sin ningún límite sobre el número de bacterias que pueden residir en una retícula cuadrada. En este caso máximo pueden residir 14400 bacterias, que corresponde al número de cuadros que puede haber en la retícula.

La cantidad inicial de células neutrophils sobre la superficie implantada, m , será calculada por la siguiente función:

$$m(A) = \text{redondeo} \left[8(1 - A) \frac{b}{\beta} \right] + 2$$

donde A denota la fracción de albumín en la mezcla proteica.

b es la cantidad de bacterias que existe en ese momento.

β es el factor de normalización. Sera igual a 9072 que representa el promedio inicial de la bacteria sobre el implante experimentado.[TANG, 2010]

La función m depende solo de la cantidad de albumin en la mezcla de la proteína, en la cantidad inicial de bacterias desde que no haya neutrophils sobre la superficie del implante.

En la primera matriz A seleccionaremos aleatoria-mente $Mblock's$ de cuadrados numerados *exc.* Cada block representara una célula neutrophil y cada una de ellas tendrá la habilidad para moverse en 8 diferentes direcciones.

La dirección i es elegida con una probabilidad Pi , con $i = 1, 2, \dots, 8$, y el valor de P es la concentración de bacterias en cada dirección, donde $P \in [0, 1]$.

Cada etapa de tiempo checará el área bajo cada célula Neutrophils para saber si en esa zona se encuentra la bacteria epidermidis.

Uno de los siguientes dos casos se cumple:

Existe alguna bacteria bajo el área cubierta por el neutrophil. En este caso el neutrophil no se mueve y consume una unidad de bacteria en cada etapa de tiempo hasta que no haya mas bacterias bajo el área cubierta por el neutrophil.

La unidad de tiempo usada para la simulación sera $\Delta t = 20s$.

No existe bacteria bajo el área cubierta por el neutrophil. En este caso la células se mueven a un espacio vecino disponible, libre de otra célula neutrophil para $i = 1, 2, \dots, 8$ con probabilidad Pi la dimensión i del movimiento de la célula es determinada aleatoria-mente de acuerdo a una probabilidad especifica asignada a cada dirección. Las células de neutrophil se mueve hacia altas concentraciones de bacterias con una mayor probabilidad Pi .

Para calcular P consideraremos una retícula de 3×3 donde la célula neutrophil estará en el cuadro central de la retícula, entonces calcularemos Pi .

T_s representa el tiempo que toma a cada célula neutrophils para moverse una unidad en el espacio (Un cuadro de la retícula del modelo).

$$T_s(A) = \lfloor e^A(1 - A) \rfloor$$

Para tomar en consideración las interacciones entre las células de neutrophil, adicionaremos células G para el sistema cada dx unidades de tiempo donde dx es una constante y G es una función de la mezcla de la proteína "la cantidad de la bacteria actualmente presente y la cantidad de fagotosis en el modelo en ese tiempo".

El tiempo en que el neutrophil es incorporado a la simulación es: $dx = 180 * \Delta t$, esto representara un intervalo de una hora.

Cuando los niveles de albumín decrecen, los neutrophils son reclutados; lo que significa que más neutrophils son incorporados al modelo cada hora.

Para representar la cantidad de células neutrophils que serán incorporadas al sistema cada hora se expresa por la siguiente ecuación:

$$G(A) = \text{redondeo} \left[\left(2(1 - A) \frac{b}{\beta} + \frac{1}{2} \right) n \right]$$

donde A denota la fracción de albumín en la mezcla proteica.

b es la cantidad de bacterias que existe en ese momento.

n es el número de células neutrophils en ese momento.

β es el factor de normalización. Sera igual a 9072 que representa el promedio inicial de la bacteria sobre el implante experimentado.[TANG, 2010]

Las nuevas células serán acomodadas aleatoria-mente en los espacios disponibles del implante asegurando que ningunas dos células se traslapen sobre el implante. La proteína nueva es una mezcla de albumin y fibrinogen, Por conveniencia se usara una variable para cuantificar los porcentajes de albumin en la proteína nueva. Esta variable sera un número entre 0 y 1 que indicara la fracción de albumin en la proteína nueva mezclada, por lo que uno menos la variable representara la cantidad de fibrinogen en la mezcla de la proteína nueva.

Se modelaran las primeras $76hrs.$ después de que el implante sea introducido al cuerpo.

Después de $20hrs.$ la bacteria epidermidis comenzara a formar un biofilm y el sistema inmune se volverá gradualmente menos efectivo en el combate a la infección.

Después de $52hrs.$ el sistema inmune no podrá combatir la infección.

El tiempo en que el neutrophil es incorporado a la simulación es: $dx = 180 * \Delta t$, esto representara un intervalo de una hora.

Cuando los niveles de albumín decrecen, los neutrophils son reclutados; lo que significa que más neutrophils son incorporados al modelo cada hora.

Ejecutaremos la simulación y recuperaremos la cantidad de bacterias en cada simulación después de $20hrs.$, $52hrs.$ y $76hrs.$

Para observar los resultados para los diferentes porcentajes de albumín y fibrinogen 2 estrategias son usadas:

★ El dispositivo médico es pre-vestido con antibióticos antes de implantarse.

★ La formación de biofilm puede ser bloqueada [KONG, 2006].

Para incluir el efecto de los antibióticos en el modelo, cada cierto tiempo, algún porcentaje de la bacteria sera eliminado aleatoria-mente del implante.

La cantidad de tiempo y porcentaje será modificado para describir los efectos de los diferentes tipos de antibióticos.

La formación de biofilm puede ser limitada interrumpiendo el sistema AGR para prevenir la adhesión de bacterias.

Se modelaran las primeras *76hrs.* después de que el implante sea introducido al cuerpo.

Después de *20hrs.* la bacteria epidermidis comenzara a formar un biofilm y el sistema inmune se volverá gradualmente menos efectivo en el combate a la infección.

Después de *52hrs.* el sistema inmune no podrá combatir la infección.

Consideraremos el tiempo de la bacteria dentro de un biofilm es de *200min.*, [KONIG, 2001], mientras que el tiempo de la bacteria libre bajo estrés será de *600min.* [TANG, 2010]

7. Desarrollo del proyecto

7.1. Diagrama de casos de uso general

A continuación se muestra el diagrama, de casos de uso general que representa la iteracción entre el usuario y el programa, ver la figura 3.

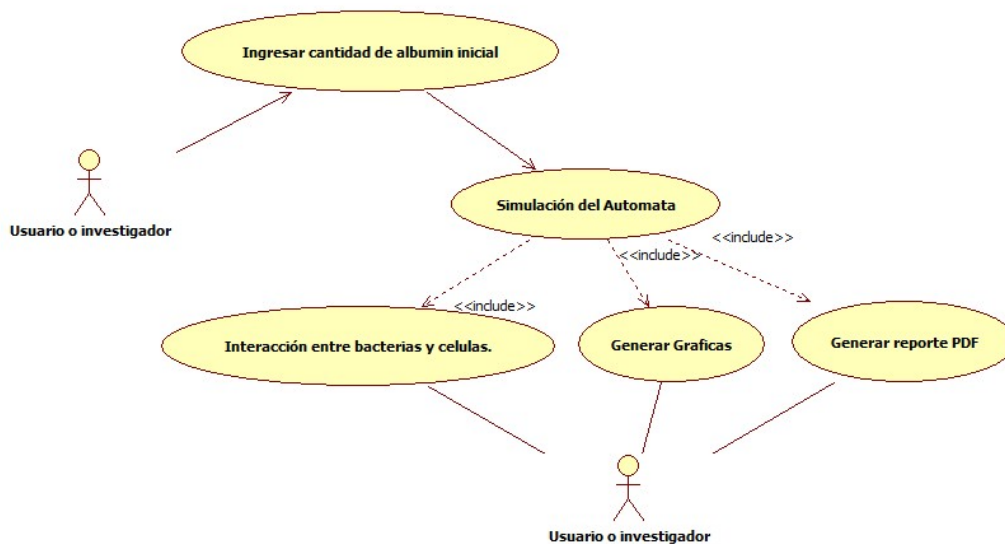


Figura 3: Diagrama general de la interfaz

7.2. Diagrama de clases

A continuación se muestra la forma en que quedara estructurado el programa "Diagrama de clases", ver la figura 4.

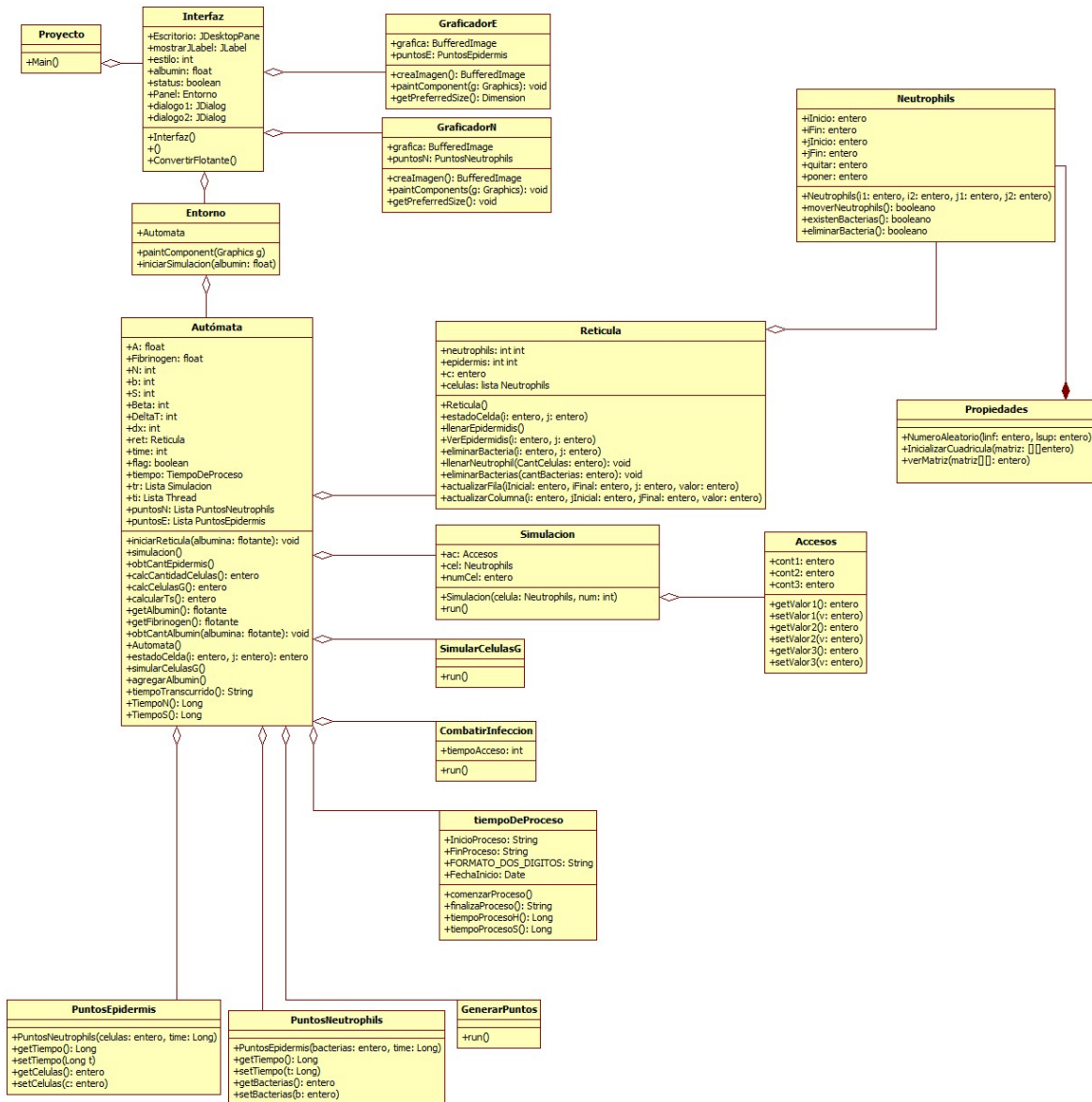


Figura 4: Diagrama de clases.

7.3. Solución al problema

Para dar solución al problema planteado, se llevaron acabo los siguientes pasos:

- φ Primero se solicita la cantidad de albumin presente, ya que este valor es indispensable para inicializar la matriz epidermis, la matriz de neutrophils y empezar la simulación.
- φ Se calcula la cantidad de fibrinogen.
- φ Se inicializa el tiempo de proceso para saber la hora exacta en que inicio la simulación.
- φ Se calcula aleatoria-mente la cantidad inicial de bacterias que se agregaran a la simulación.

- ϕ Se llena la matriz de epidermis con la cantidad de bacterias calculadas.
- ϕ Se calcula la cantidad de células inicial con la función $m(A)$.
- ϕ Se llena la matriz de Neutrophils para comenzar la simulación. Cabe señalar que por cada célula creada se actualiza la variable N "representa la cantidad presente de neutrophils"
- ϕ Inicia la simulación.
 - ϑ Por cada una de las células creadas, en el paso anterior se crea un hilo llamando a una clase de tipo Simulación la cual se encargara de matar las bacterias que se encuentren bajo su misma área o de mover a la célula a un espacio correcto, ver la figura 5.

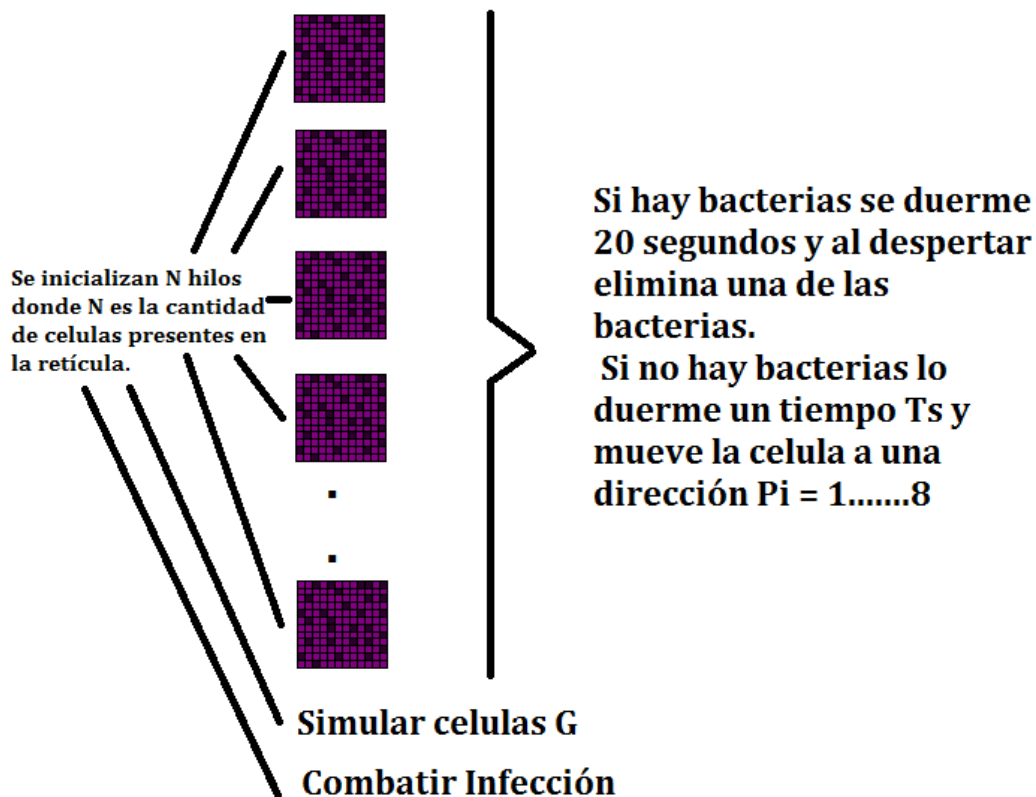
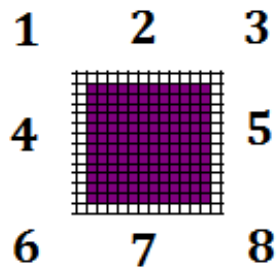


Figura 5: Simulación de cada célula de forma independiente.

- ϑ Cuando se elimina una bacteria se actualiza la variable b "se resta una unidad", cantidad de bacterias presentes en ese instante de tiempo.
- ϑ Cuando se mueve una célula lo puede hacer en 8 diferentes direcciones ya sea al noreste, al norte, al noroeste, al este, al oeste, al sureste, al sur y al suroeste, ver la figura 6.



Se puede mover en 8 diferentes direcciones

Figura 6: Movimiento de una célula.

∅ Además se puede ver que genera dos hilos internos, el primero se encarga de simular las células G, el cual consiste en dormirse durante un tiempo $dx = 1hora$ "un intervalo de una hora", y al despertar calcula la cantidad de células G que va a agregar a la simulación con la función $G(A)$ y las agrega. Cabe señalar que por cada célula creada se actualiza la variable N "representa la cantidad presente de neutrophils"
 Una vez agregadas crea un hilo de tipo simulación por cada célula nueva, para seguir con la interacción, ver la figura 7.

