

Una formulación de orden fraccionario de un modelo simplificado de la dinámica de citoquinas

A fractional-order simplified cytokine dynamics model formulation

Laura R. González-Ramírez 

Escuela Superior de Física y Matemáticas, Instituto Politécnico Nacional, 07738, Ciudad de México, México

Resumen

En este trabajo, se presenta un modelo matemático de orden fraccionario de la dinámica de la interacción entre dos grupos de citoquinas. Se considera un ejemplo de aplicación de una droga que modifica la interacción inhibitoria entre estos dos grupos. Esta formulación sencilla puede modelar el complejo proceso que se lleva a cabo durante la llamada tormenta de citoquinas, mediante el cual un desbalance en la producción de citoquinas puede producir una hiperexcitación de las mismas. En el modelo de orden entero, se establecen resultados cualitativos de una transición de un estado de baja concentración a un estado de alta concentración de citoquinas conforme la dosis de droga aumenta. Con la formulación de orden fraccionario obtenemos resultados cualitativos que indican que el sistema se resiste a esta transición, permaneciendo por más tiempo en estado de baja concentración. De acuerdo a la interpretación de derivada fraccionaria como índice de memoria, al aumentar el índice de memoria del sistema este es más resistente a la aplicación de la droga, y esto produce que se necesite una dosis más fuerte para la transición de un estado bajo de concentración de citoquinas a un estado hiperexcitado.

Palabras Clave: Derivada fraccionaria de Caputo, Orden fraccionario, Bifurcación de Hopf, Tormenta de citoquinas, Citoquinas

Abstract

In this work, we present a fractional-order formulation of the interaction dynamics between two cytokine groups. We consider an example of application of a drug that modifies the inhibitory interaction between these two groups. This simplified formulation qualitatively models the complex process observed during the so-called cytokine storm, in which a disbalance between the cytokine production can produce a hyperexcited state. In the integer-order model, we establish qualitative results showing a transition from a low-level production state to a high-level production state as the drug dose is increased. On the other hand, under the fractional-order formulation we establish results showing that the system resists such transition as the fractional order is decreased, staying for a longer time in the low concentration state. Considering the memory index interpretation of the fractional-order derivative, our results show that as the memory index is increased, the system is more resistant to the drug, and this, in turn, produces that a higher dose is necessary to transition from a low concentration state to hyperexcited concentration state

Keywords: Caputo's fractional derivative, Fractional order, Hopf bifurcation, Cytokine storm, Cytokine

1. Introducción

Las citoquinas son moléculas, cuya función es servir como medio de comunicación entre distintas células. Su objetivo principal es la regulación de la respuesta inmune inducida por un factor externo o interno en el organismo. Su mecanismo de acción produce que se recluten o inhiban células especializadas, produciendo así una regulación de la respuesta inmune innata y adaptativa (Roitt, 2014). La dinámica de la interac-

ción de las citoquinas es altamente compleja y esta aún lejos de ser entendida. Entre los esfuerzos por entender esta dinámica se han desarrollado distintos modelos matemáticos basados en observaciones experimentales (Callard et al., 1999; Waito et al., 2016; Talaeie and Garan, 2021; Morel et al., 2017). Recientemente, derivado de la epidemia de Covid-19, producida por el virus SARS-CoV-2, ha resurgido el interés por la investigación para establecer los principios de esta dinámica. Distintos obser-

*Autor para correspondencia: lrgonzalezr@ipn.mx.

Correo electrónico: lrgonzalezr@ipn.mx (Laura Rocío González-Ramírez).

vaciones han notado que un número alto de pacientes graves de Covid-19 desarrollan la llamada *tormenta de citoquinas*, que es una desregularización en la producción de citoquinas que provoca una respuesta exacerbada del sistema inmunológico que puede desencadenar procesos graves en el paciente como disfunción multiórgánica, o incluso provocar la muerte (Salinas-Velastegui et al., 2021; Mehdi et al., 2020).

