

MODELADO DE TUMORES AVASCULARES

JAVIER MONTERO DE ESPINOSA ALÉS

INGENIERO BIOMÉDICO



RESUMEN

Este trabajo explora el desarrollo y crecimiento tumoral desde una perspectiva matemática. Se discute el desequilibrio celular que lleva a la carcinogénesis y se examinan los enfoques terapéuticos actuales para combatir el cáncer. Se describen diversos modelos matemáticos para estudiar el crecimiento tumoral, incluidos el modelo de crecimiento exponencial, el modelo logístico, el modelo de crecimiento generalizado o el modelo de Gompertz, entre otros. Además, se aborda el análisis cualitativo de estos modelos para $t \rightarrow \infty$, examinando aspectos como la estabilidad, positividad, o los puntos críticos. También se exploran las estrategias para el tratamiento de tumores sólidos como la quimioterapia y la radiobiología, centrándose en el modelo lineal-cuadrático. Estos modelos permiten una comprensión más profunda de la dinámica tumoral y la respuesta a diferentes tratamientos, proporcionando una herramienta valiosa para mejorar la eficacia de las terapias contra el cáncer.

Palabras clave: cáncer, crecimiento tumoral, modelos matemáticos, terapia, radiobiología.

ABSTRACT.

This work explores tumor development and growth from a mathematical perspective. It discusses the cellular imbalance leading to carcinogenesis and examines current therapeutic approaches to combat cancer. Various mathematical models are applied to study tumor growth, including the exponential growth model, the logistic model, the generalized growth model, and the Gompertz model. Additionally, the qualitative analysis of these models for $t \rightarrow \infty$ is addressed, examining aspects such as stability, positivity, and critical points. Strategies for the treatment of solid tumors, such as chemotherapy and radiobiology, are also explored, with a focus on the linear-quadratic model. These models provide a deeper understanding of tumor dynamics and the response to different treatments, offering a valuable tool to improve the effectiveness of cancer therapies.

Keywords: cancer, tumor growth, mathematical models, therapy, radiobiology.

Contenido

RESUMEN	2
ABSTRACT.....	3
Capítulo 1: Introducción	6
1.1. Desequilibrio Celular y Desarrollo Tumoral	6
1.2. Enfoques Terapéuticos para Combatir el Cáncer: Estrategias y Abordajes	7
1.3. Características diferenciales del cáncer y su evaluación clínica	8
1.4. Letalidad.....	9
1.5. ¿Qué es un modelo matemático? Modelos básicos.	10
1.6. Aplicación en el contexto del cáncer.	11
Capítulo 2. Conceptos matemáticos.....	12
2.1. Ecuaciones diferenciales ordinarias.....	12
2.1.1. Definición y forma general	12
2.1.2. Solución de una Ecuación Diferencial Ordinaria (EDO) de Primer Orden:	12
2.1.3. Problema de valores iniciales (PVI): Teorema de Existencia y Unicidad.	13
2.1.4 Ecuaciones diferenciales autónomas escalares.....	14
2.2. Sistema de ecuaciones diferenciales lineales	20
2.2.1. Bases para los Criterios de Estabilidad en Sistemas Dinámicos No Lineales	21
2.3. Introducción a los Métodos Numéricos.....	25
2.3.1 El método de Euler	26
2.3.2 El método de Runge-Kutta	29
Capítulo 3: Introducción a los modelos tumorales.	32
3.1. Introducción a la Dinámica Tumoral	32
3.2. Ley de crecimiento exponencial.....	33
3.3. Ley de Crecimiento Logístico	34
3.4. Modelo de Crecimiento Generalizado	35
3.5. El modelo de Gompertz.	36
3.6. Ley de Crecimiento Logístico con Capacidad de Carga Temporal	38
3.7. Tratamiento de tumores sólidos homogéneos	40
3.7.1. Radiobiología: El Modelo Lineal-Cuadrático y su Aplicación en Radioterapia	40
3.7.2. Quimiotaxis para el tratamiento de tumores	43
Capítulo 4: Estudio de los modelos matemáticos para el crecimiento tumoral.....	45
4.1. La ley de crecimiento exponencial	45
4.2. Ley de crecimiento logístico	48