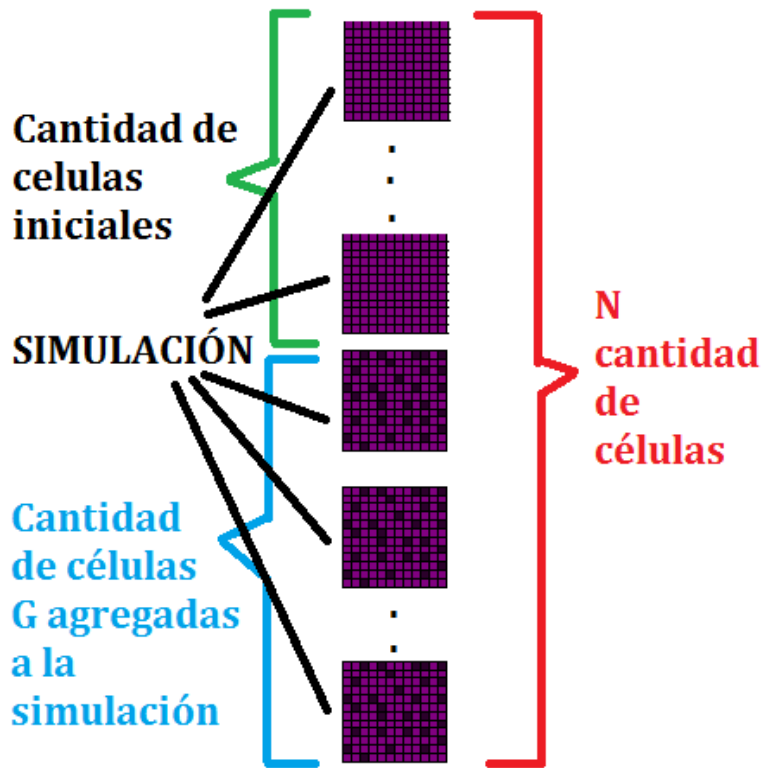


Figura 7: Generación de células G.

- ∅ Cabe señalar que después de 20 horas el tiempo que dormirán los hilos se alargara cada vez mas para poder eliminar las bacterias presentes, debido a la generación de biofilm.
- ∅ El segundo hilo, iniciando se duerme durante un tiempo aleatorio. Cuando despierta calcula una cantidad aleatoria de bacterias a eliminar y se encarga de eliminar esa cantidad de bacterias. Despues de 56 horas ya no sera posible combatir mas la infección.

7.4. Recursos disponibles

- ★ Laptop Lenovo modelo Y550, con disco duro de 500 GB, memoria RAM de 6 GB, procesador 2.5 GHz, pantalla 15.6 pulgadas WXGA, sistema operativo Ubuntu 12.02 y Windows 7.
- ★ Lenguaje de programación Java usando el entorno de trabajo NetBeans 7.2.1.
- ★ JDK 1.7.0_17
- ★ Librerías JFreeChart y iText.

8. Simulación y resultados

En la figura 8, se muestra la interfaz inicial.

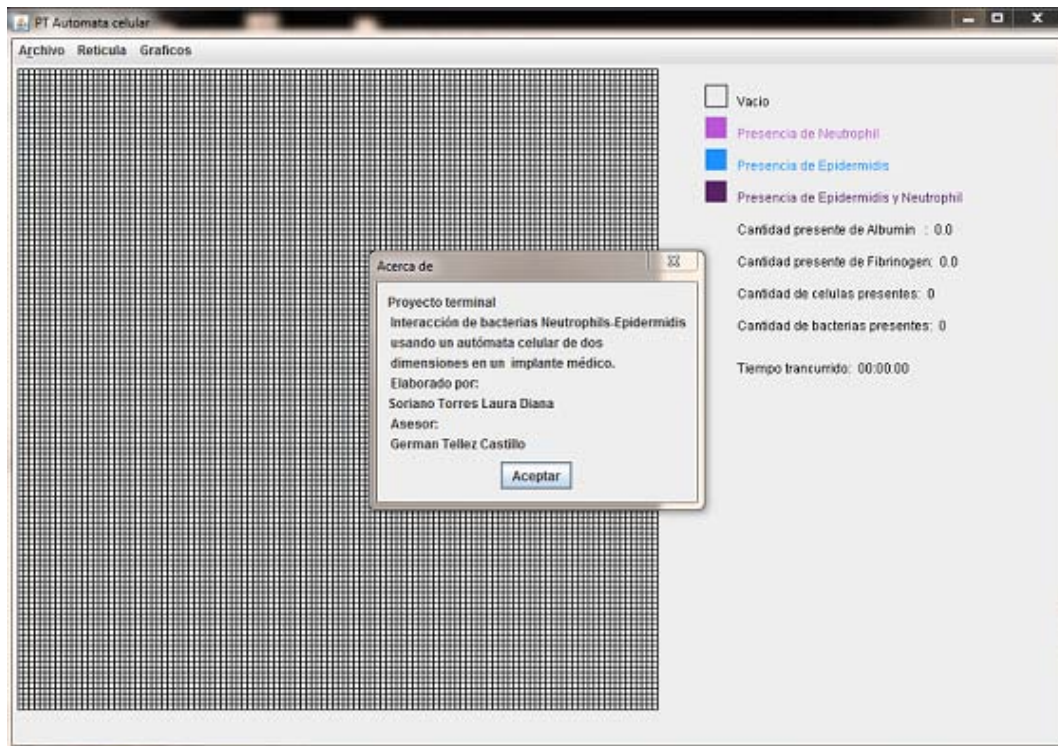


Figura 8: Interfaz inicial.

En la figura 9, se muestra la interfaz cuando el usuario inserta una nueva cantidad de albumin en un intervalo de 0 y 1. Cabe señalar que en caso de meter un valor incorrecto la ventana continua mostrándose hasta introducir un valor correcto.

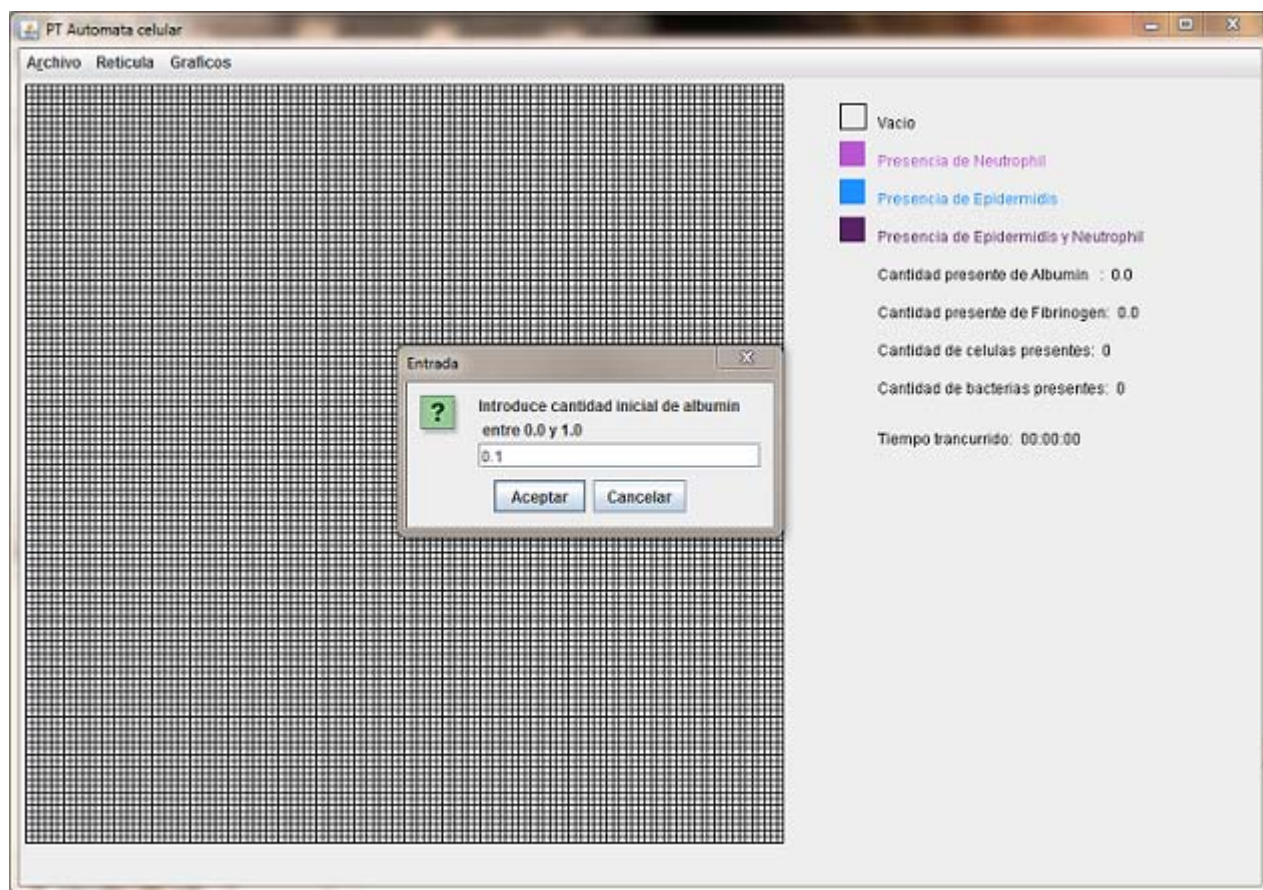


Figura 9: Introducir cifra de albumin.

De acuerdo a las simulaciones para presentar el proyecto se tuvieron los siguientes resultados.

8.1. Peor caso

En la primera imagen se puede observar la cantidad de albumin inyectada a la simulación, ver figura 10.

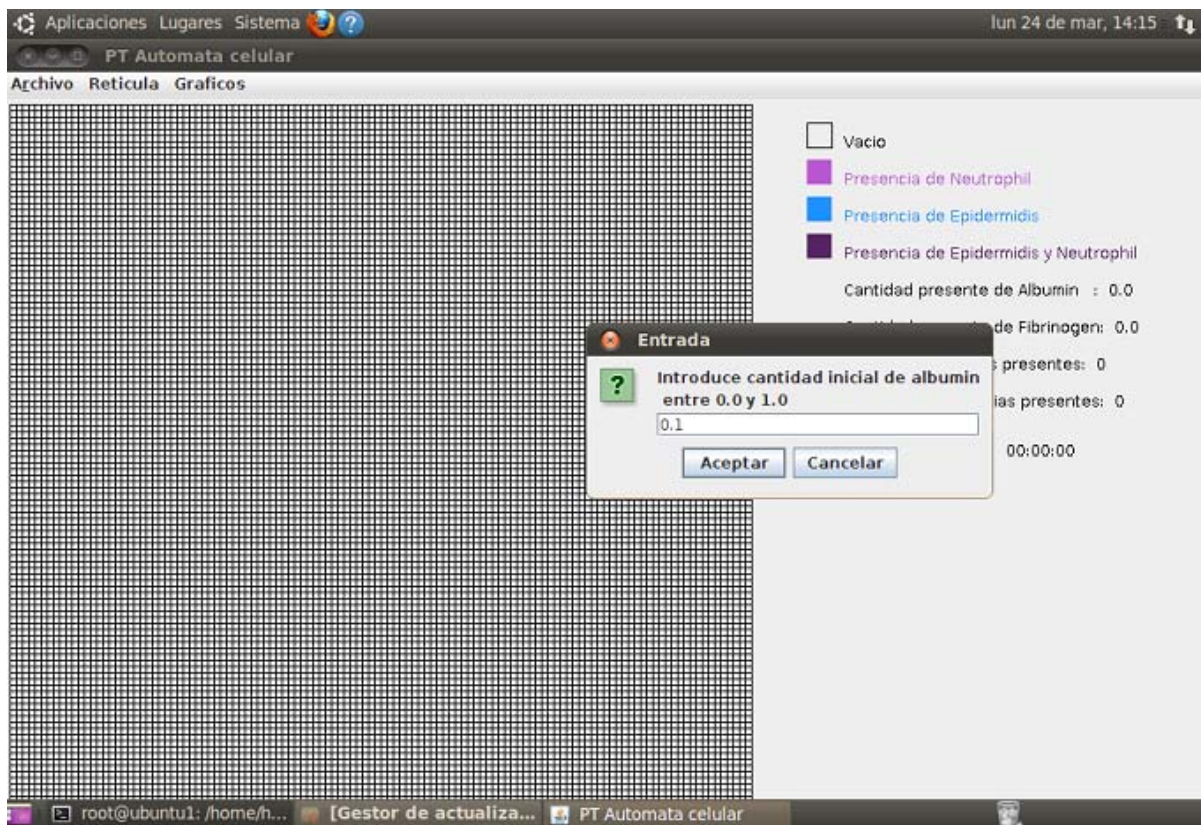


Figura 10: Introducir cifra de albumin.

En la siguiente figura se muestra la pantalla inicial que muestra el inicio de la simulación, ver figura 11.

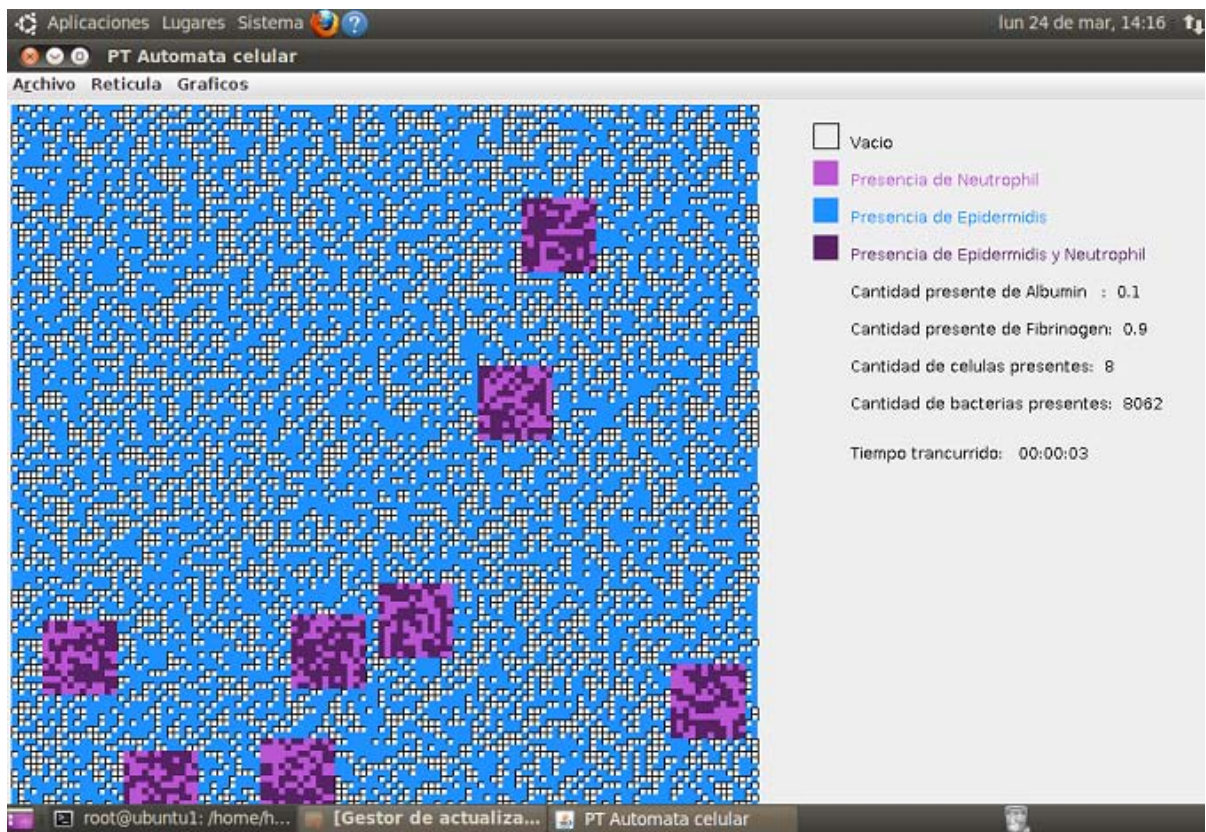


Figura 11: Vista inicial de la simulación.

En la siguiente figura se muestra el avance de la simulación después de una hora, esto es para saber si hubo adición de células G, ya que depende de la ocurrencia inicial para saber si se tendrán resultados satisfactorios, ver figura 12.

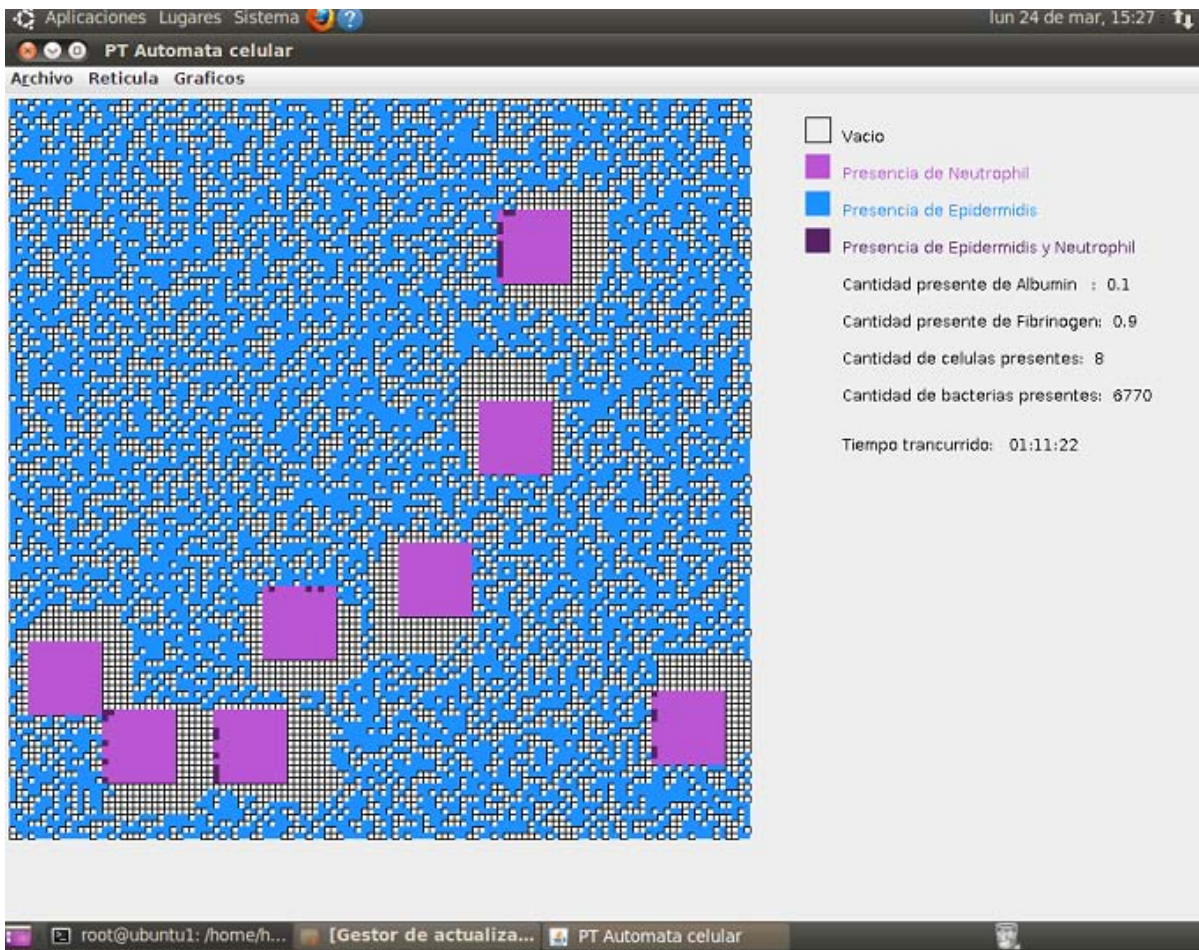


Figura 12: Vista de la simulación después de una hora.