En (Waito et al., 2016) se ha planteado un modelo matemático para describir la dinámica ocurrida en observaciones experimentales donde se provocó una tormenta de citoquinas mediante la manipulación de leucocitos que no tenían receptor de interferón de tipo I en el modelo animal. Estos receptores permiten la comunicación de señales derivadas de la acción de las citoquinas de tipo interferón (IFN) por lo que, al ser bloqueados, imposibilitan la correcta comunicación intercelular. Derivado de este desbalance se produjo una tormenta de citoquinas. En el trabajo (Waito et al., 2016), se estableció un modelo matemático así como las plausibles interacciones entre distintos grupos de citoquinas durante la provocada tormenta de citoquinas. En particular, se establecieron grupos determinados por 13 citoquinas distintas y se agruparon dependiendo de la interacción de los mismos. Se establecieron las interacciones más prominentes entre los distintos grupos, obteniendo grupos que se excitaban o se inhibían entre ellos, resultando en una propuesta de dinámica de interacciones durante la tormenta de citoquinas.

En este trabajo, consideraremos una versión simplificada del modelo presentado en (Waito et al., 2016), tomando como referencia la interacción entre dos grupos de citoquinas, el grupo A y el grupo B (grupo 6 y grupo 3 en (Waito et al., 2016)), respectivamente. El grupo A está determinado por las proteínas inflamatorias de macrófagos de tipo α (MIP-1 α). Por otro lado, el grupo B está determinado por las citoquinas de tipo proinflamatorio Interleucina 1 β (IL-1 β), eotaxina e interferon γ (IFN- γ). En este trabajo nos restringimos a estos dos grupos derivado de su interacción simplificada: el grupo A excita a si mismo y al grupo B; el grupo B se inhibe a si mismo y al grupo A. De esta forma, nos restringimos a dos grupos cada uno con una acción excitatoria o inhibitoria. Un análisis detallado considerando más grupos y más interacciones es de interés para desarrollarse en el futuro. En nuestro trabajo consideramos primero una formulación matemática en orden entero, para analizar cuál es la dinámica de los grupos de citoquinas si se altera de forma externa las interacciones de tipo inhibitoria. Es decir, consideramos la presencia de un fármaco p , cuyo objetivo es disminuir la inhibición dirigida hacia el grupo A y el grupo B. Con esto, se plantea realizar un análisis cualitativo del comportamiento de las soluciones para entender la transición a un posible estado de hiperexcitación, que es consistente con la respuesta exacerbada ocurrida durante una tormenta de citoquinas. Una vez que la dinámica en el caso entero sea establecida, procederemos a modificar al modelo en un modelo de orden fraccionario.

A pesar de que no hay una interpretación física exacta sobre el significado físico de una derivada de orden fraccionario, una de las interpretaciones es que representa un índice de memoria asociado al sistema. Esto concuerda con las propiedades del operador fraccionario, cuya dinámica está determinada con la información del sistema en tiempos anteriores. Esto implica que la información de derivada fraccionaria en un tiempo fijo

es determinada por los tiempos anteriores. Esta propiedad es importante de estudiar en sistemas biológicos porque implica que al estudiar un sistema con orden fraccionario incorporamos dinámicas dependientes de la historia del sistema (Du et al., 2013; Diethelm, 2010). Derivado de esta interpretación de derivada fraccionaria como índice de memoria, el objetivo principal de este trabajo es investigar el posible efecto del índice de memoria en la dinámica durante la tormenta de citoquinas.

En el cálculo generalizado, existen diversas definiciones de derivada de orden fraccionario. Una de ellas es la derivada de Caputo. Una de las ventajas de la derivada de Caputo es que los sistemas de ecuaciones diferenciales se definen con condiciones iniciales de orden entero. En comparación, en la derivada de Riemann-Liouville las condiciones iniciales están determinadas por derivadas de orden fraccionario lo cual dificulta su interpretación física exacta. Es por esto, que en este trabajo se escoge la derivada de orden fraccionario en el sentido de Caputo. Así mismo, se ha planteado en (Wang and Li, 2011), que las distintas definiciones de derivadas posiblemente definen un efecto distinto de memoria del sistema. Esto implica que es de interés estudiar un sistema biológico bajo distintas definiciones de orden fraccionario para analizar su efecto en la dinámica del sistema.