4.3. Ley de crecimiento generalizado.....	53
4.4. El modelo de Gompertz.....	58
4.5. Ley de crecimiento logístico con capacidad de carga temporal	62
4.6. Comparativa gráfica de los modelos estudiados.	65
4.7. Radiobiología: Modelo Lineal-Cuadrático	66
4.8. Quimiotaxis para el tratamiento de tumores	73
5. Código e implementaciones.....	81
<i>Referencia a definiciones: Homeostasis, Apoptosis, metástasis, técnica de screening o cribado, anamnesis, biopsia.</i>	<i>81</i>
<i>Referencia código 1: Código general método de Euler.....</i>	<i>82</i>
<i>Referencia código 2: Implementación método Runge-kutta de orden 4 de forma general. ...</i>	<i>83</i>
Índice de figuras	86
Bibliografía.....	88

Capítulo 1: Introducción

1.1. Desequilibrio Celular y Desarrollo Tumoral

El equilibrio entre la proliferación celular y la apoptosis es esencial para mantener la estabilidad interna del cuerpo, conocida como homeostasis. Cuando este equilibrio se ve alterado, algunas células pueden multiplicarse de manera descontrolada, dando lugar a la formación de tumores. Este proceso, llamado carcinogénesis, es el resultado de diversas alteraciones genéticas y epigenéticas que conducen a la transformación maligna de las células. En etapas avanzadas, estas células tumorales pueden diseminarse a través del torrente sanguíneo o el sistema linfático, lo que se conoce como metástasis.

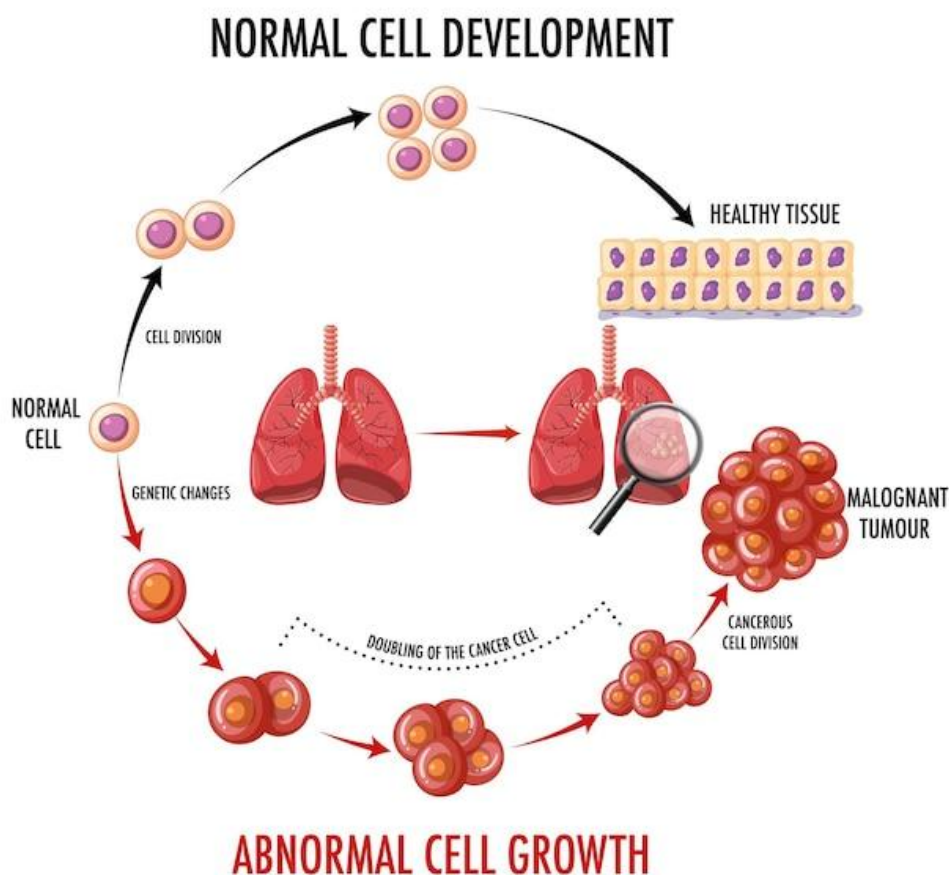


Figura 1.1: Proceso de carcinogénesis.