En la figura 13, se muestra la gráfica de Neutrophils correspondiente a la simulación después de una hora.

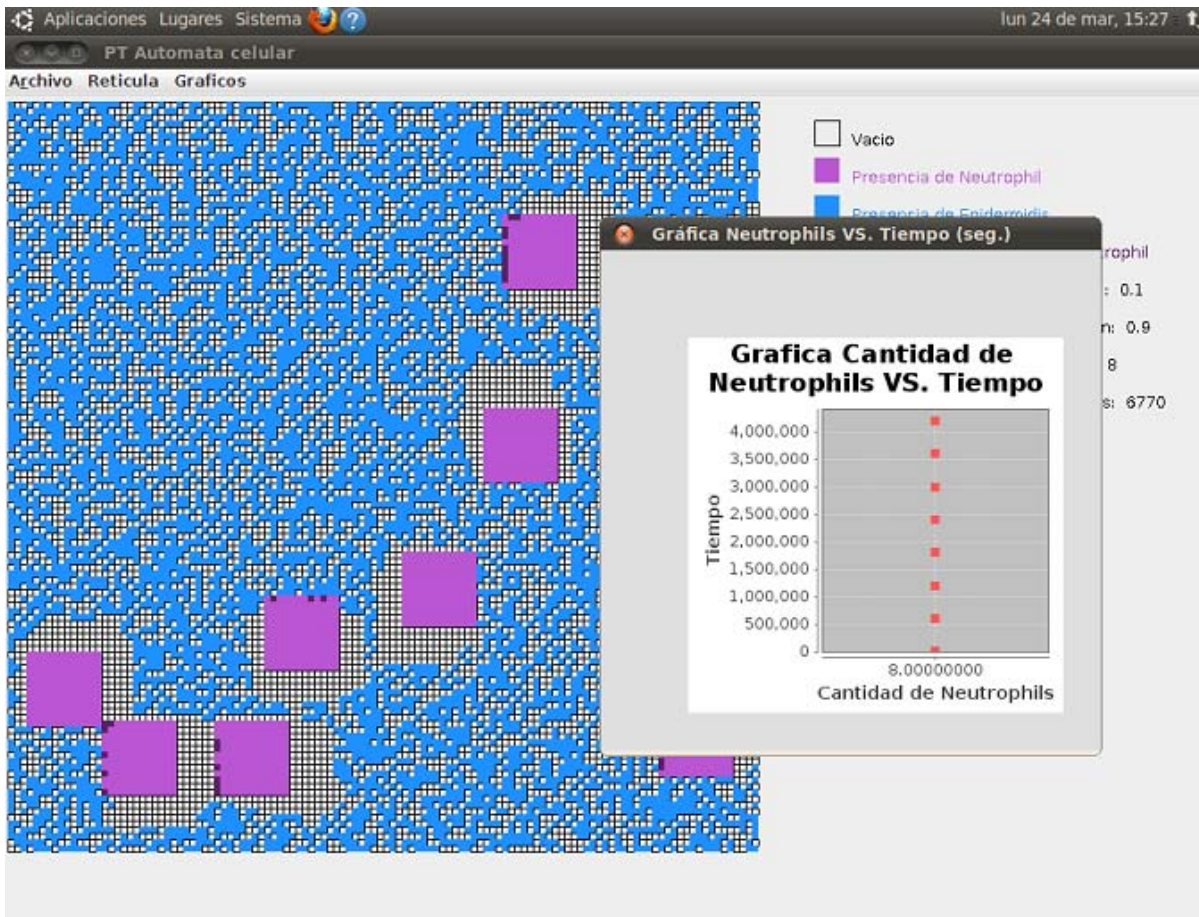


Figura 13: Vista de la simulación después de una hora. Gráfica Neutrophils.

En la figura 14, se muestra la gráfica de Epidermis correspondiente a la simulación después de una hora.

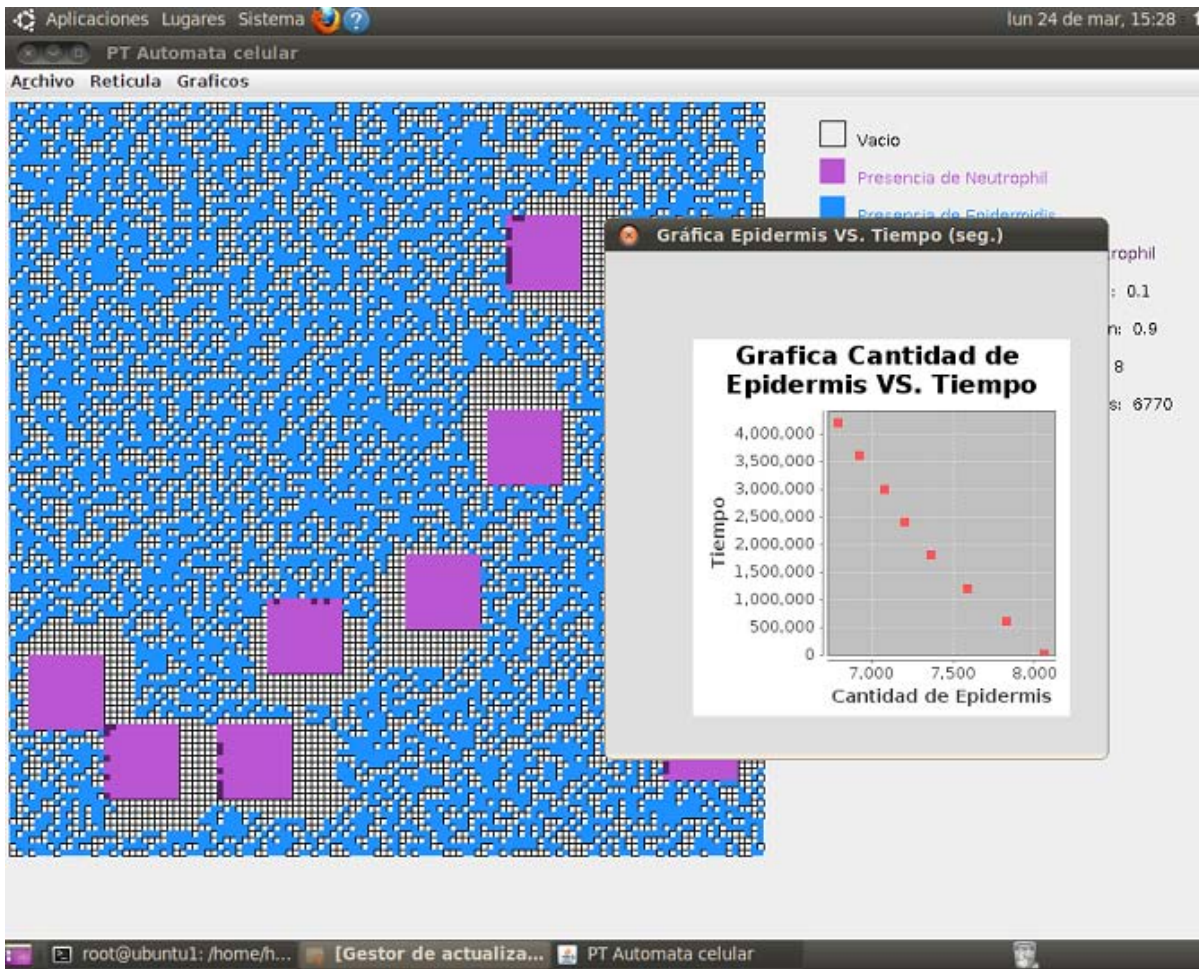


Figura 14: Vista de la simulación después de una hora. Gráfica Epidermis.

En la figura 15, se muestra el avance de la simulación obtenida después de 10 horas.

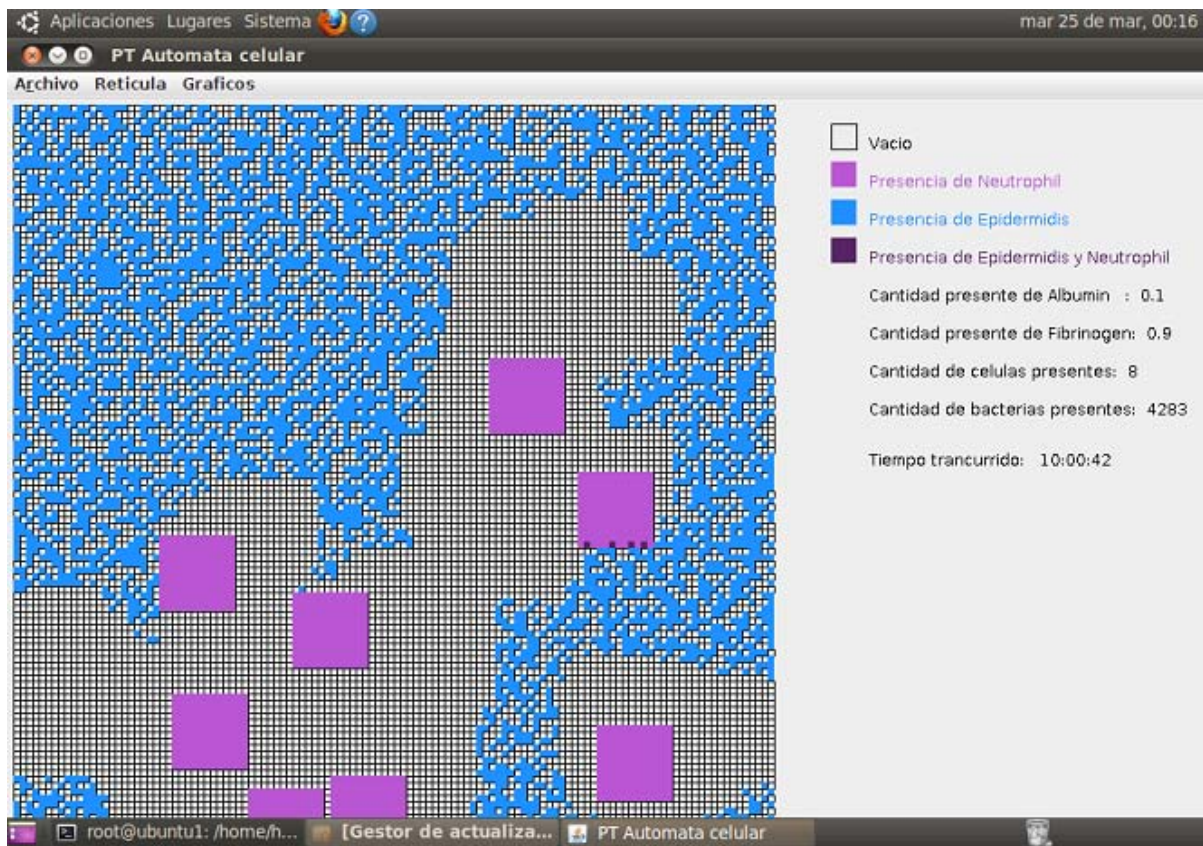


Figura 15: Vista de la simulación después de 10 horas.

En la figura 16, se muestra la gráfica de Neutrophils correspondiente a la simulación obtenida después de 10 horas.

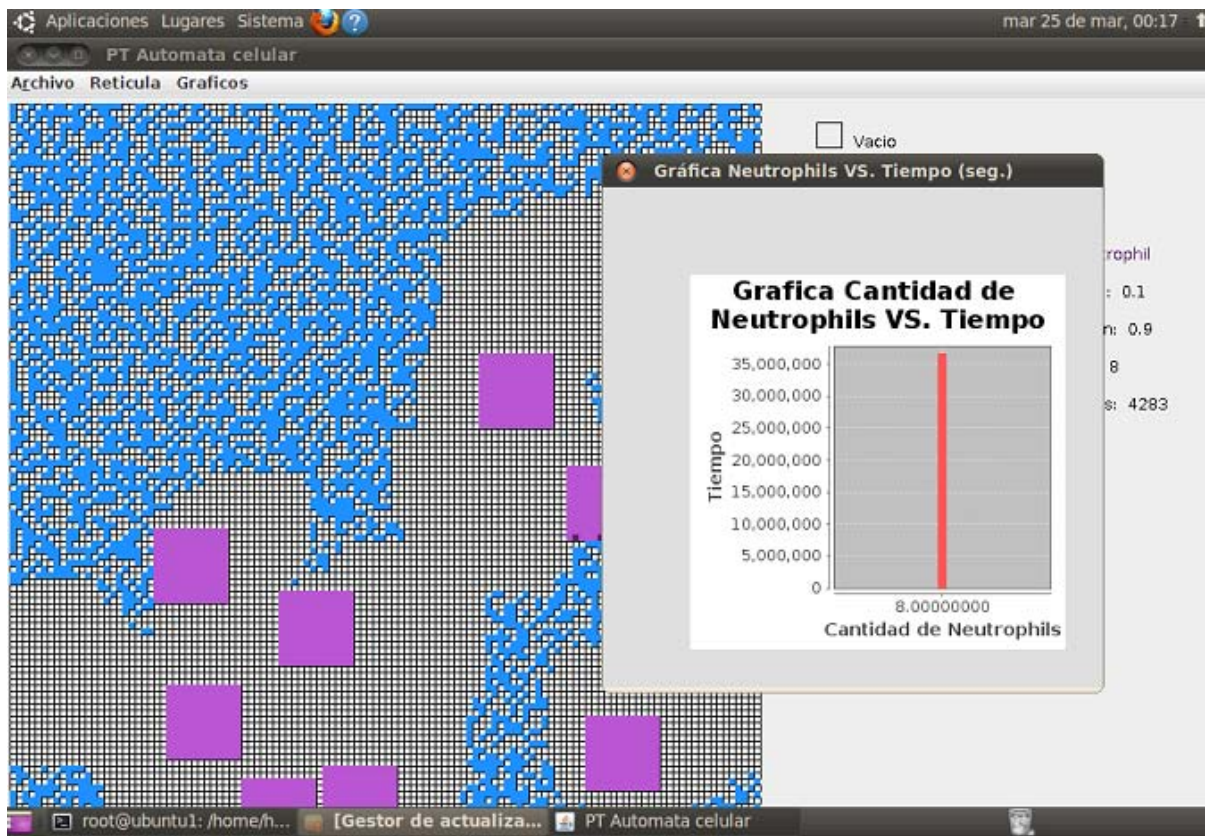


Figura 16: Gráfica Neutrophils correspondiente a la simulación después de 10 horas.

En la figura 17, se muestra la gráfica de Epidermis correspondiente a la simulación obtenida después de 10 horas.

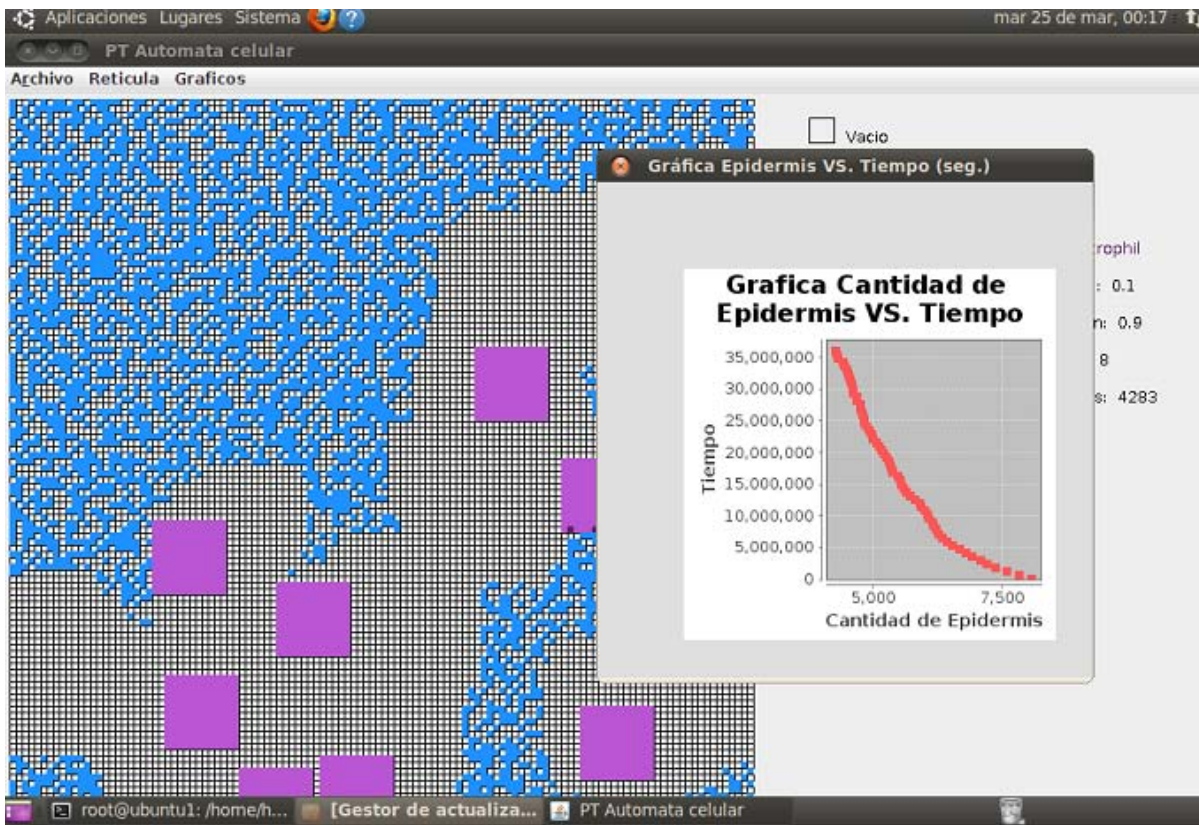


Figura 17: Gráfica Epidermis correspondiente a la simulación después de 10 horas.