1.1. Derivada de orden fraccionario de Caputo

Definición 1. Sean f y f' funciones integrables en cualquier subintervalo (b, ∞) , con $b \in \mathbb{R}$ y $b < \infty$. Sea $\alpha \in \mathbb{R}^+$ tal que $0 < \alpha < 1$. Sea $\Gamma(x)$, la función Gamma. La derivada fraccionaria de Caputo de orden α con $0 < \alpha < 1$ se define como:

$${}_b D_t^\alpha f(t) = \frac{1}{\Gamma(1-\alpha)} \int_b^t \frac{f'(\tau)}{(t-\tau)^\alpha} d\tau. \quad (1)$$

Para una descripción detallada de la derivada de orden fraccionaria de Caputo y sus propiedades consultar (Podlubny, 1999; Ross, 1974; Ishteva, 2005). En este trabajo, consideramos fijo el límite inferior $b = 0$. Algunas de las propiedades más importantes de la derivada de Caputo son:

1. ${}_b D_t^\alpha c = 0$.
2. ${}_b D_t^\alpha (f(t) + g(t)) = {}_b D_t^\alpha f(t) + {}_b D_t^\alpha g(t)$.
3. ${}_b D_t^\alpha (c f(t)) = c {}_b D_t^\alpha f(t)$.

Las propiedades anteriores son válidas para $c \in \mathbb{R}$, y las funciones f, f', g y g' integrables en cualquier subintervalo (b, ∞) . Para más detalles consultar la referencia (Ishteva, 2005).

1.2. Método de Euler fraccionario

El método de Euler fraccionario es una generalización del método de Euler y permite la solución numérica de ecuaciones diferenciales fraccionarias. Este método consiste en aproximar la solución de la ecuación diferencial fraccionaria mediante una predicción inicial junto con una corrección de dicha predicción mediante el uso de regla trapezoidal. El método de Euler fraccionario es una generalización del método de Euler en orden entero. Es decir, considerando $\alpha=1$ se recupera el método de Euler. En la referencia (Li and Zeng, 2013) se describen distintos métodos numéricos para la solución de ecuaciones diferenciales de orden fraccionario. Consideremos el sistema fraccionario con orden $0 < \alpha < 1$, de la forma:

$${}_b D_t^\alpha y(t) = f(t, y(t)), y(0) = y_0, \quad (2)$$

el método de Euler fraccionario tiene como formula general el término:

$$\begin{aligned}
 y(t_j) &= \frac{h^\alpha}{\Gamma(\alpha+2)} \left(((j-1)^{\alpha+1} - (j-\alpha-1)j^\alpha) f(t_0, y(t_0)) \right. \\
 &+ \sum_{i=1}^{j-1} \left((j-i+1)^{\alpha+1} - 2(j-i)^{\alpha+1} + (j-i-1)^{\alpha+1} \right) \times \\
 &f(t_i, y(t_i)) \\
 &\left. + \frac{h^\alpha}{\Gamma(\alpha+2)} f(t_j, y(t_{j-1})) + \frac{h^\alpha}{\Gamma(\alpha+1)} f(t_{j-1}, y(t_{j-1})) \right) + y_0,
 \end{aligned}
 \tag{3}$$

donde h es el tamaño del paso y $t_j = jh$. La eficacia de este método no depende del orden fraccionario y su precisión depende del paso h . Los detalles de este método, así como ejemplos de la implementación del mismo se encuentran en (Odiat and Momani, 2008).

2. Modelo de dinámica de dos grupos de citoquinas

Considerando las condiciones descritas en la introducción, motivamos el siguiente modelo matemático:

$$\begin{aligned}
 \frac{du_e}{dt} &= -\epsilon u_e + M_e F(a_{ee}u_e - pa_{ie}u_i - d_e) \\
 \frac{du_i}{dt} &= -\delta u_i + M_i F(a_{ei}u_e - pa_{ii}u_i - d_i),
 \end{aligned}
 \tag{4}$$

donde u_e y u_i son la concentración del grupo A y el grupo B en el tiempo t , respectivamente. Los parámetros ϵ y δ determina la razón de decaimiento de la concentración de grupo A y grupo B, respectivamente. Los parámetros a_{ee} , a_{ei} , a_{ie} y a_{ii} determinan interacción entre los distintos grupos que puede ser de tipo excitatorio-excitatorio, excitatorio-inhibitorio, inhibitorio-excitatorio e inhibitorio-inhibitorio, respectivamente. Los términos M_e y M_i son la razón máxima de producción de grupo A y grupo B, respectivamente. Los parámetros d_e y d_i representan efectos de componentes externos para el grupo A y grupo B, respectivamente. El parámetro p denota la dosis de droga inhibitoria. Cuando $p = 1$, no hay dosis y la inhibición de citoquinas actua de manera normal. Conforme p disminuye la dosis aumenta hasta llegar al caso extremo $p = 0$ donde la dosis es total y no hay interacción de grupo B con si mismo ni con el grupo A. La función F determina la no linealidad debido a interacciones y se asume de tipo sigmoide determinada por $F(u) = \frac{1}{1+\exp(-u)}$. El primer objetivo es determinar la dinámica de ambos grupos conforme la dosis de droga inhibitoria es incrementada. Ya que nuestros objetivos son establecer características cualitativas de la interacción de citoquinas, se utilizaran parámetros que concuerden cualitativamente con la dinámica esperada durante la tormenta de citoquinas.