El inicio de la carcinogénesis generalmente está asociado con cambios en la secuencia o la estructura del ADN, que afectan a genes responsables de regular la proliferación

y muerte celular, como los protooncogenes y los genes supresores de tumores. Este proceso es complejo y gradual, con acumulación de mutaciones y modificaciones epigenéticas a lo largo del tiempo. En algunos casos, las células alteradas no solo presentan una desregulación en la muerte celular, sino que también pueden desarrollar resistencia a señales apoptóticas.

Comprender los mecanismos implicados en la carcinogénesis y la resistencia a la apoptosis es crucial no solo para la prevención, sino también para el desarrollo de tratamientos efectivos contra el cáncer.

1.2. Enfoques Terapéuticos para Combatir el Cáncer: Estrategias y Abordajes

El abordaje terapéutico del cáncer comprende una variedad de estrategias adaptadas al tipo de cáncer y su etapa de desarrollo. Entre las opciones disponibles se encuentran:

- **Terapias Dirigidas:** Estas terapias utilizan fármacos u otras sustancias que interfieren con moléculas específicas (dianas moleculares) involucradas en la progresión, propagación y crecimiento del cáncer.
- **Quimioterapia:** Emplea medicamentos para combatir el cáncer y tratar otros problemas asociados con la enfermedad.
- **Radioterapia:** Se basa en el uso de radiación en dosis elevadas para erradicar el cáncer, prevenir recaídas o frenar su crecimiento.
- **Cirugía:** Se centra en la extirpación del tumor, la reducción de su tamaño o la mitigación de los síntomas relacionados.
- **Inmunoterapia:** Esta modalidad terapéutica estimula el sistema inmunológico del paciente para que reconozca y ataque las células cancerosas.
- **Terapias Combinadas:** En algunos casos, se combinan varias modalidades terapéuticas para aumentar su eficacia y reducir los efectos secundarios.

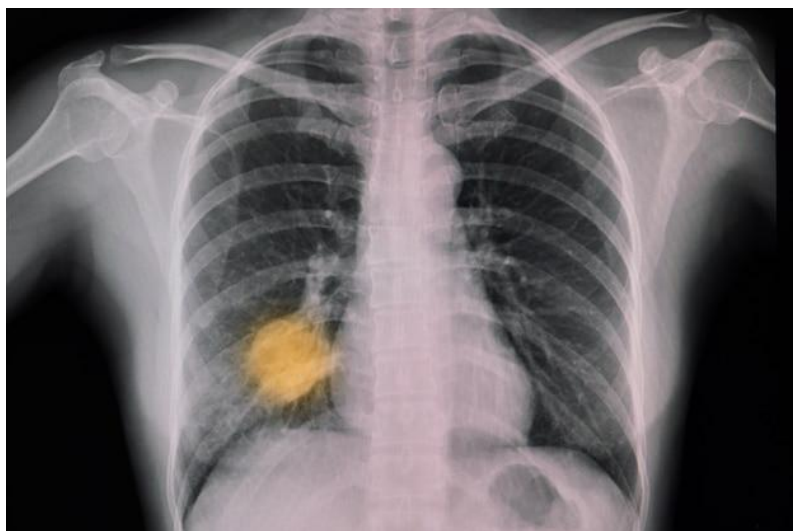


Figura 1.2: Radiografía tórax de paciente con tumor primario de pulmón.

1.3 Características diferenciales del cáncer y su evaluación clínica

Es importante destacar que algunos tipos de cáncer, como aquellos de origen sanguíneo, pueden manifestarse sin la formación de tumores, y no todos los tumores son malignos o cancerosos. Se distinguen tumores benignos, que se desarrollan a un ritmo lento y no se diseminan ni infiltran los tejidos circundantes.

El personal médico debe determinar si el cáncer ha progresado y en qué medida desde su origen, mediante la clasificación de sus etapas. Para ello, se emplea el sistema de clasificación TNM (Tumor Node Metastasis), que evalúa la extensión del cáncer en términos de tamaño del tumor, afectación ganglionar y presencia de metástasis.