En la figura 18, se muestra el avance de la simulación obtenida después de 20 horas.

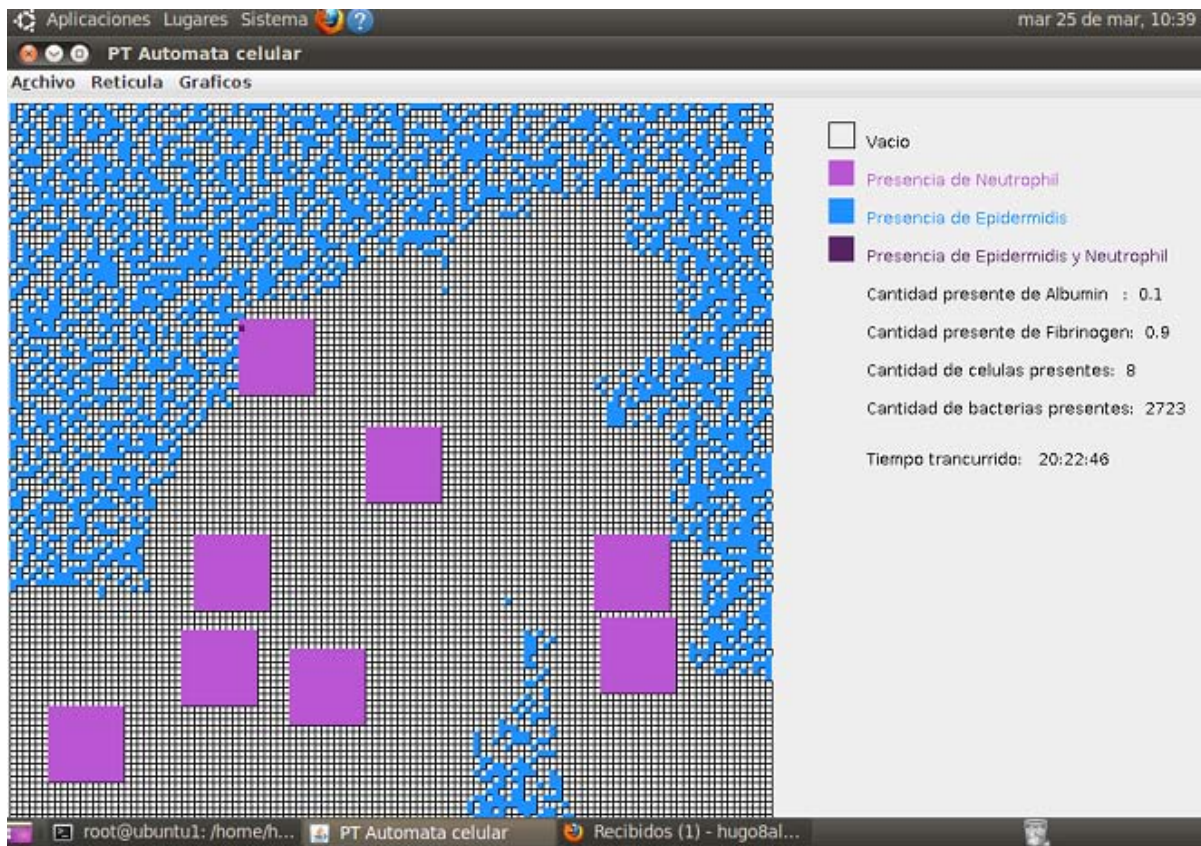


Figura 18: Vista de la simulación después de 20 horas.

En la figura 19, se muestra la gráfica de Neutrophils correspondiente a la simulación obtenida después de 20 horas.

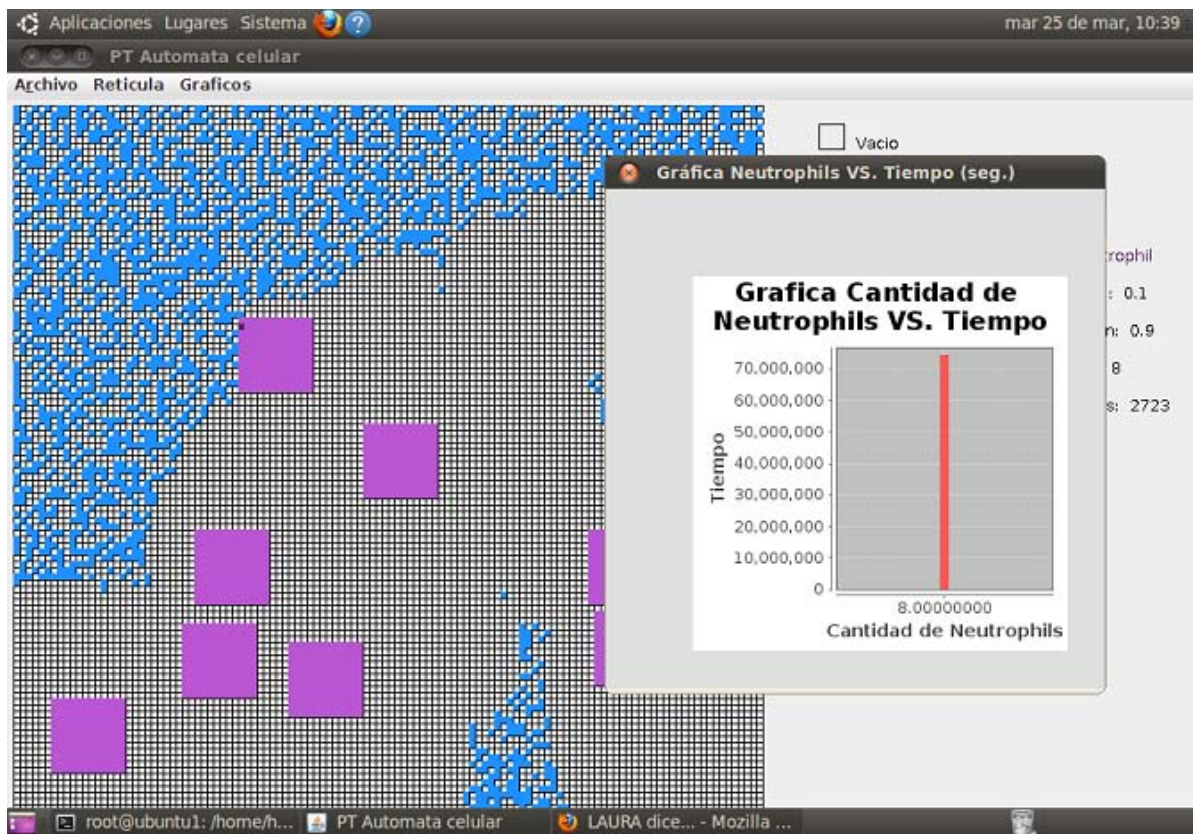


Figura 19: Gráfica Neutrophils correspondiente a la simulación después de 20 horas.

En la figura 20, se muestra la gráfica de Epidermis correspondiente a la simulación obtenida después de 20 horas.

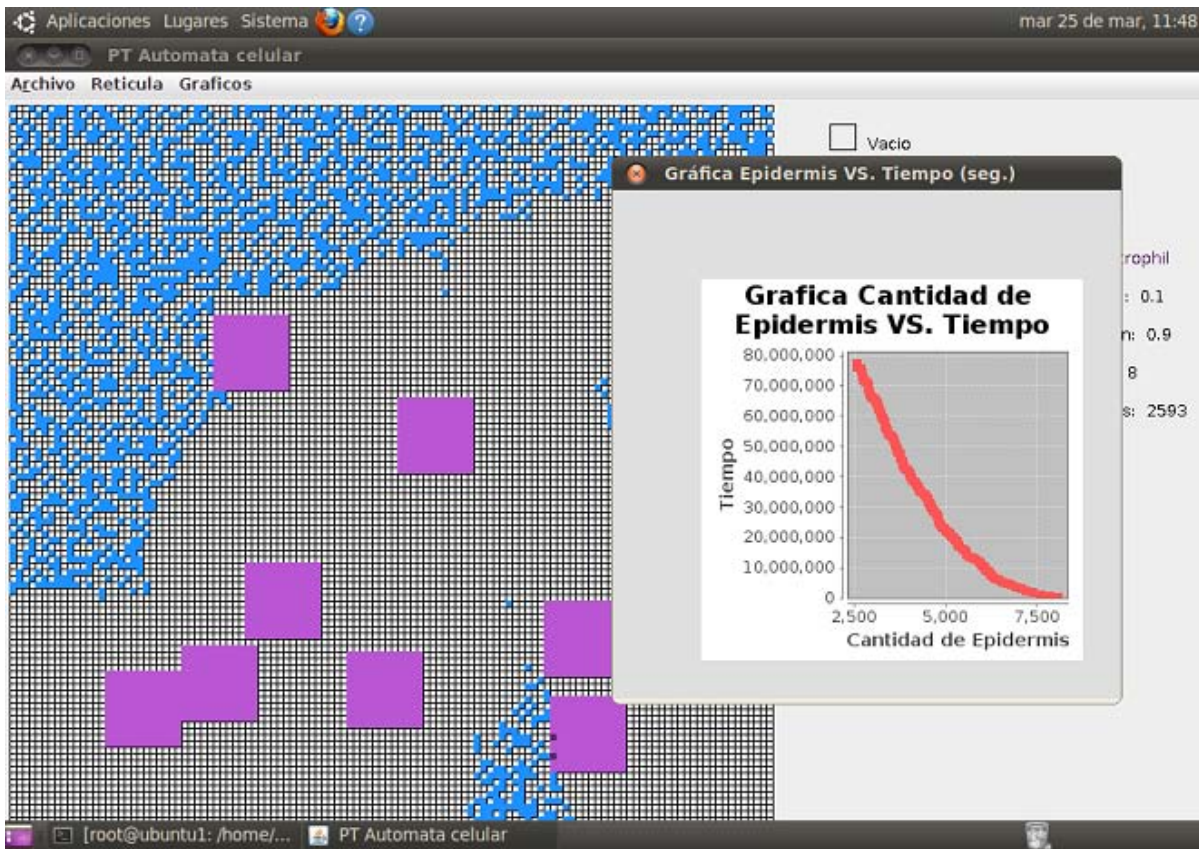


Figura 20: Gráfica Epidermis correspondiente a la simulación después de 20 horas.

8.2. Caso promedio

En la primera imagen se puede observar la cantidad de albumin inyectada a la simulación, ver figura 21.

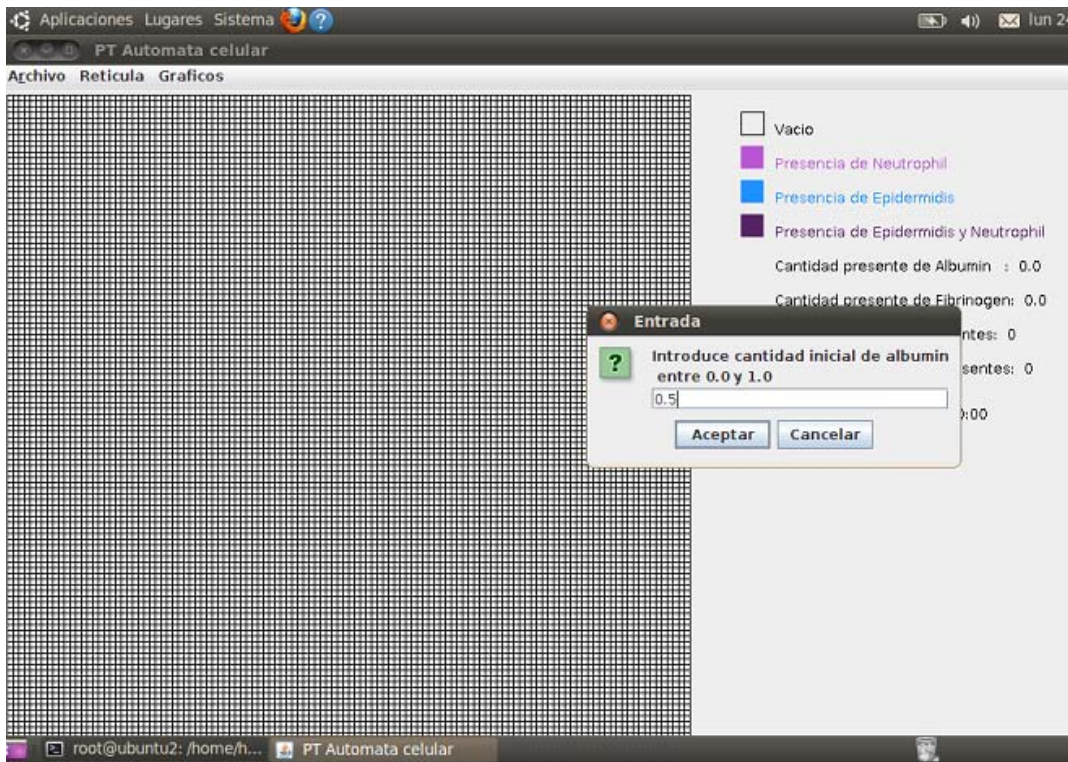


Figura 21: Introducir cifra de albumin.

En la siguiente figura se muestra la pantalla inicial que muestra el inicio de la simulación, ver figura 22.

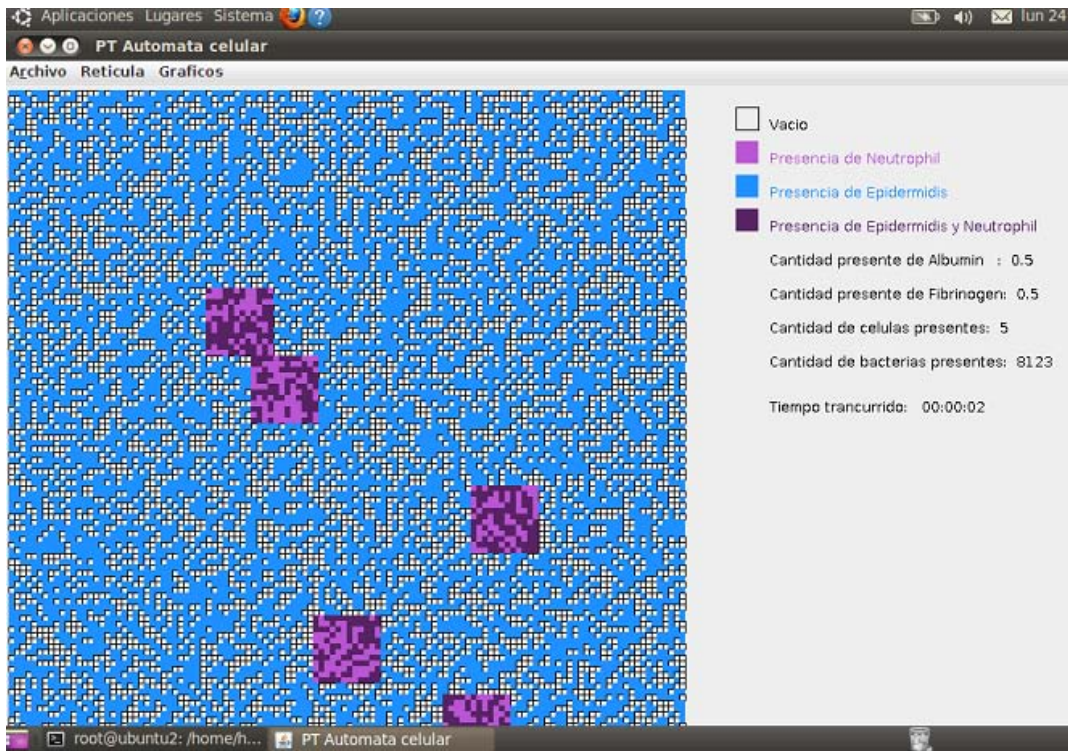


Figura 22: Vista inicial de la simulación.

En la siguiente figura se muestra el avance de la simulación después de una hora, esto es para saber si hubo adición de células G, ya que depende de la ocurrencia inicial para saber si se tendrán resultados satisfactorios, ver figura 23.