Se realizaron experimentos numéricos del modelo y se escogieron parámetros que mantuvieran las relaciones establecidas en (Waito et al., 2016) y que presentaran una dinámica sencilla que pudiera ser comparada en orden fraccionario. Sin embargo, es deseable en un trabajo futuro hacer elección de parámetros basados en datos experimentales. En la Figura 1, se muestra el diagrama de bifurcación del sistema (4) considerando los parámetros $a_{ee} = 10$, $a_{ei} = 16$, $a_{ie} = 13$, $a_{ii} = 2$, $\epsilon = 1$, $\delta = 1/3$, $M_e = 1$ y $M_i = 1/3$ conforme la cantidad de droga aumenta (p disminuye). El diagrama de bifurcación fue realizado mediante el software MatCont (Dhooge et al., 2008). En el diagrama se observa la existencia de un estado de baja concentración (estable) cerca de dosis nulas o pequeñas de la

droga inhibitoria. Conforme la dosis es aumentada en $p = 0.66$ existe una bifurcación de Hopf (H), donde se pierde la estabilidad de dicho punto y aparece un ciclo límite estable. Al aumentar la dosis de droga se encuentran también puntos límites (LP) cuando $p = 0.18$ y $p = 0.29$; y un punto saddle neutral cuando $p = 0.28$. Conforme la dosis de droga aumenta, el ciclo límite desaparece y aparece un nuevo estado estable de alta concentración. Esta dinámica concuerda con la propuesta de modelo para tormenta de citoquinas: una dosis baja de droga permite que se continúe en un estado bajo y regulado, conforme la droga aumenta, existen oscilaciones de concentración en ambos grupos con oscilaciones cada vez más amplias debido a un aumento de dosis. Finalmente, con una dosis suficientemente fuerte la actividad de ambos grupos tiende a un estado de concentración hiperexcitado debido a la desinhibición. En las Figura 2(a)(b), se observa la concentración del grupo A (u_e) y grupo B (u_i), respectivamente. Para ello se ha realizado una implementación numérica del sistema (4), mediante el método numérico de Runge-Kutta de orden 4. Con una baja dosis de droga se mantiene la concentración de los grupos en un estado *conveniente* de baja concentración (líneas azules). Al aumentar la dosis la concentración oscila derivado del ciclo límite (líneas verdes). Con una dosis suficientemente alta la concentración tiende hacia un estado *peligroso* de alta concentración (líneas rojas). Este último puede ejemplificar el estado exacerbado de actividad del sistema inmune característico de las tormentas de citoquinas. Cualitativamente se observa que la dinámica de ambos grupos es la misma con el grupo B precediendo al grupo A, por lo cual en la próxima sección nos centraremos en analizar la dinámica del grupo A bajo una formulación de orden fraccionario.

3. Formulación de modelo fraccionario de dinámica de dos grupos de citoquinas

Ahora consideramos una formulación del modelo de dinámica de dos grupos de citoquinas reemplazando la derivada ordinaria con una derivada de orden fraccionario:

$$\begin{aligned}
 D_t^\alpha u_e &= -\epsilon u_e + M_e F(a_{ee}u_e - pa_{ie}u_i - d_e), \\
 D_t^\alpha u_i &= -\delta u_i + M_i F(a_{ei}u_e - pa_{ii}u_i - d_i),
 \end{aligned}
 \tag{5}$$

donde $0 < \alpha < 1$, D_t^α representa la derivada fraccionaria de Caputo de orden α con límite inferior $b = 0$, y el resto de los términos y parámetros han sido descritos anteriormente. De acuerdo con la interpretación de la derivada fraccionaria como memoria del sistema (Du et al., 2013), bajo esta formulación fraccionaria se presume implica una investigación sobre el efecto de la memoria del sistema en la dinámica de interacción de citoquinas.