La tasa de supervivencia está estrechamente relacionada con el estadio del cáncer: a menor estadio, mayor pronóstico de vida para el paciente. Es importante señalar que los pacientes en estadios avanzados experimentan un deterioro significativo en su calidad de vida, tanto física como psicológicamente.

La detección temprana de tumores en personas asintomáticas, gracias a técnicas de screening o cribado, conduce a tratamientos más efectivos y resultados a largo plazo

más favorables. Es esencial realizar una serie de pruebas diagnósticas, que pueden incluir anamnesis, exploración física, análisis de laboratorio, imágenes médicas y biopsias, para confirmar el diagnóstico de cáncer con certeza.

Existen diferentes tipos de cáncer, definidos por el tejido u órgano donde se originan, como se muestra en la tabla a continuación:

TIPOS DE CÁNCER	CARACTERÍSTICAS
Sarcoma	Se origina a partir del tejido conectivo. Los sarcomas óseos son los más comunes.
Carcinoma	Se origina a partir de células epiteliales. Representa más del 80% de todos los cánceres.
Leucemia	Su origen se encuentra en la médula ósea. Puede causar anemia y alteraciones de la coagulación.
Linfoma	Se extiende a partir del tejido linfático, presente en ganglios y órganos linfáticos.

Cuadro 1.3: Tipos de cáncer y sus características.

1.4. Letalidad

El término letalidad alude al número de defunciones registradas en una población específica. Generalmente se expresa como la cantidad de fallecimientos por cada año.

A escala global, el cáncer continúa siendo una de las principales causas de letalidad en el mundo, con aproximadamente 9,7 millones de decesos atribuidos a tumores en el año 2022, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Los tipos de cáncer que provocaron más muertes a nivel mundial fueron el cáncer de pulmón (18,4% del total de fallecimientos por cáncer), el cáncer colorrectal (9,2%) y el cáncer de hígado (8,2%).

Referencia a definiciones: Homeostasis, Apoptosis, metástasis, técnica de screening o cribado, anamnesis, biopsia.

1.5. ¿Qué es un modelo matemático? Modelos básicos.

Un modelo matemático es una representación simplificada de un sistema real o fenómeno utilizando conceptos y herramientas matemáticas. Estos modelos son utilizados en diversas disciplinas, desde la física y la biología hasta la economía y la ingeniería, para comprender, analizar y predecir el comportamiento de sistemas complejos.

La construcción de un modelo matemático implica varios pasos. En primer lugar, se identifican las variables importantes que describen el sistema o fenómeno en estudio. Estas variables pueden ser cantidades físicas, como la temperatura o la presión, o características abstractas, como el nivel de satisfacción de un cliente o la tasa de crecimiento de una población.

Una vez identificadas las variables, se establecen relaciones entre ellas utilizando ecuaciones matemáticas. Estas ecuaciones pueden ser simples o complejas, dependiendo de la naturaleza del sistema y de los aspectos que se deseen modelar con mayor precisión. Por ejemplo, en un modelo de crecimiento poblacional, se pueden utilizar ecuaciones diferenciales para describir cómo cambia el tamaño de la población con el tiempo.

Es importante destacar que un modelo matemático siempre implica cierto grado de simplificación y abstracción. Los sistemas reales suelen ser demasiado complejos para ser modelados con precisión absoluta, por lo que los modelos matemáticos se construyen con el objetivo de capturar las características más importantes del sistema sin considerar todos los detalles.

Una vez construido el modelo, se pueden realizar análisis y simulaciones para obtener información sobre el comportamiento del sistema bajo diferentes condiciones. Esto puede implicar resolver las ecuaciones matemáticas asociadas al modelo o utilizar técnicas computacionales para simular su comportamiento.

1.6. Aplicación en el contexto del cáncer.

En el contexto de la lucha contra el cáncer, los modelos matemáticos son utilizados para entender la dinámica del desarrollo y progresión de la enfermedad en un paciente, así como para evaluar diferentes estrategias terapéuticas y su efectividad. Estos modelos pueden variar en complejidad y enfoque, pero todos buscan proporcionar una representación útil y significativa del sistema biológico subyacente.