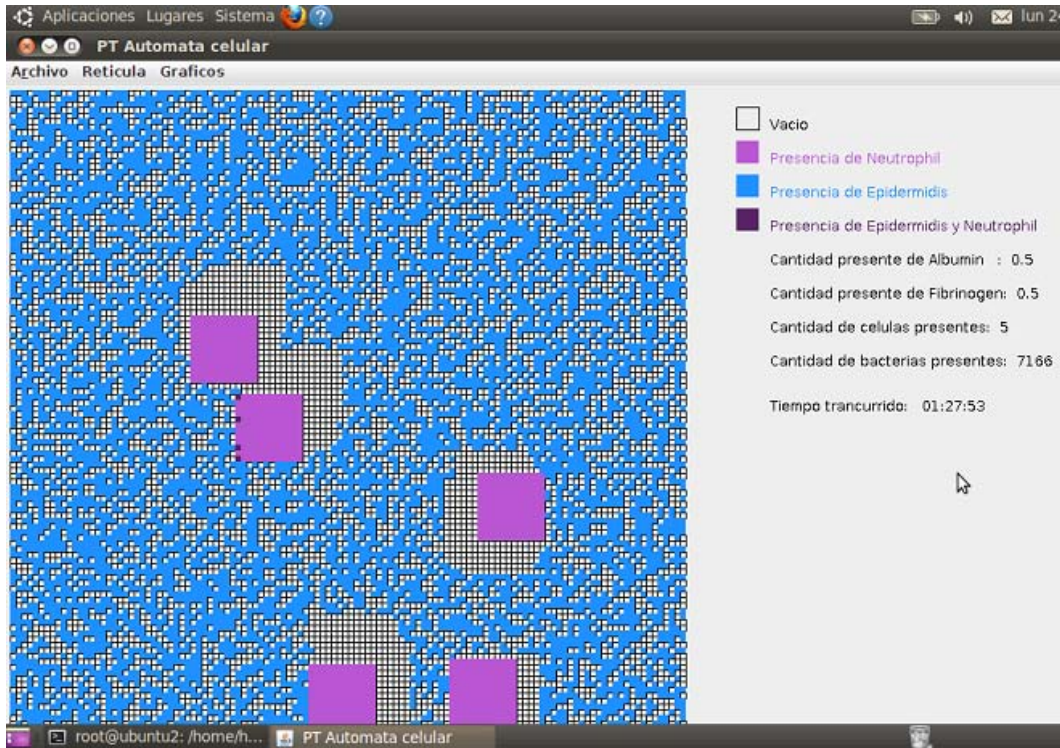


Figura 23: Vista de la simulación después de una hora.

En la figura 24, se muestra la gráfica de Neutrophils correspondiente a la simulación después de una hora.



Figura 24: Vista de la simulación después de una hora. Gráfica Neutrophils.

En la figura 25, se muestra la gráfica de Epidermis correspondiente a la simulación después de una hora.

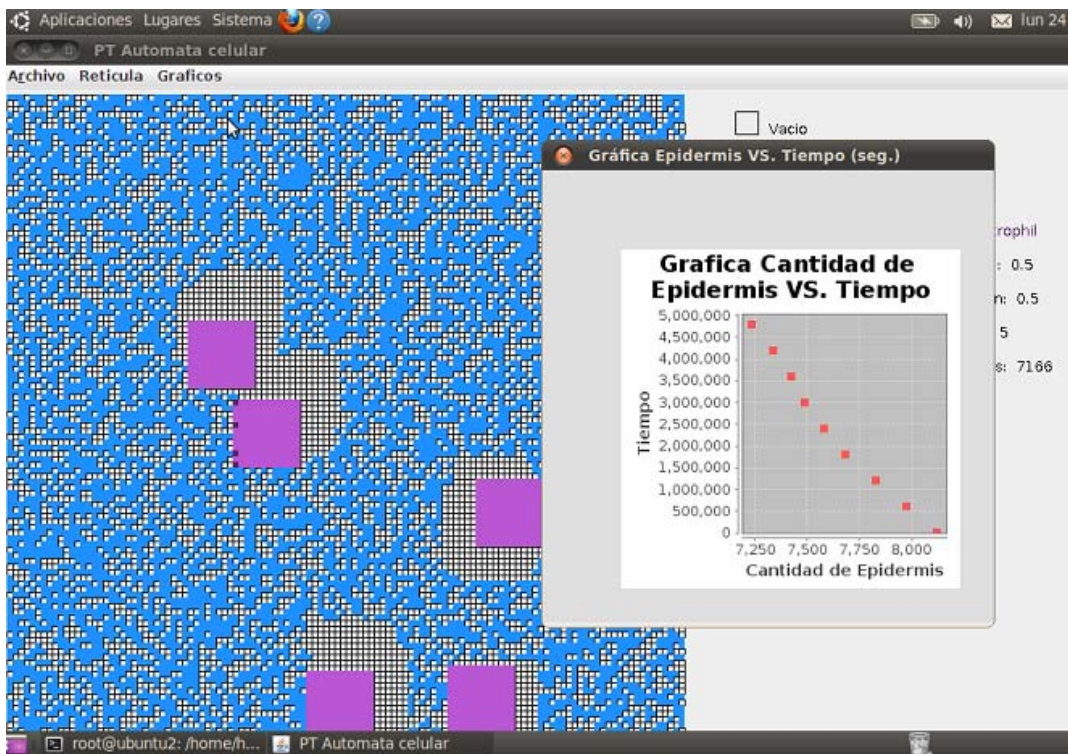


Figura 25: Vista de la simulación después de una hora. Gráfica Epidermis.

En la figura 26, se muestra el avance de la simulación obtenida después de 10 horas.

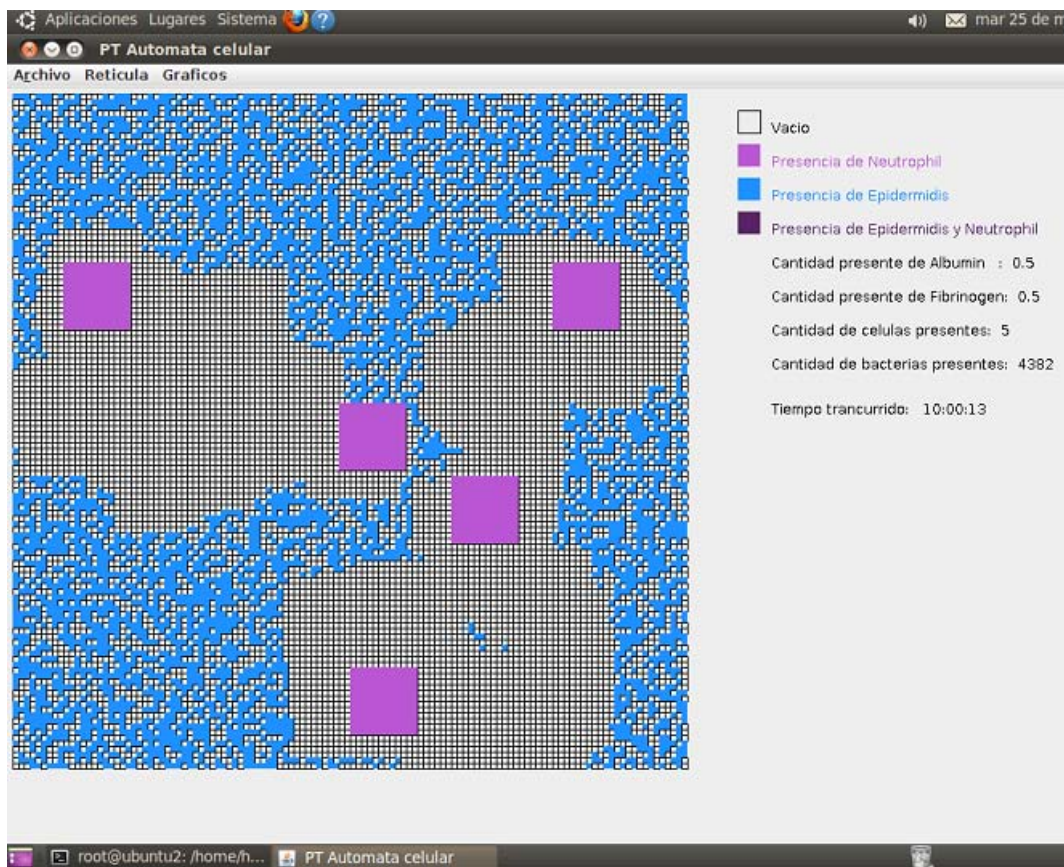


Figura 26: Vista de la simulación después de 10 horas.

En la figura 27, se muestra la gráfica de Neutrophils correspondiente a la simulación obtenida después de 10 horas.



Figura 27: Gráfica Neutrophils correspondiente a la simulación después de 10 horas.

En la figura 28, se muestra la gráfica de Epidermis correspondiente a la simulación obtenida después de 10 horas.



Figura 28: Gráfica Epidermis correspondiente a la simulación después de 10 horas.

En la figura 29, se muestra el avance de la simulación obtenida después de 20 horas.

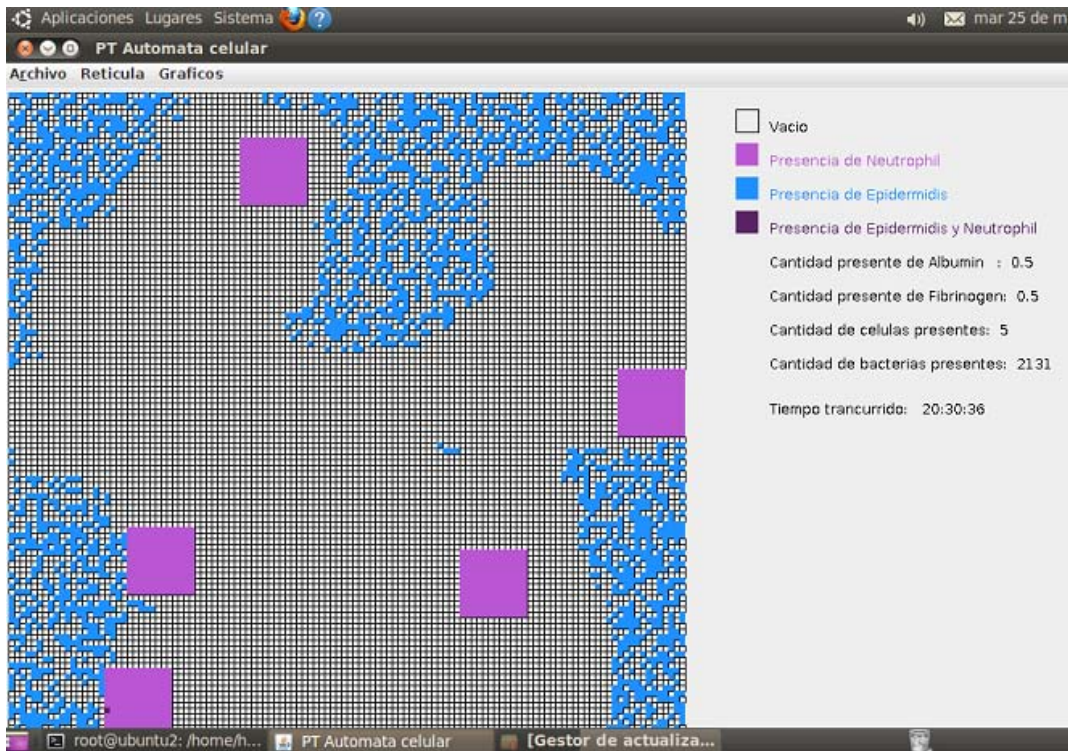


Figura 29: Vista de la simulación después de 20 horas.

En la figura 30, se muestra la gráfica de Neutrophils correspondiente a la simulación obtenida después de 20 horas.

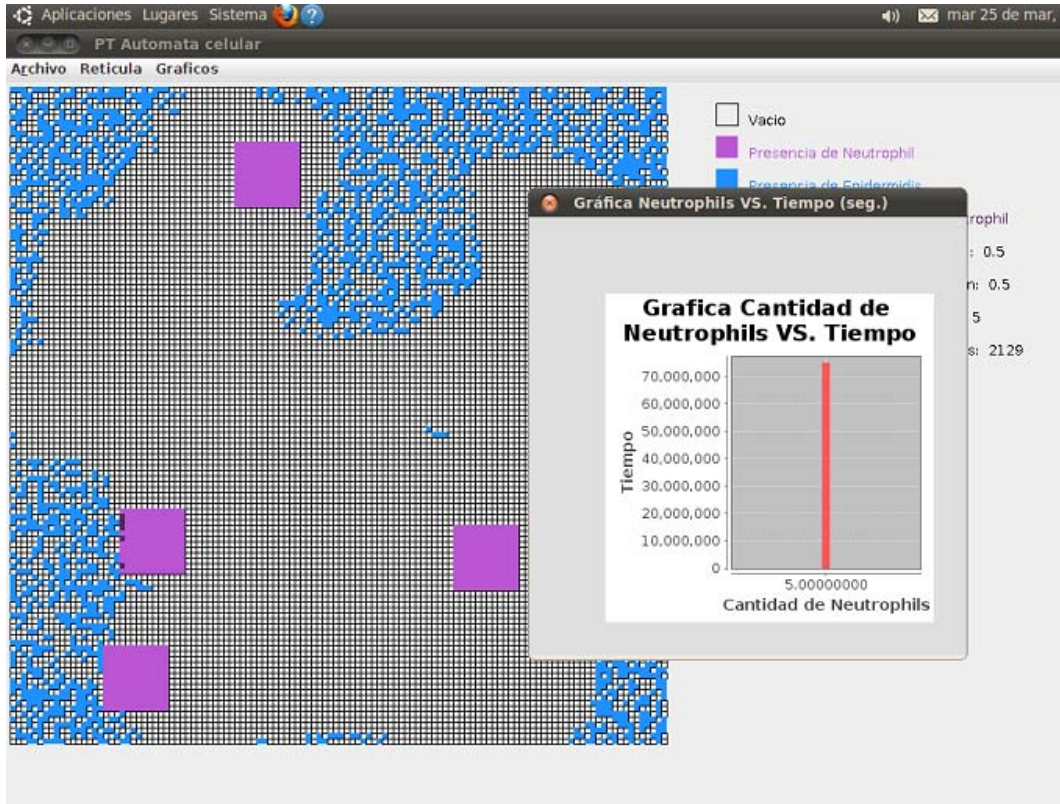


Figura 30: Gráfica Neutrophils correspondiente a la simulación después de 20 horas.

En la figura 31, se muestra la gráfica de Epidermis correspondiente a la simulación obtenida después de 20 horas.

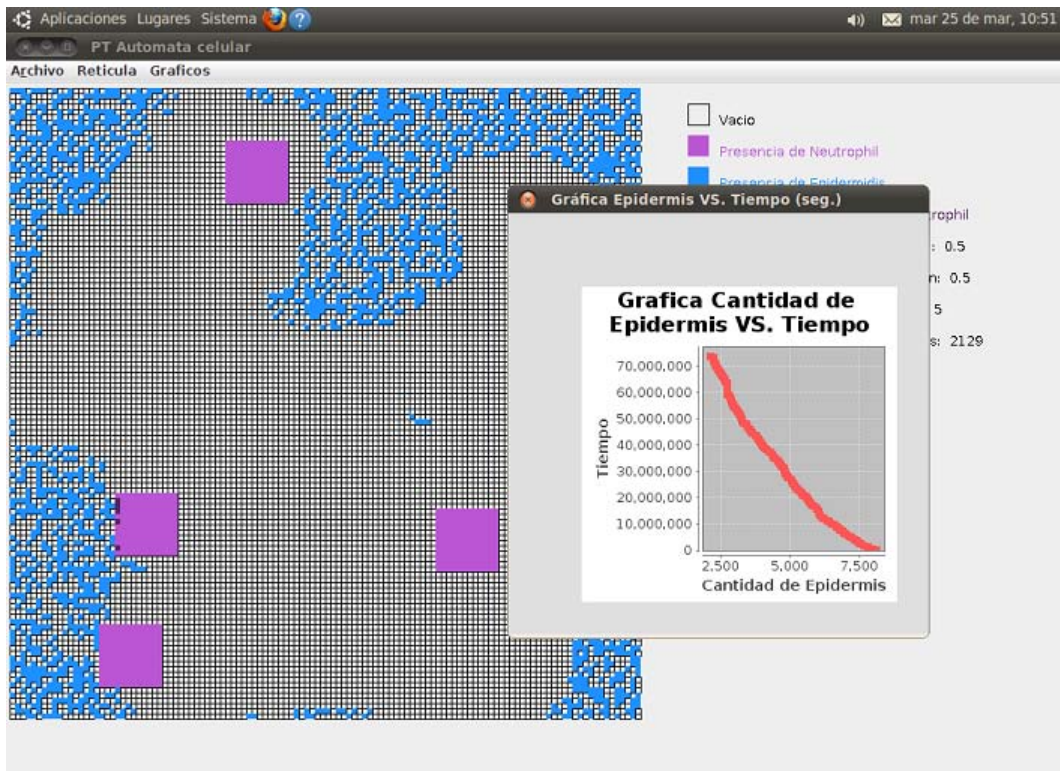


Figura 31: Gráfica Epidermis correspondiente a la simulación después de 20 horas.

8.3. Mejor caso

En la primera imagen se puede observar la cantidad de albumin inyectada a la simulación, ver figura 32.