Se utiliza el método de Euler fraccionario previamente descrito para resolver numéricamente el sistema (5), considerando órdenes $0 < \alpha \leq 1$, y se procede a realizar un análisis cualitativo del comportamiento de soluciones de la concentración del grupo A bajo el efecto de la droga con distintos órdenes fraccionarios. En la Figura 3 se presentan diversos escenarios con distintas dosis de droga. En este caso se compara la solución numérica del Método de Euler tradicional con el método de Euler fraccionario. En nuestro análisis $p = 1$ implica que la inhibición trabaja de manera normal y $p = 0$ indica desinhibición

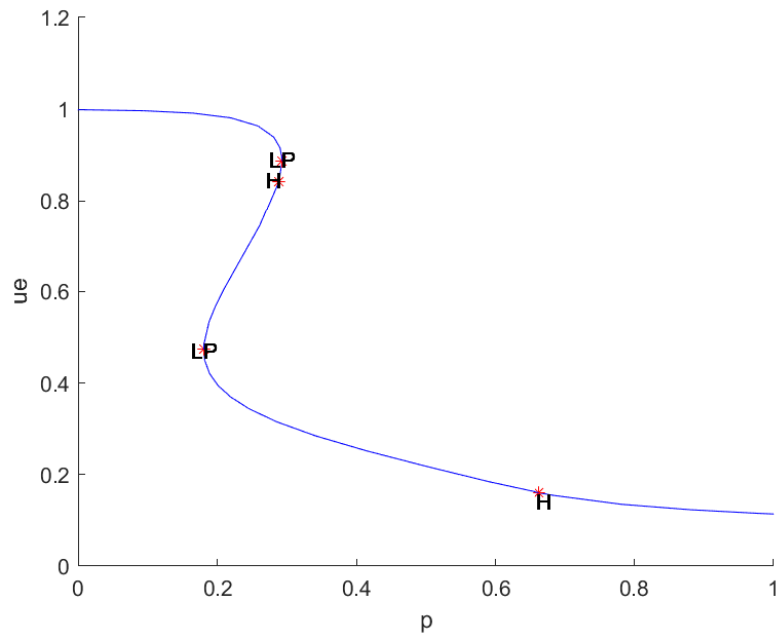


Figura 1: Diagrama de bifurcación al aumentar la dosis de droga afectando la acción del grupo B. Al aumentar la dosis (disminuir p) se pierde la estabilidad del estado de baja concentración a través de una bifurcación de Hopf (H), aparece un ciclo límite estable y posteriormente un estado estable de alta concentración.