Por ejemplo, algunos modelos matemáticos de crecimiento tumoral pueden comenzar con supuestos simples, como el crecimiento exponencial del número total de células cancerosas. A partir de esta base, se pueden desarrollar modelos más sofisticados que tienen en cuenta factores adicionales, como la difusión y proliferación de células cancerosas en un tumor, o incluso la competencia entre diferentes especies celulares (células sanas y cancerosas).

Estos modelos pueden expresarse mediante ecuaciones diferenciales ordinarias o ecuaciones en derivadas parciales, dependiendo de la naturaleza del sistema y de los aspectos que se deseen modelar con mayor precisión. Además, en algunos casos, se utilizan modelos discretos, como autómatas celulares, para representar el crecimiento tumoral en un contexto espaciotemporal discreto.

Capítulo 2. Conceptos matemáticos.

2.1. Ecuaciones diferenciales ordinarias.

2.1.1. Definición y forma general

Una ecuación diferencial ordinaria (EDO) es una ecuación que involucra una función desconocida $y(t)$ y sus derivadas respecto a una variable independiente t . Estas ecuaciones son fundamentales en la modelización matemática de una amplia gama de fenómenos físicos, biológicos, químicos, económicos e ingenieriles que involucran tasas de cambio o variación en el tiempo. [10].

Tiene la forma general:

$$\frac{dy}{dt} = f(t, y)$$

Donde y es la función desconocida de t , y $f(t, y)$ es una función conocida que define la relación entre t , y , y su derivada.

Donde

- $y(t)$ es la función desconocida que queremos encontrar.
- $\frac{dy}{dt}$ representa la derivada de y con respecto a t hasta el orden n .

Su resolución es fundamental para comprender y predecir el comportamiento de sistemas dinámicos en la naturaleza y en el mundo artificial.

2.1.2. Solución de una Ecuación Diferencial Ordinaria (EDO) de Primer Orden:

La solución general de una EDO de primer orden es una familia de funciones que satisface la ecuación diferencial. Puede ser obtenida mediante métodos como:

- Método de Integración Directa: Utilizado cuando la EDO es directamente integrable.
- Métodos Numéricos: Como el método de Euler, Runge-Kutta y métodos de diferencias finitas, son útiles cuando no se pueden encontrar soluciones analíticas o para resolver EDOs complejas.

2.1.3. Problema de valores iniciales (PVI): Teorema de Existencia y Unicidad.

El problema de valores iniciales (PVI) es un tipo específico de problema asociado con una EDO de primer orden. Consiste en encontrar la solución particular que satisface la ecuación diferencial y una condición inicial dada. Se denota como: [11]

$$\frac{dy}{dt} = f(t, y), \quad y(t_0) = y_0$$

Donde t_0 es el valor inicial de la variable independiente, e y_0 es el valor inicial de la función desconocida en ese punto.

Teorema de Picard-Lindelöf:

Consideramos el PVI

$$\frac{dy}{dt} = f(t, y), \quad y(t_0) = y_0,$$

Si f y $\frac{\partial f}{\partial y}$ son continuas en el rectángulo $D: = [t_0 - a, t_0 + a] \times [y_0 - b, y_0 + b]$, entonces existe una única solución del PVI definida en (al menos) un entorno de t_0 . La solución puede hallarse por el método de las aproximaciones sucesivas de Picard. Este método consiste en formar una sucesión de funciones $\{y_n(t)\}_{n \geq 0}$ definidas por

$$y_0(t) = y_0, \quad y_n(t) = y_0 + \int_{t_0}^t f(s, y_{n-1}(s)) ds, \quad n = 1, 2, \dots$$

Si se cumplen las hipótesis del teorema, se puede probar que la sucesión $\{y_n(x)\}_{n \geq 0}$ converge a la solución del PVI en el intervalo $(t_0 - h, t_0 + h) \subset (t_0 - a, t_0 + a)$ donde

$$h = \min\left(a, \frac{b}{M}\right) \quad y \quad M = \max_{(t,y) \in D} |f(t,y)|$$

Observaciones:

- La continuidad de $f(t, y)$ y de $\frac{\partial f}{\partial y}$ en un entorno de (t, y_0) garantiza la existencia de al menos una solución del problema de valor inicial (PVI), pero no asegura su unicidad.
- El teorema establece las condiciones suficientes para la existencia de una única solución para el PVI. Sin embargo, estas condiciones no son necesarias; es decir, un PVI podría tener una solución única incluso si la función $f(t, y)$ no cumple alguna o ninguna de las condiciones requeridas en el punto (t_0, y_0) .
- Aunque el teorema asegura la existencia de una solución local para el PVI, no proporciona información sobre el dominio completo en el cual esta solución es válida.