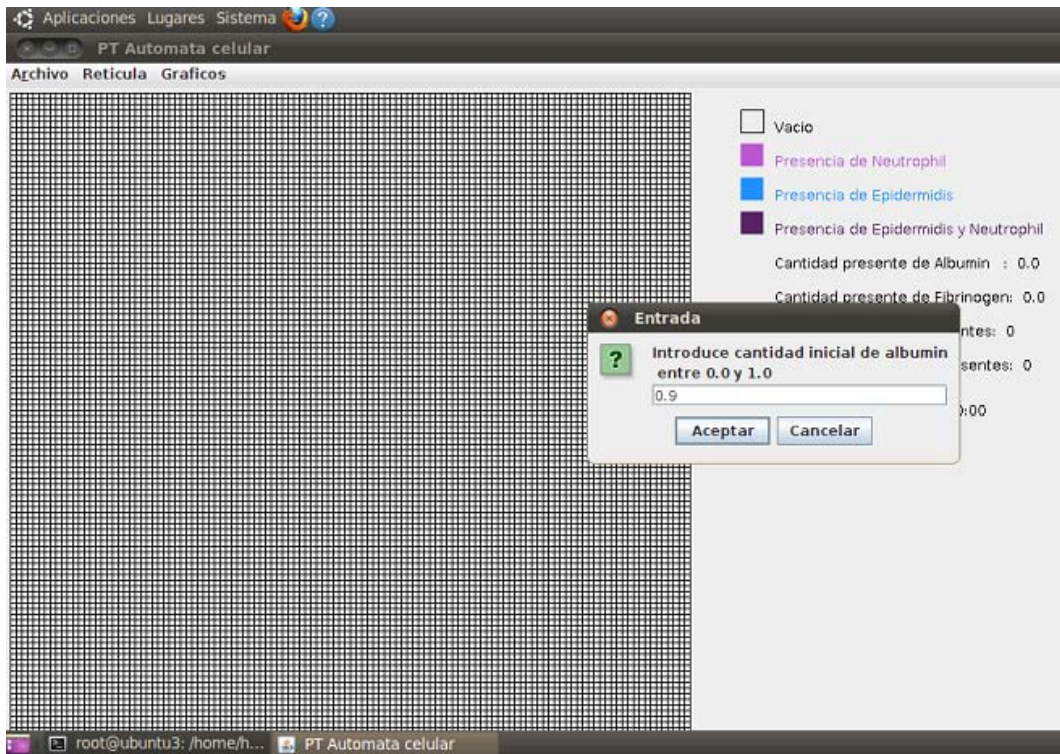


Figura 32: Introducir cifra de albumin.

En la siguiente figura se muestra la pantalla inicial que muestra el inicio de la simulación, ver figura 33.

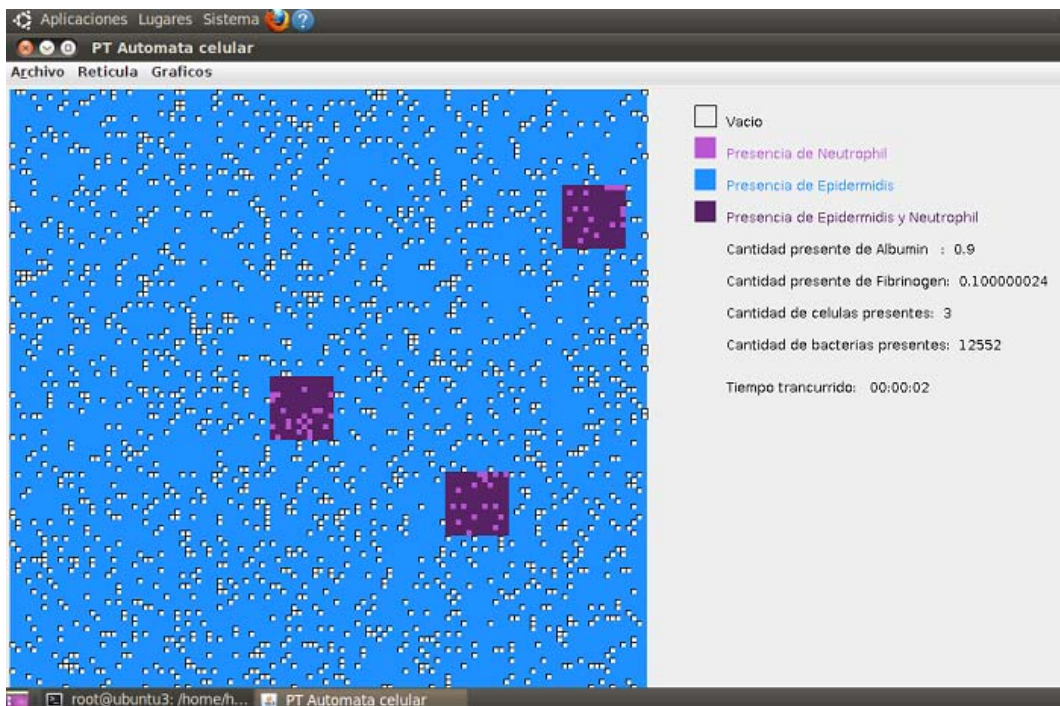


Figura 33: Vista inicial de la simulación.

En la siguiente figura se muestra el avance de la simulación después de una hora, esto es para

saber si hubo adición de células G, ya que depende de la ocurrencia inicial para saber si se tendrán resultados satisfactorios, ver figura 34.

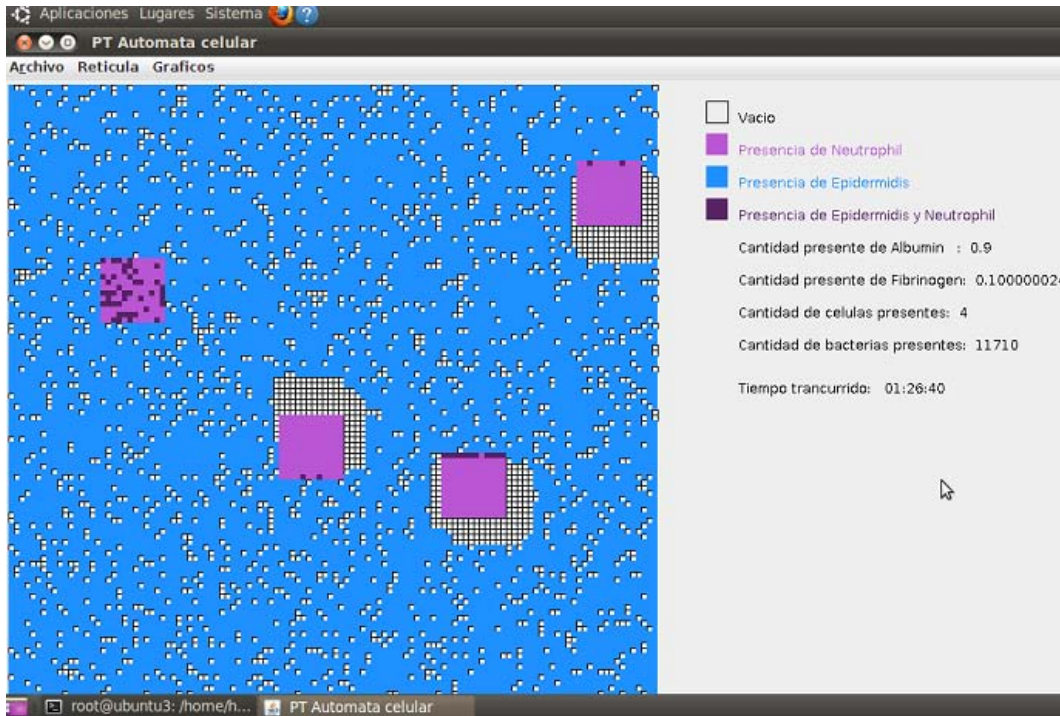


Figura 34: Vista de la simulación después de una hora.

En la figura 35, se muestra la gráfica de Neutrophils correspondiente a la simulación después de una hora.



Figura 35: Vista de la simulación después de una hora. Gráfica Neutrophils.

En la figura 36, se muestra la gráfica de Epidermis correspondiente a la simulación después de una hora.

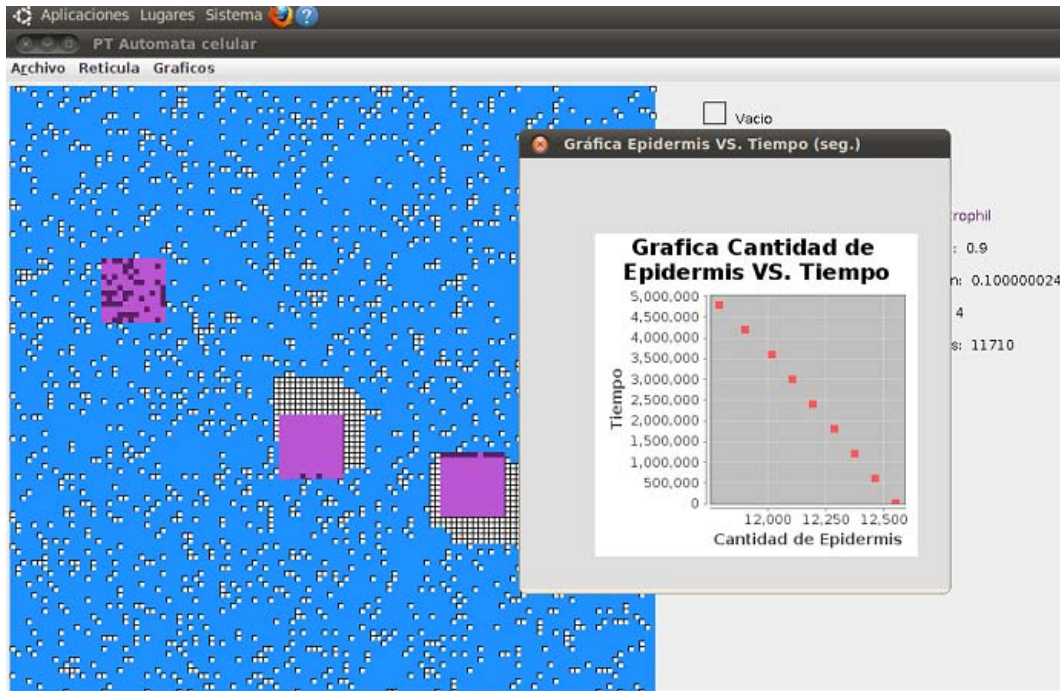


Figura 36: Vista de la simulación después de una hora. Gráfica Epidermis.

En la figura 37, se muestra el avance de la simulación obtenida después de 10 horas.

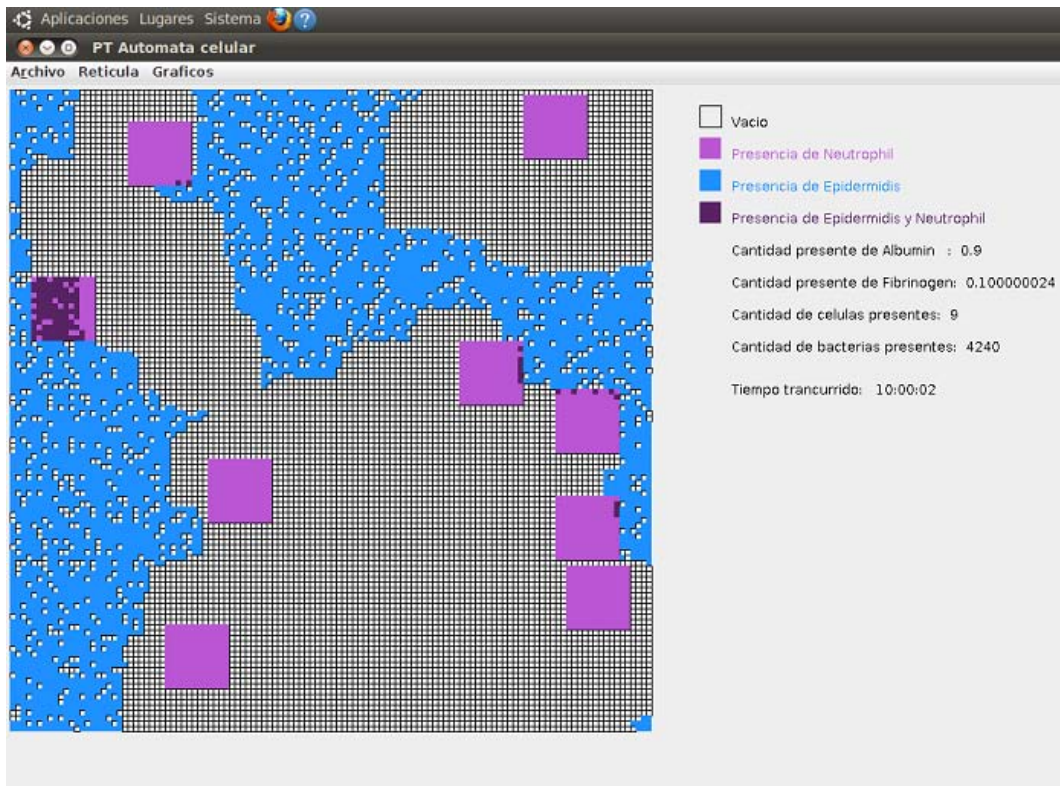


Figura 37: Vista de la simulación después de 10 horas.

En la figura 38, se muestra la gráfica de Neutrophils correspondiente a la simulación obtenida después de 10 horas.



Figura 38: Gráfica Neutrophils correspondiente a la simulación después de 10 horas.

En la figura 39, se muestra la gráfica de Epidermis correspondiente a la simulación obtenida después de 10 horas.

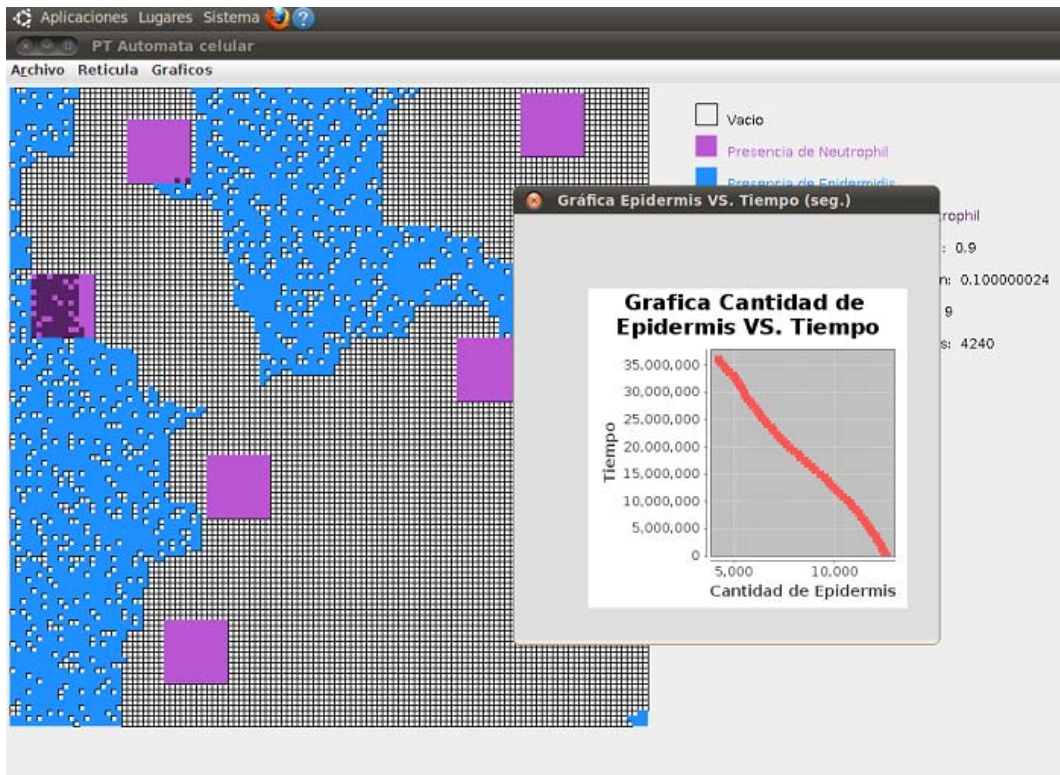


Figura 39: Gráfica Epidermis correspondiente a la simulación después de 10 horas.

En la figura 40, se muestra el avance de la simulación obtenida después de 20 horas.

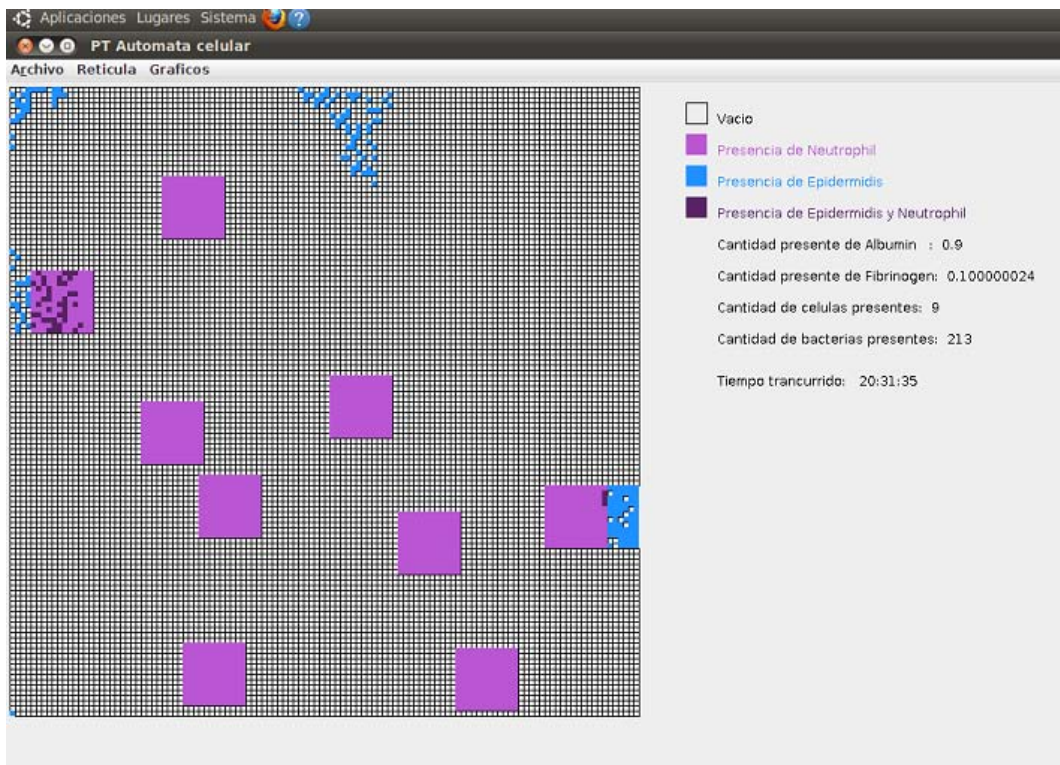


Figura 40: Vista de la simulación después de 20 horas.