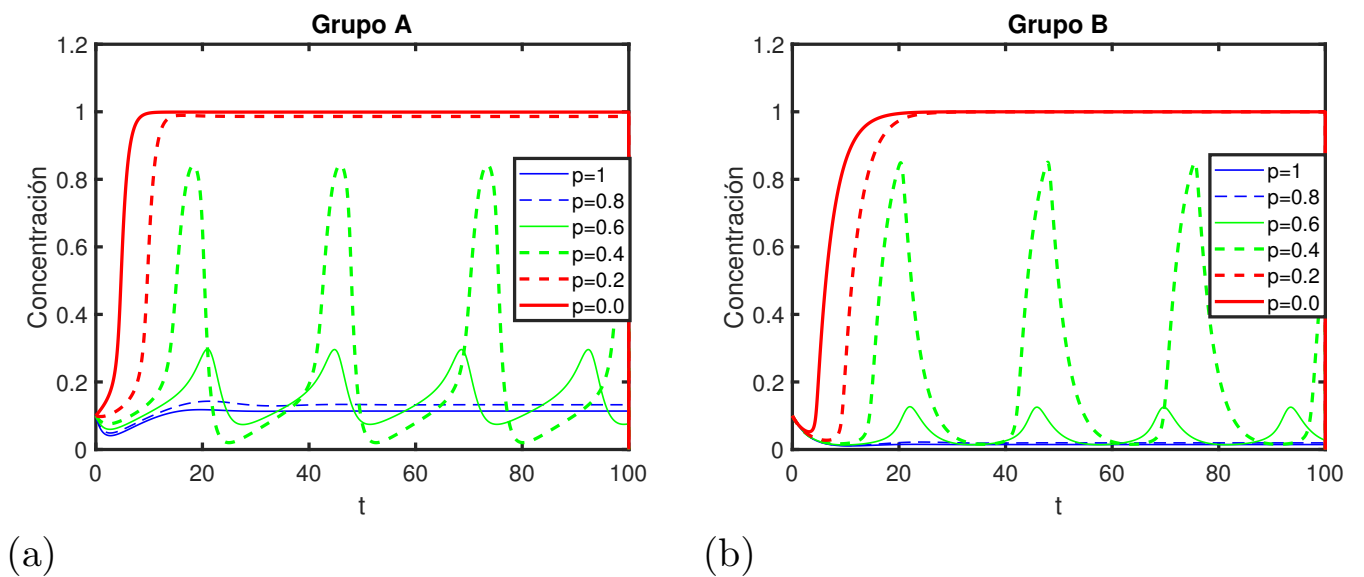


Figura 2: Concentración de grupo A (a) y el grupo B (b) al aumentar la dosis de droga (disminuir p).

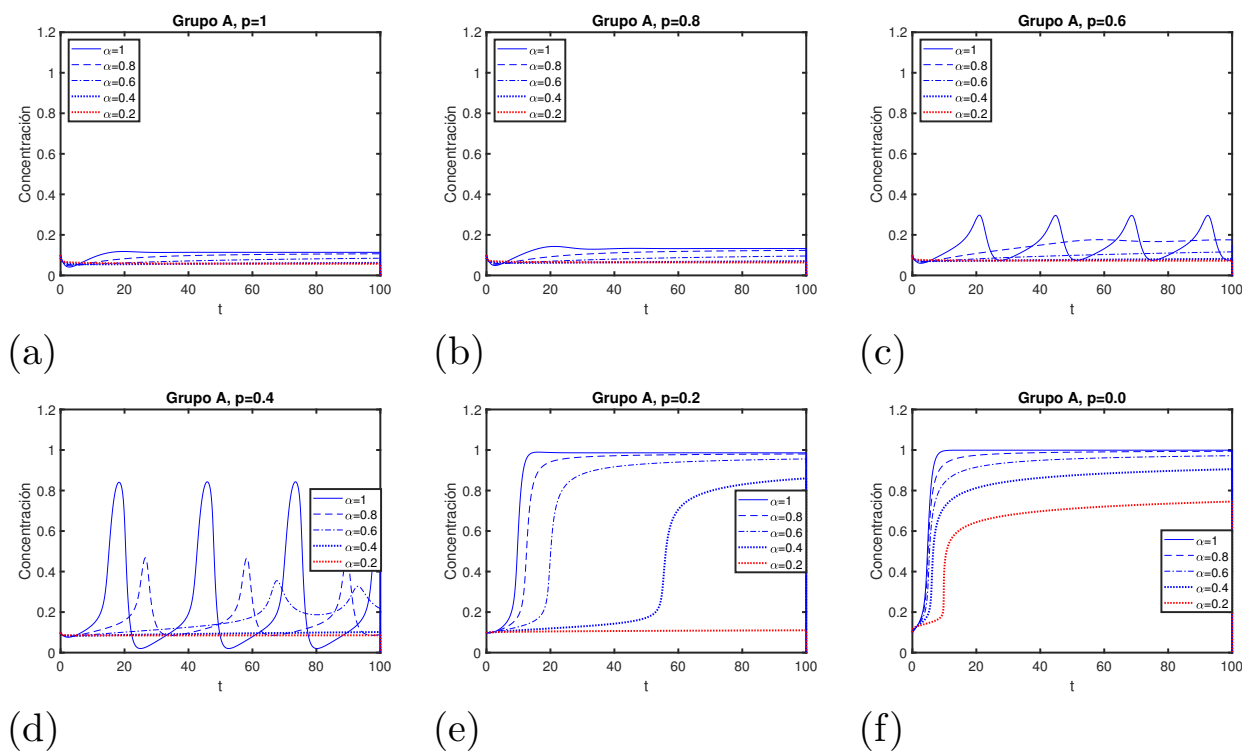


Figura 3: Concentración de grupo A bajo distintos órdenes fraccionarios con interacción normal de citoquinas ($p = 1$) (a), con dosis pequeña de droga ($p = 0.8$) (b), con dosis media de droga ($p = 0.6$) (c), con dosis alta de droga ($p = 0.4$) (d), con dosis muy alta de droga ($p = 0.2$) (e) y con desinhibición de grupo B ($p = 0$) (f).

completa debido a una dosis muy grande de droga. Los estados intermedios indican distintas dosis que están siendo aplicadas al sistema. En estas figuras, los órdenes están siendo representados por distintos punteados de líneas y las líneas rojas representan un orden fraccionario bajo $\alpha = 0.2$, que representa un índice de memoria grande.