El intervalo $[t_0 - h, t_0 + h]$ del teorema de Picard-Lindelöf en general no es óptimo, sin embargo, se puede demostrar que la solución está definida en $(t_0 - \alpha, t_0 + \beta)$, con $\alpha, \beta \in (0, +\infty)$, que se llama intervalo maximal.

2.1.4 Ecuaciones diferenciales autónomas escalares.

En general, no se pueden encontrar soluciones explícitas para EDOs de primer orden. Sin embargo, en este apartado veremos cómo, para la clase particular de ecuaciones de la forma $\frac{dx}{dt} = f(x)$, podemos entender las soluciones "cualitativamente", incluso si no podemos (o no queremos) escribir sus soluciones explícitamente.

Esto significa que en lugar de escribir $x(t) = \text{algo}$, describimos cómo se comportan las soluciones, por ejemplo, "cualquier solución que comience con $x(0)$ entre cero y uno

tiende a $x = 1$ cuando $t \rightarrow \infty$ o "el punto $x = -1$ es estable". Existe una forma muy simple de representar toda esta información sobre las soluciones de manera gráfica, y el método esencialmente se reduce a esbozar el gráfico de la función f (de hecho, solo necesitamos saber dónde f es positiva y negativa). Sin embargo, los resultados cualitativos que obtendremos son completamente rigurosos.

Las siguientes subversiones se basan en la parte 1 del capítulo 7 de: Robinson, James Cooper. An Introduction to Ordinary Differential Equations. Cambridge University Press. [1]

2.1.4.1 El enfoque cualitativo

La observación clave es que el resultado de existencia y unicidad del Teorema nos dice que, siempre que f sea una solución de $\frac{dx}{dt} = f(x)$, está completamente determinada por su valor en cualquier tiempo t . La ecuación en sí se puede utilizar para determinar si $x(t)$ está aumentando o disminuyendo, dependiendo del signo de f .

La forma más fácil de pensar en este tipo de ecuación es imaginar que $x(t)$ representa la posición de una partícula moviéndose en una línea en el tiempo t . Entonces podemos hablar de la "velocidad de la partícula" en lugar de la más engorrosa "tasa de cambio de x ".

Sea lo que sea que la ecuación realmente represente, podemos usar la idea de la partícula mientras la resolvemos, y luego reinterpretar nuestros resultados para la aplicación original cuando hayamos terminado.

Para entender cómo se comportan las soluciones, primero encontramos todos los valores de x en los que la partícula no se mueve; esto ocurre en los puntos x^* donde $f(x^*) = 0$. Como suele ser el caso con las ideas fundamentales, tales puntos tienen muchos nombres; los llamaremos puntos estacionarios.

En regiones donde $f(x) > 0$, la solución $x(t)$ está aumentando, por lo que la partícula se mueve hacia la derecha; de manera similar, donde $f(x) < 0$, la solución $x(t)$ está disminuyendo, y la partícula se mueve hacia la izquierda. Observamos que la partícula no puede revertir la dirección en la que se mueve; si lo hiciera, en algún momento t^* tendría que estar instantáneamente en reposo, de modo que $x'(t^*) = f(x(t^*)) = 0$. Pero entonces $x(t^*)$ sería un punto estacionario, y la partícula no podría moverse.

La forma más simple de presentar toda esta información es dibujar una línea representando la coordenada x . Los puntos estacionarios suelen indicarse con una cruz (\times); luego dibujamos flechas en la línea que indican la dirección en la que $x(t)$ está cambiando: si $f(x) > 0$, entonces la partícula se moverá hacia la derecha y si $f(x) < 0$, entonces la partícula se moverá hacia la izquierda. Si esbozamos el gráfico de f , entonces es fácil ver las regiones en las que f es positiva y negativa. Se muestra un ejemplo en la Figura 2.1.