En la figura 41, se muestra la gráfica de Neutrophils correspondiente a la simulación obtenida después de 20 horas.

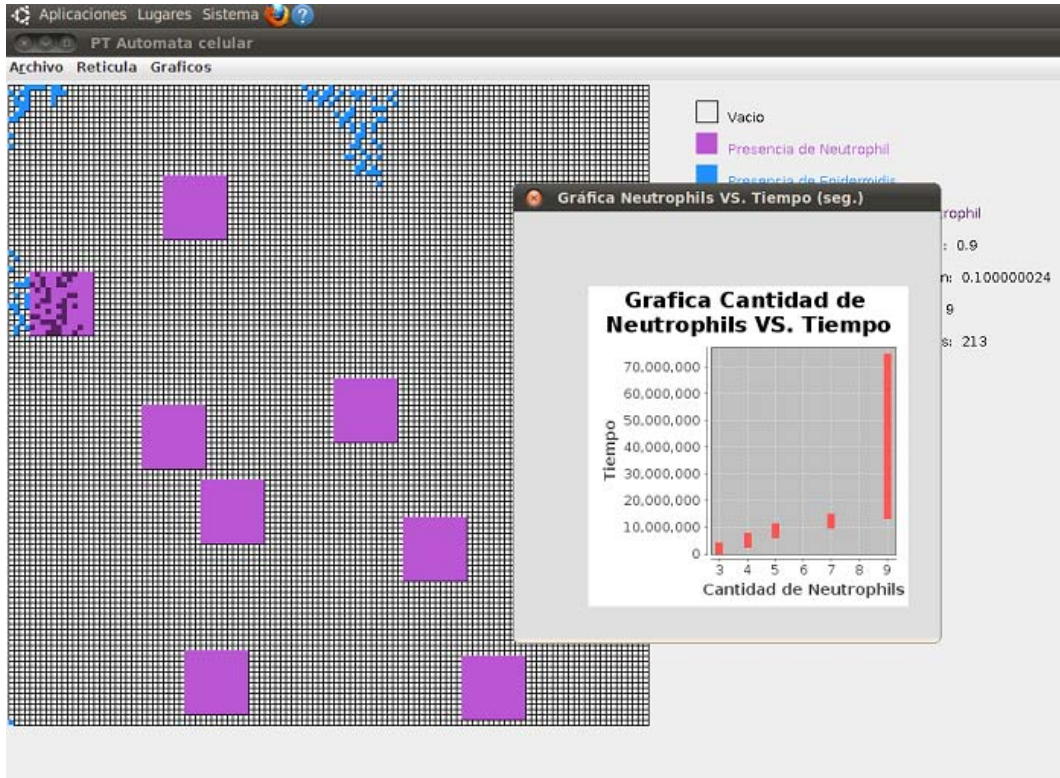


Figura 41: Gráfica Neutrophils correspondiente a la simulación después de 20 horas.

En la figura 42, se muestra la gráfica de Epidermis correspondiente a la simulación obtenida después de 20 horas.



Figura 42: Gráfica Epidermis correspondiente a la simulación después de 20 horas.

9. Análisis y discusión de resultados

Los resultados observados se muestran a continuación:

9.1. Peor caso

- ϕ Con respecto a la primera simulación se pudo observar que inicialmente se tenía una cantidad de 8062 bacterias, con 8 células.
- ϕ Después de la primera hora, no hubo presencia de células G.
- ϕ Después de 10 horas había eliminado casi la mitad de las bacterias presentes "4283 bacterias presentes" desde el inicio de la simulación.
- ϕ Después de 20 horas había combatido casi la mitad de la cantidad de bacterias "2723" presentes cuando la simulación ya llevaba 10 horas.
- ϕ Nunca hubo adición de células G.

9.2. Caso promedio

- ϕ Con respecto a la segunda simulación se pudo observar que inicialmente se tenía una cantidad de 8123 bacterias, con 5 células.
- ϕ Después de la primera hora, no hubo presencia de células G.

- ϕ Después de 10 horas había eliminado casi la mitad de las bacterias presentes al inicio de la simulación.
- ϕ Después de 20 horas había combatido menos de la mitad de la cantidad de bacterias presentes cuando la simulación ya llevaba 10 horas.
- ϕ Nunca hubo adición de células G.

9.3. Mejor caso

- ϕ Con respecto a la primera simulación se pudo observar que inicialmente se tenía una cantidad de 12552 bacterias, con 3 células.
- ϕ Después de la primera hora, tenía 11710 bacterias y nació una célula G.
- ϕ Después de 10 horas había ya tenía "4240 bacterias" presentes y 9 células G.
- ϕ Después de 20 horas ya tenía 9 células y 213 bacterias.

10. Conclusiones

Debido al comportamiento aleatorio de la simulación, no es posible poder dar cifras exactas porque el número de células iniciales es impredecible de saberlo, hasta que se corre la simulación, o el movimiento de las células, incluso la adición de células G.

Lo que realmente importa para que el combate a la infección sea satisfactorio es que cuando se ejecuta una simulación se estén generando células G, lo que depende en gran medida de la cantidad de células iniciales y la cantidad de epidermis presente.

En la figura 43 muestro una imagen con una cifra de albumin inicial de 0.1 similar al primer caso la diferencia es que al inicio genero 12 células y una mayor cantidad de bacterias después de 1 hora agrego 22 células mas para combatir la infección lo que implica que tendrá resultados mucho mejores que cualquiera de las simulaciones anteriores.



Figura 43: Simulación después de una hora, con una inyección de albumin de 0.1.

Cabe señalar que las gráficas de las cifras neutrophils son lineales siempre y cuando no exista adición de células G, de otra forma se secciona por intervalos.

Las gráficas de los niveles de epidermis crecen exponencial-mente con respecto al tiempo. Cuando no existe adición de células G cada vez crece en promedio 2 veces mas lento mientras que cuando existe adición de células G crece a ritmos muy acelerados.

Para poder mejorar el algoritmo, sugiero los siguientes puntos:

- ϕ Permitir que el usuario cambie los intervalos de tiempos y numero de bacterias a eliminar, en el combate a la infección.
- ϕ Poder cambiar las cifras de albumin dentro de la simulación ya sea de acuerdo a una formula o aleatoria-mente por el usuario para mostrar el aumento o disminución del combate a la infección.
- ϕ Mostrar gráficas con las cifras de albumin cambiantes.
- ϕ Generar una reproducción de bacterias ya que por el momento solo las células tienen la capacidad de reproducirse o moverse.
- ϕ Mover las células a donde exista mayor presencia de bacterias, al menos por un periodo de tiempo para incrementar el combate a la infección ya que después de 20 horas este se degrada poco a poco.

Bibliografía

- [1] Cuong Vuong and Michael Otto, "Staphylococcus epidermidis infections", *Microbes and Infection*, vol. 4, pp. 481-489, abril 2002.
- [2] Jiaying Xue, Jean Gao, Liping Tang, "Mathematical modeling of phagocyte chemotaxis toward and adherence to biomaterial implants", *IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine*, pp. 302-307, 2007.
- [3] Michael Otto, "Staphylococcus epidermidis-the accidental pathogen", *Nature Reviews Microbiology*, vol. 7, pp. 555-567, agosto 2009.
- [4] J. P. Eberhard, Y. Efendiev, R. Ewing y A. Cunningham, "Coupled cellular models for biofilm growth and hydrodynamic flow in a pipe", vol. 3, pp. 499-516, agosto 2005.
- [5] J. W. Costerton, Philip S. Stewart y E. P. Greenberg, "Bacterial Biofilms: A common cause of persistent infections", *science* vol. 284 (5418), pp. 1318-1322, mayo 1999.
- [6] D. G. Mallet y L. G. de Pillis, "A cellular automata model of tumor-immune system interactions", *Journal of Theoretical Biology*, vol. 239, pp. 334-350, abril 2006.
- [7] Simpson M., Landman K., Hughes B., "Multi-species simple exclusion processes", *Physica A-Statistical Mechanics and its applications*, vol. 288, pp. 399-406, febrero 2009.
- [8] Joe Harrison, Raymond Turner, Lyrium Marques y Howard Ceri, "Biofilm", *American Scientist*, vol. 93, pp. 508-515, noviembre-diciembre 2005.
- [9] Wendy Orent, "Slime City: Where germs talk to each other and execute precise attacks", *Discover Magazine*, julio-agosto edición especial, publicado en julio 17, 2009.

Manual de usuario

Proyecto terminal: Dinámica de bacterias que proliferan en un implante médico, usando un autómatas celular de dos dimensiones.

Laura Diana Soriano Torres

**UNIVERSIDAD
AUTONOMA
METROPOLITANA
AZCAPOTALZCO**

Manual de usuario

Recursos

Para poder simular el proyecto se necesita tener instalado el JDK de java versión `jdk1.7.0_21` o más actual. Y configurar la CLASSPATH siguiendo los siguientes pasos:

- **Inicio**
- **Panel de control**
- **Sistema**
- **Configuración avanzada del sistema**
- **Variables de entorno.**

En la sección superior **Variables de usuario**, agrega al valor de la variable **PATH** la ruta donde tienes instalado JDK incluyendo la carpeta **bin**.

Y en sección inferior **Variables de sistema** debes agregar la misma ruta anterior al final de la variable **Path** sin borrar nada de lo que ya existe y anteponiendo un “;” como separador.

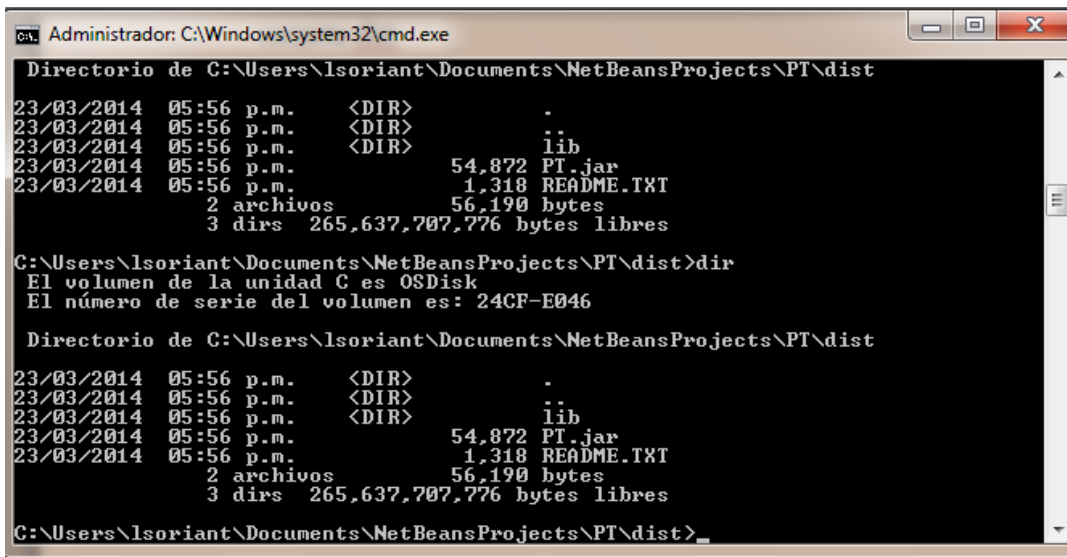
En esta misma sección también debes crear la variable **CLASSPATH** con el valor “.” para indicar a Java que cuando busque una clase lo haga en todo el sistema.

Otra forma:

- Seleccione Equipo en el menú Inicio
- Seleccione Propiedades del sistema en el menú contextual
- Haga clic en Configuración avanzada del sistema --> ficha Opciones avanzadas
- Haga clic en Variables de entorno, en Variables del sistema, busque PATH y haga clic en él.
- En las ventanas Editar, modifique PATH agregando la ubicación de la clase al valor de PATH. Si no dispone del elemento PATH, puede optar por agregar una nueva variable y agregar PATH como el nombre y la ubicación de la clase como valor.
- Vuelva a abrir la ventana del indicador de comandos y ejecute el código de java.

Ejecución de la simulación

Para poder ejecutar la aplicación únicamente es necesario entrar desde la línea de comandos en el caso de Windows CMD a la carpeta **dist**, como se muestra en la siguiente figura.



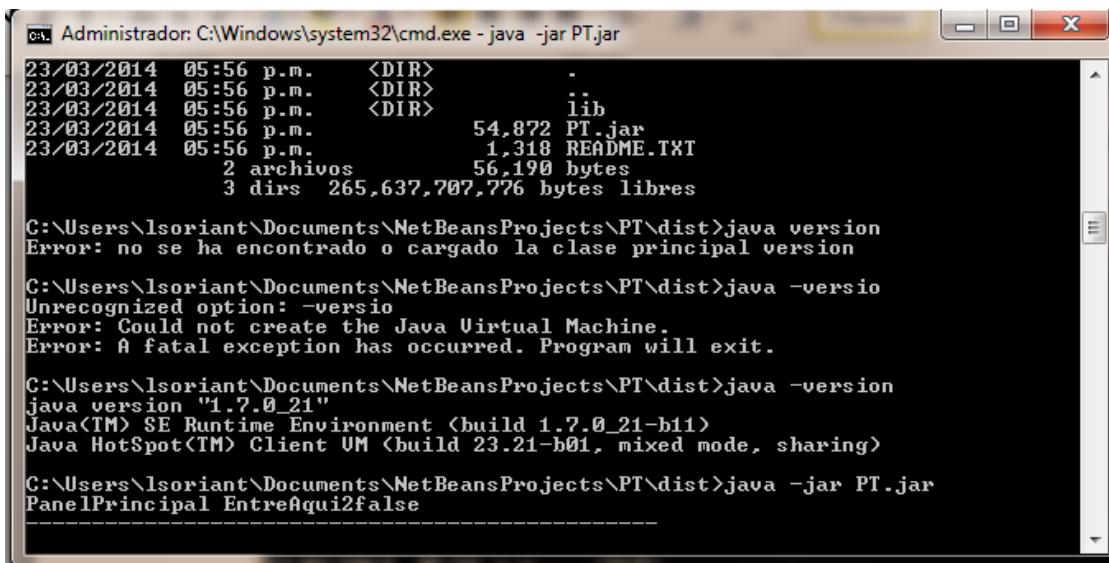
```
Administrator: C:\Windows\system32\cmd.exe
Directorio de C:\Users\lsoriant\Documents\NetBeansProjects\PT\dist
23/03/2014 05:56 p.m. <DIR>      .
23/03/2014 05:56 p.m. <DIR>      ..
23/03/2014 05:56 p.m. <DIR>      lib
23/03/2014 05:56 p.m.           54,872 PT.jar
23/03/2014 05:56 p.m.           1,318 README.TXT
                2 archivos          56,190 bytes
                3 dirs   265,637,707,776 bytes libres

C:\Users\lsoriant\Documents\NetBeansProjects\PT\dist>dir
El volumen de la unidad C es OSDisk
El número de serie del volumen es: 24CF-E046

Directorio de C:\Users\lsoriant\Documents\NetBeansProjects\PT\dist
23/03/2014 05:56 p.m. <DIR>      .
23/03/2014 05:56 p.m. <DIR>      ..
23/03/2014 05:56 p.m. <DIR>      lib
23/03/2014 05:56 p.m.           54,872 PT.jar
23/03/2014 05:56 p.m.           1,318 README.TXT
                2 archivos          56,190 bytes
                3 dirs   265,637,707,776 bytes libres

C:\Users\lsoriant\Documents\NetBeansProjects\PT\dist>
```