En la Figura 3(a), se presentan las soluciones con interacción normal ($p = 1$). En este caso, los distintos órdenes fraccionarios no representan un factor para la dinámica de la excitación. El orden fraccionario mantiene un estado *conveniente* de baja concentración en todos los casos. En la Figura 3(b), se considera una dosis pequeña de droga ($p = 0.8$) que produce una disminución pequeña en la interacción inhibitoria. En este caso todos los órdenes siguen manteniendo un estado de baja concentración. En la Figura 3(c), se considera una dosis media de droga ($p = 0.6$). En este caso empieza a hacerse evidente un efecto del orden fraccionario en la dinámica del sistema. El orden entero $\alpha = 1$ se encuentra en leves oscilaciones periódicas, debido a la existencia del ciclo límite del sistema. Los órdenes fraccionarios abajo de $\alpha = 0.8$, siguen tendiendo hacia un estado de baja concentración. Entre más bajo es el orden fraccionario, y el índice de memoria es más grande, el estado de concentración tiene una tendencia más lenta hacia el estado estable más bajo. En la Figura 3(d), se considera un escenario donde la inhibición debido a grupo B esta siendo más afectada debido al aumento de droga ($p = 0.4$). En este caso los órdenes $\alpha = 1$, $\alpha = 0.8$ y $\alpha = 0.6$ producen una dinámica oscilatoria por un plausible ciclo límite también en el sistema fraccionario. El orden entero tiene oscilaciones más prominentes llevando a

un estado oscilatorio con componentes de alta concentración que puede considerarse problemático. Los órdenes $\alpha = 0.4$ y $\alpha = 0.2$ mantienen la tendencia más lenta hacia un estado de baja concentración. En la Figura 3(e), se considera una dosis muy alta de droga ($p = 0.2$). En este caso, el orden entero tiende rápidamente a un estado de alta concentración consistente con la disrupción del ciclo límite y la aparición de un estado estable hiperexcitado. Los órdenes $\alpha = 0.8$, $\alpha = 0.6$ y $\alpha = 0.4$ también presentan una dinámica similar al orden entero, tendiendo más lentamente hacia un estado estable de alta concentración. Por otro lado, el orden $\alpha = 0.2$ sigue manteniendo una tendencia muy lenta hacia un estado de baja concentración. Este comportamiento se ha corroborado con tiempos de simulaciones más largos, obteniendo el mismo resultado. Finalmente, en la Figura 3(f) se considera el caso de una desinhibición debido a grupo B ($p = 0$). En este caso todos los órdenes tienden hacia un estado de alta concentración. Sin embargo, hay diferencias en las dinámica de los distintos órdenes. Entre el orden es más bajo, la tendencia hacia el estado de alta concentración es más lento. Además, entre más bajo es el orden la tendencia hacia el estado bajo es más lenta. Es decir, un orden más bajo determina una tendencia más lenta al estado menos excitado, en comparación con la hiperexcitación del modelo original.

Nuestro análisis cualitativo de la Figura 3, nos establece un panorama donde el orden fraccionario, determina las características de las soluciones en el modelo. En particular, el aumento de droga produce una resistencia del sistema de abandonar el estado *conveniente* de baja concentración que aumenta conforme el orden fraccionario es disminuido.