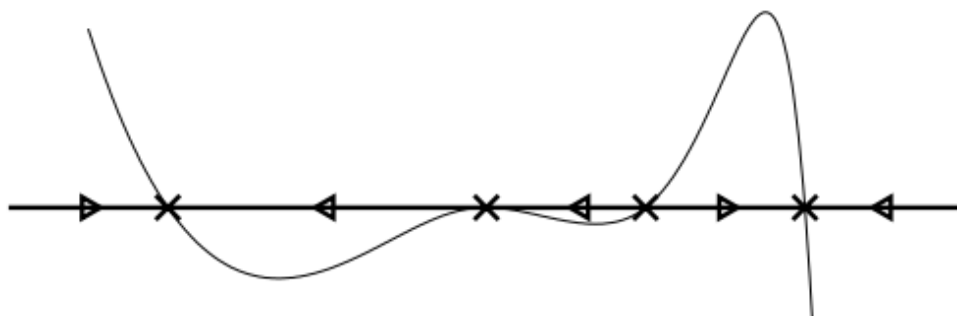


Figura 2.1: Un esbozo de la función f en función de x , y el diagrama de fase para la ecuación $\dot{x} = f(x)$. En el diagrama de fase, los puntos estacionarios se representan como cruces y las flechas indican si la solución está aumentando o disminuyendo.

La imagen de la línea, con los puntos estacionarios y la dirección de viaje de la solución indicada, se conoce como el "diagrama de fase" o "retrato de fase", que se muestra en la Figura 2.2. (La Figura 2.1 tiene dos componentes; el diagrama de fase y el esbozo de f que facilita el dibujo). Con este tipo de imagen, podemos comprender el comportamiento cualitativo de las soluciones de un vistazo, incluso cuando no podemos escribir las soluciones explícitamente.



Figura 2.2: Diagrama de fases de la figura 2.1

2.1.4.2. Estabilidad e inestabilidad

Al observar el diagrama de fase del ejemplo anterior, podemos ver que algunos puntos estacionarios son "atractivos" (las soluciones cercanas se acercan), mientras que algunos parecen ser "repelentes" (las soluciones cercanas se alejan). Estas ideas se pueden hacer matemáticamente precisas y son extremadamente importantes en aplicaciones.

Un punto estacionario x^* es estable si cuando comienzas lo suficientemente cerca de él, te mantienes cerca de él. Más precisamente, un punto estacionario x^* es estable si, dado cualquier $\epsilon > 0$, existe un $\delta > 0$ tal que

$$|x_0 - x^*| < \delta \quad \rightarrow \quad |x(t) - x^*| < \epsilon \text{ para todo } t \geq 0 \quad (2.1)$$

Si empiezas suficientemente cerca

Te mantienes cerca.

Los puntos estacionarios en el ejemplo anterior tienen la propiedad más fuerte de ser atractivos, lo que significa que, si comienzas lo suficientemente cerca, realmente tiendes al punto estacionario: existe un $\delta > 0$ tal que

$$|x_0 - x^*| < \delta \quad \rightarrow \quad x(t) \rightarrow x^* \text{ cuando } t \rightarrow \infty \quad (2.2)$$

Si empiezas suficientemente cerca

Si tiendes a.

En sistemas unidimensionales, los puntos atractivos son estables, pero esto no es cierto en general. Por otro lado, un ejemplo con muchos puntos estacionarios estables que no son atractivos es

$$\frac{dx}{dt} = \begin{cases} -x & x < 0 \\ 0 & 0 \leq x \leq 1 \\ 1-x & x > 1. \end{cases}$$

Aquí, todos los puntos en el intervalo $[0, 1]$ son puntos estacionarios, y todos son estables. Sin embargo, ninguno de ellos es atractivo, ya que hay puntos cercanos que no se acercan más. El diagrama de fase se muestra en la Figura 2.3.