Una vez estando dentro de esta carpeta escribir el siguiente comando: **java -jar PT.jar**



```
Administrator: C:\Windows\system32\cmd.exe - java -jar PT.jar
23/03/2014 05:56 p.m. <DIR>      .
23/03/2014 05:56 p.m. <DIR>      ..
23/03/2014 05:56 p.m. <DIR>      lib
23/03/2014 05:56 p.m.           54,872 PT.jar
23/03/2014 05:56 p.m.           1,318 README.TXT
                2 archivos          56,190 bytes
                3 dirs   265,637,707,776 bytes libres

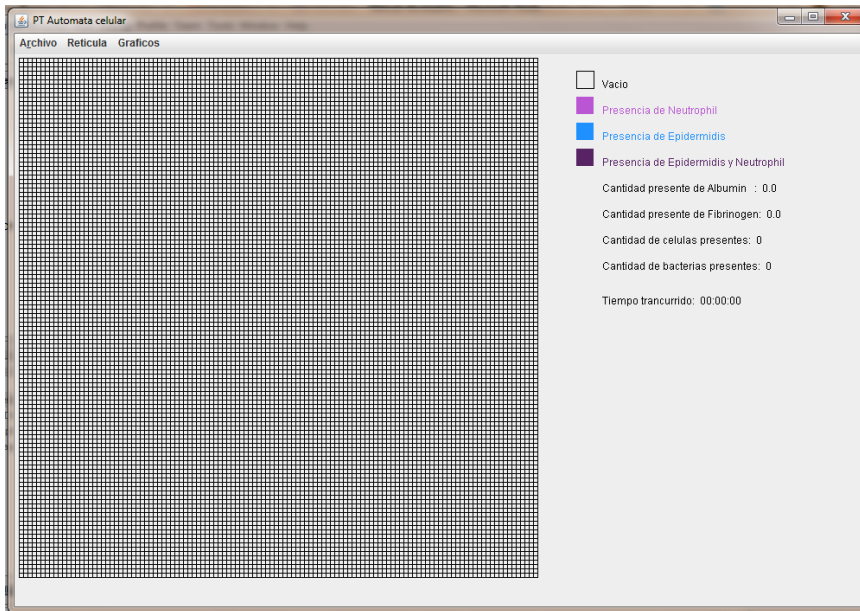
C:\Users\lsoriant\Documents\NetBeansProjects\PT\dist>java version
Error: no se ha encontrado o cargado la clase principal version

C:\Users\lsoriant\Documents\NetBeansProjects\PT\dist>java -versio
Unrecognized option: -versio
Error: Could not create the Java Virtual Machine.
Error: A fatal exception has occurred. Program will exit.

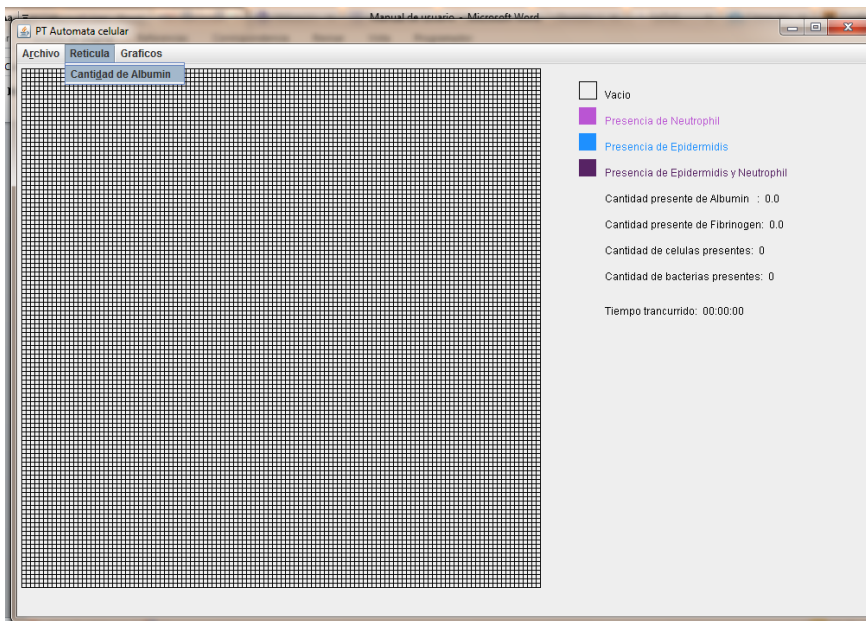
C:\Users\lsoriant\Documents\NetBeansProjects\PT\dist>java -version
java version "1.7.0_21"
Java(TM) SE Runtime Environment (build 1.7.0_21-b11)
Java HotSpot(TM) Client VM (build 23.21-b01, mixed mode, sharing)

C:\Users\lsoriant\Documents\NetBeansProjects\PT\dist>java -jar PT.jar
PanelPrincipal EntreAqui2false
-----
```

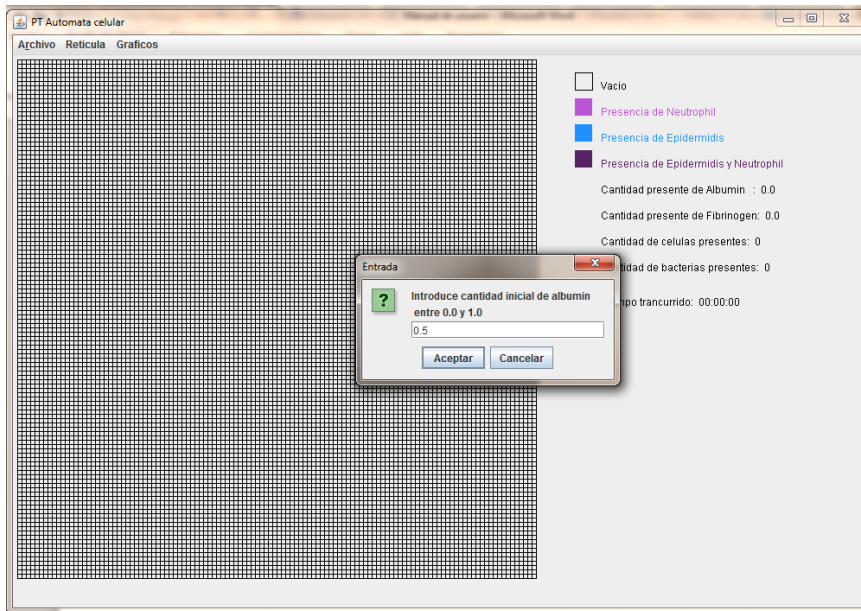
Automáticamente iniciara la simulación del proyecto. Aparecerá una interfaz gráfica, como se muestra a continuación. Nota no cerrar CMD.



Para poder iniciar una nueva simulación ir a la opción **Reticula** y dar clic en **Cantidad de albumin**.

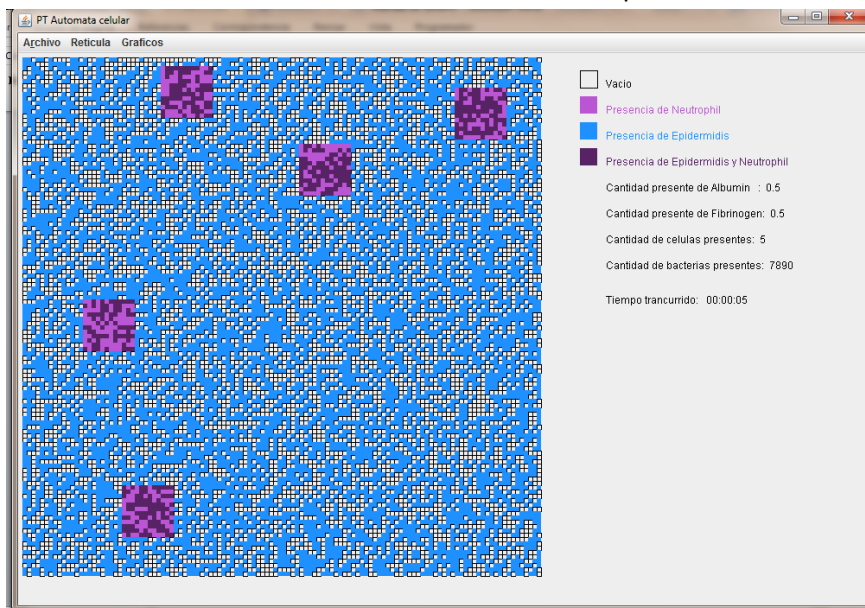


Después se muestra una ventana donde solo podrá introducir la cantidad de albumin en un intervalo de 0 a 1 por ejemplo : 0.1, 0.2, 0.5, 0.9 etcetera.



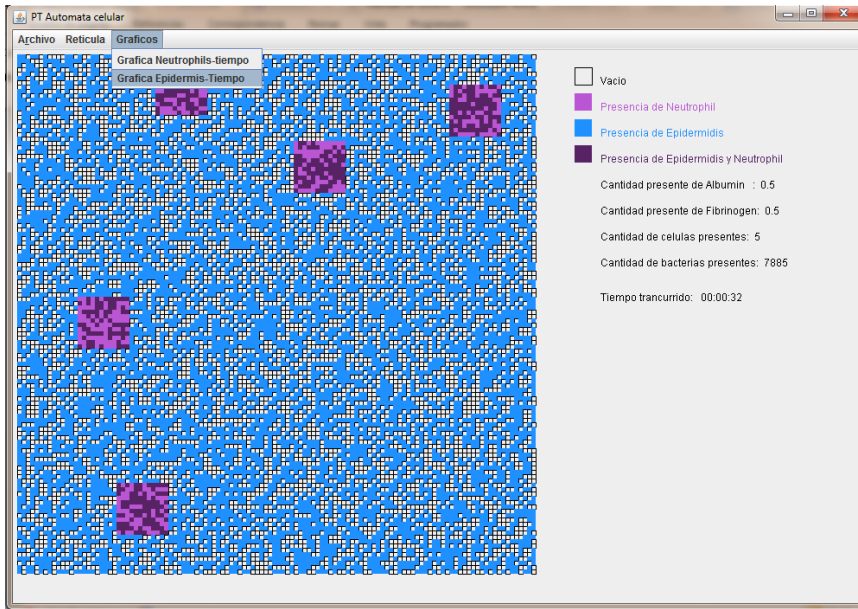
Introducir la cantidad y dar clic en aceptar. Si da clic en aceptar y vuelve a aparecer la ventana para agregar la cifra de albumin es porque se introdujo un dato erróneo.

Al dar clic en aceptar automáticamente aparecerá la simulación corriendo. Donde en el extremo izquierdo se observa la retícula y como las células la van atacando a las bacterias y en el extremo derecho se muestran las cifras de control en el tiempo t.

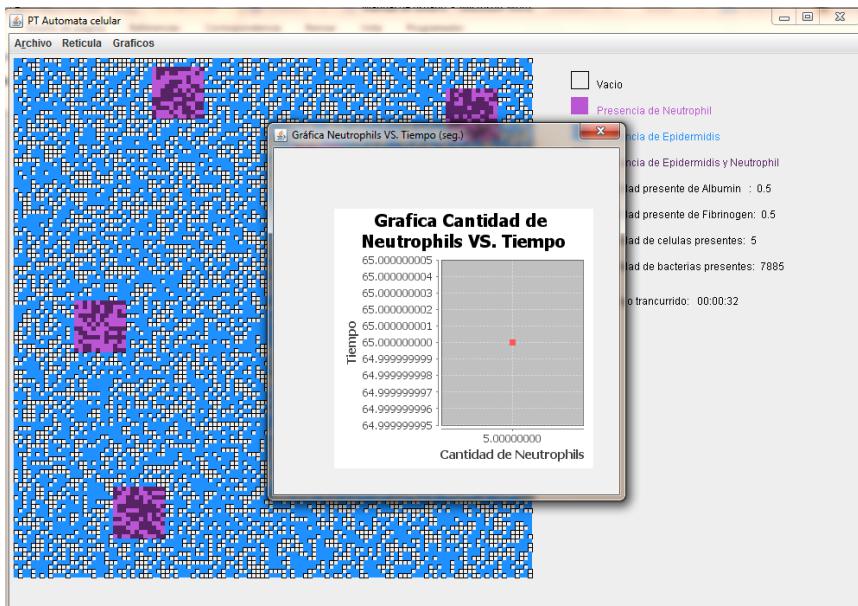


Para poder mostrar una gráfica es necesario, ir al menú Gráficos y depende de la gráfica que desee mostrar.

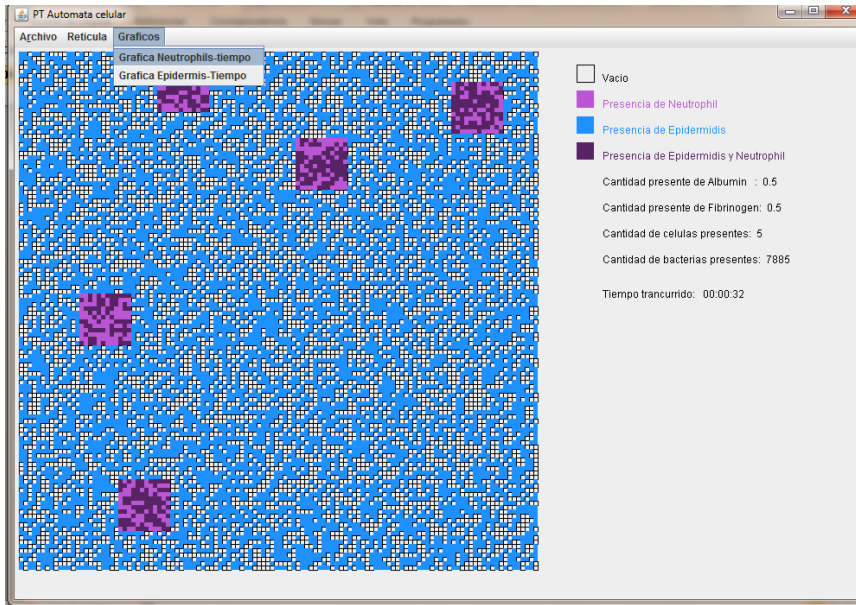
En el caso de la gráfica epidermis dar clic en la opción **Gráfica Epidermis-tiempo**.



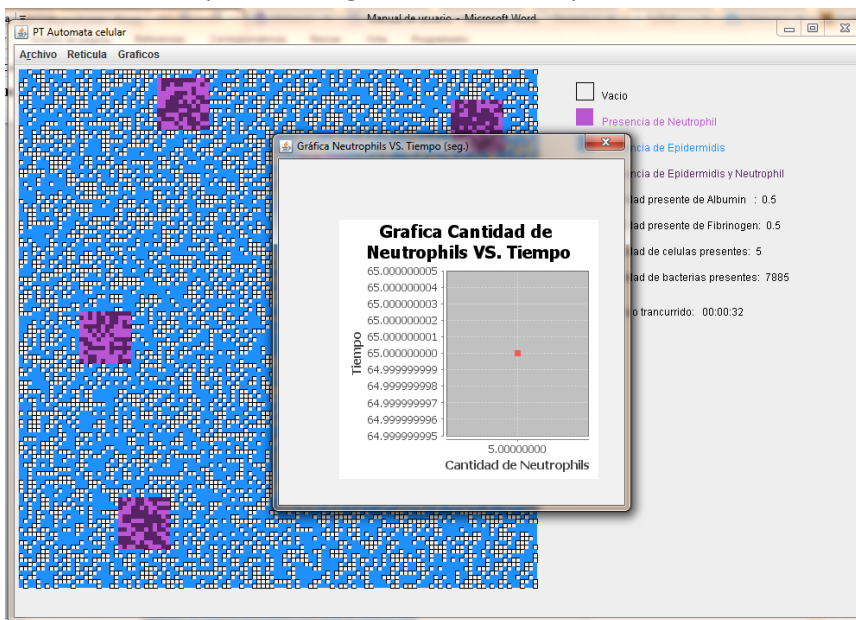
A continuación se mostrara la gráfica. Cabe señalar que la gráfica incrementa cada 10 minutos.



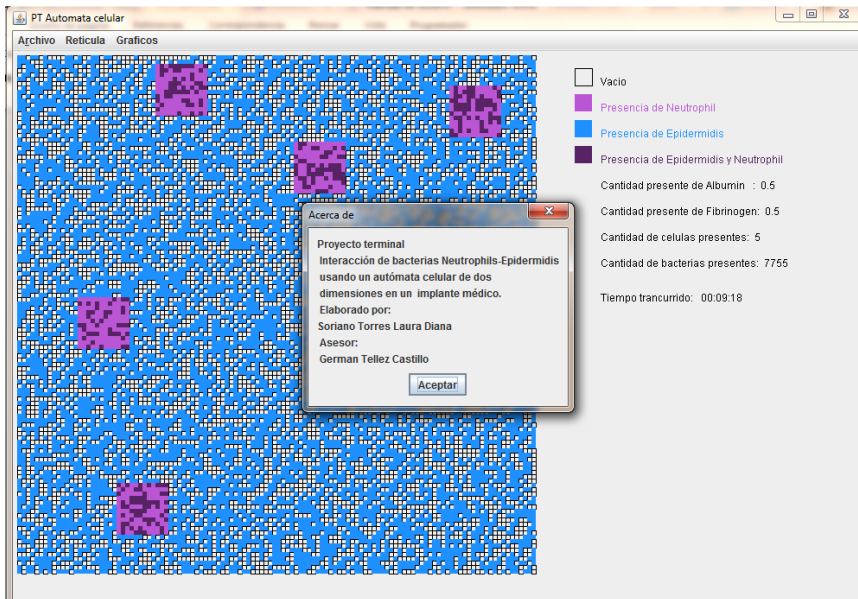
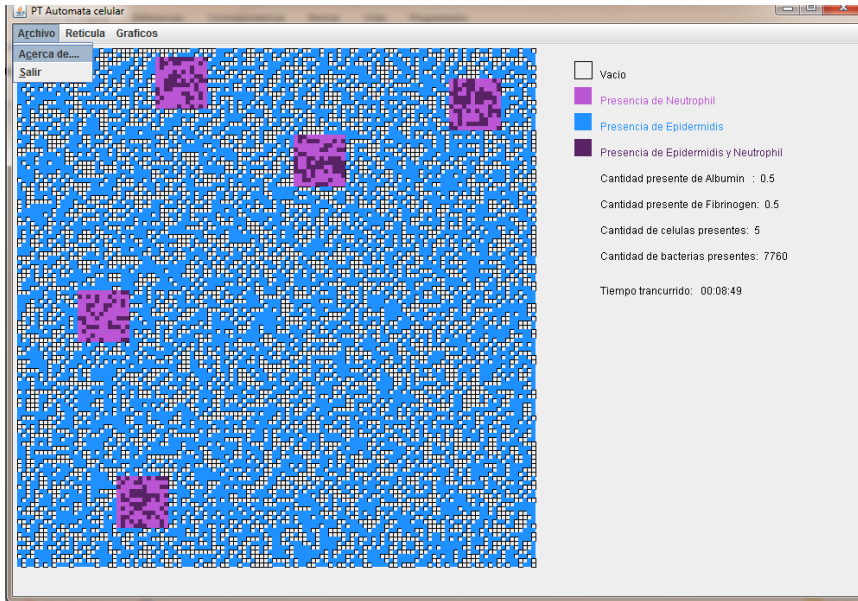
En el caso de que se desee mostrar la gráfica de Neutrophils dar clic en **Gráfica Neutrophils-tiempo**.



A continuación aparecerá la gráfica de ese tiempo t.



En el menú **archivo** -> **Acerca de** se muestra un pequeño resumen del proyecto terminal.



Si se desea terminar con la simulación dar clic en el menú **Archivo -> salir**