4. Conclusiones

En este trabajo se presentó una formulación fraccionaria de un modelo simplificado de la interacción de dos grupos de citoquinas usando la definición de derivada fraccionaria de Caputo. Este modelo fue resuelto mediante el método de Euler fraccionario. En el modelo de orden entero se presentó una transición de un estado de baja concentración de los grupos de citoquinas hacia un estado de alta concentración con una dinámica intermedia de oscilaciones derivadas de la existencia de un ciclo límite. En el modelo fraccionario se analizó cualitativamente el efecto de orden fraccionario conforme la inhibición debida a grupo B esta siendo restringida por la aplicación de una droga. Se obtuvo que, en general, el orden fraccionario implica una resistencia del sistema de dejar el estado de baja concentración. En correspondencia con la interpretación de índice de memoria de la derivada fraccionaria, nuestros resultados presumen que la memoria del sistema produce una tendencia a permanecer en un estado *conveniente* de baja concentración. Así mismo, la dinámica del sistema con órdenes fraccionarios presentan comportamientos más moderados en las características de las oscilaciones. Finalmente, para órdenes muy bajos es necesario un aumento muy considerable en la aplicación de la droga, para llevar al sistema en un estado de alta concentración. Al disminuir el orden fraccionario, también se produce una modulación de dicho estado de alta concentración.

Uno de los trabajos futuros a realizarse es la comparación del modelo de orden fraccionario usando datos experimentales. Esta es la única forma exacta donde se podrá inferir la eficacia de la interpretación fraccionaria en la modelación del sistema biológico. Aún así, los resultados de este trabajo también muestran dinámicas muy interesantes en modelos matemáticos que describen fenómenos biológicos con orden fraccionario. La versión presentada en este trabajo es un modelo muy simplificado, en comparación con la verdadera dinámica que ocurre en interacción de citoquinas. Por lo cual, es necesario seguir desarrollando esfuerzos que integren las observaciones durante tormentas de citoquinas con modelos matemáticos, que sean cada vez más realistas y puedan ayudar el entendimiento de los

mecanismos subyacentes del sistema. Posibles direcciones de trabajo futuro podría ser la incorporación de más grupos de citoquinas así como la incorporación de datos para desarrollar modelos fraccionarios cuantitativos que reflejen las observaciones experimentales durante tormentas de citoquinas.

Referencias

- Callard, R., George, A. J. T., and Stark, J. (1999). Cytokines, chaos, and complexity. *Immunity*, 11:507–513.
- Dhooge, A., Govaerts, W., Kuznetsov, Y. A., Meijer, H. G. E., and Sautois, B. (2008). New features of the software MatCont for bifurcation analysis of dynamical systems. *MCMDs*, 14(2):147–175.
- Diethelm, K. (2010). *The analysis of fractional differential equations: an application-oriented exposition using differential operators of Caputo type*. Springer science and business media.
- Du, M., Wang, Z., and Hu, H. (2013). Measuring memory with the order of fractional derivative. *Scientific Reports*, 3.
- Ishteva, M. (2005). Properties and applications of the Caputo fractional operator. Master's thesis, Universität Karlsruhe (TH).
- Li, C. and Zeng, F. (2013). The finite difference methods for fractional ordinary differential equations. *Numer. Funct. Anal. Optim.*, 34(2).
- Mehdi, M., Jamshid, R., Mohsen, K., Shokrollah, F., and Iraj, N. (2020). COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. *Cytokine*, 133.
- Morel, P. A., Lee, R. E. C., and Faeder, J. R. (2017). Demystifying the cytokine network: Mathematical models point the way. *Cytokine*, 98:115–123.
- Odiat, Z. M. and Momani, Z. M. (2008). An algorithm for the numerical solution of differential equations of fractional order. *J. Appl. Math & Informatics*, 26(1).
- Podlubny, I. (1999). *Fractional Differential Equations*. Academic Press, USA.
- Roitt, I. (2014). *Inmunología fundamentos*. Ed. Panamericana.
- Ross, B. (1974). *A brief history and exposition of the fundamental theory of fractional calculus*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.
- Salinas-Velastegui, V. G., Solís Serrano, M. A., Solís Ruiz, R. I., García Gancino, D. D., and Guacho Guacho, J. S. (2021). Síndrome de disfunción multiorgánica en paciente con infección por COVID-19. *Medicinas UTA*, 5(4):21–26.
- Talaeie, K. and Garan, S. A. (2021). A mathematical model of the dynamics of cytokine expression and human immune cell activation in response to the pathogen staphylococcus aureus. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*
- Wato, M., Walsh, S. R., Rasiuk, A., Bridle, B. W., and Willms, A. R. (2016). A mathematical model of cytokine dynamics during a cytokine storm. In *Mathematical and Computational Approaches in Advancing Modern Science and Engineering*. Springer.
- Wang, J. and Li, H. (2011). Surpassing the fractional derivative: Concept of the memory-dependent derivative. *Comput Math Appl*, 62:1562–1567.