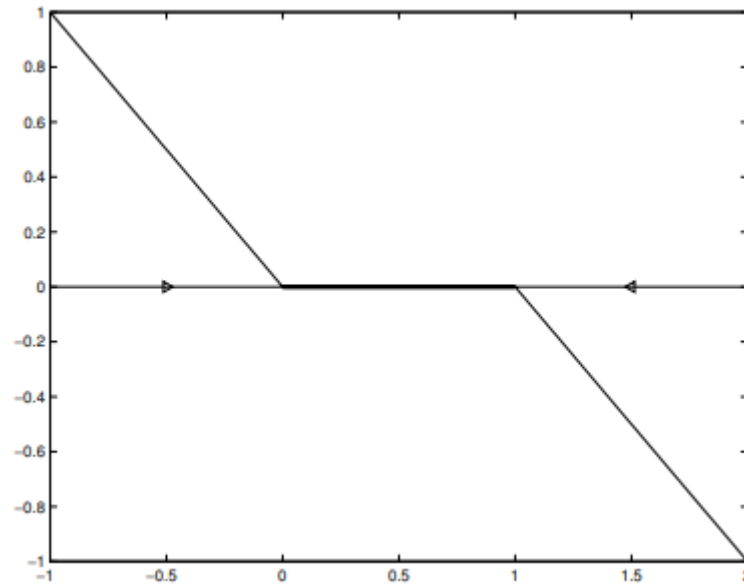


Figura 2.3: La línea gruesa consiste enteramente en puntos estacionarios, todos los cuales son estables, pero ninguno de los cuales es atractivo.

Un punto estacionario x^* es *inestable* si no es estable; esto significa que no importa qué tan cerca de x_0 comiences, siempre te alejarás alguna distancia estacionaria ϵ : existe un $\epsilon > 0$ tal que sin importar qué $x_0 > 0$ tomes, hay un punto con $|x_0 - x^*| < \epsilon$ pero $|x(t) - x^*| > \epsilon$ para algún $t > 0$.

Los puntos estacionarios de la Figura 2.2 están etiquetados según su estabilidad o inestabilidad en la Figura 2.4.

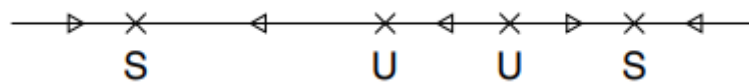


Figura 2.4: El diagrama de fase de la Figura 2.2, pero con los puntos estacionarios etiquetados según su tipo de estabilidad, S para estable y U para inestable.

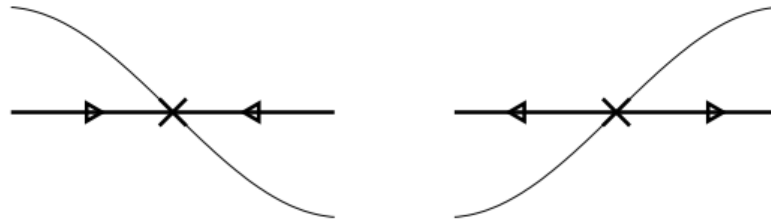


Figura 2.5. La estabilidad o inestabilidad de un punto estacionario x^ se puede determinar a partir del valor de $f'(x^*)$ siempre que $f'(x^*) \neq 0$. Si $f'(x^*) < 0$, entonces el punto estacionario es estable, y si $f'(x^*) > 0$, entonces el punto estacionario es inestable.*

2.1.4.3 Condiciones analíticas para la estabilidad y la inestabilidad

Hay condiciones muy simples sobre la derivada de f que nos permitirán saber si un punto estacionario x^* es estable o inestable sin tener que esbozar el gráfico de f .

Si el gráfico de f cerca de x^* se ve como se muestra en el lado izquierdo de la Figura 2.5, es decir, si $f'(x^*) < 0$, entonces el punto será estable, mientras que, si el gráfico de f se ve como en el lado derecho, es decir, si $f'(x^*) > 0$, entonces el punto será inestable.

Solo cuando $f'(x^*) = 0$ hay alguna ambigüedad; hay cuatro posibilidades, representadas en la Figura 2.6. Los casos de la esquina superior derecha y la esquina inferior izquierda a veces se llaman "semiestables", ya que el punto estacionario es estable "en un lado" e inestable en el otro.

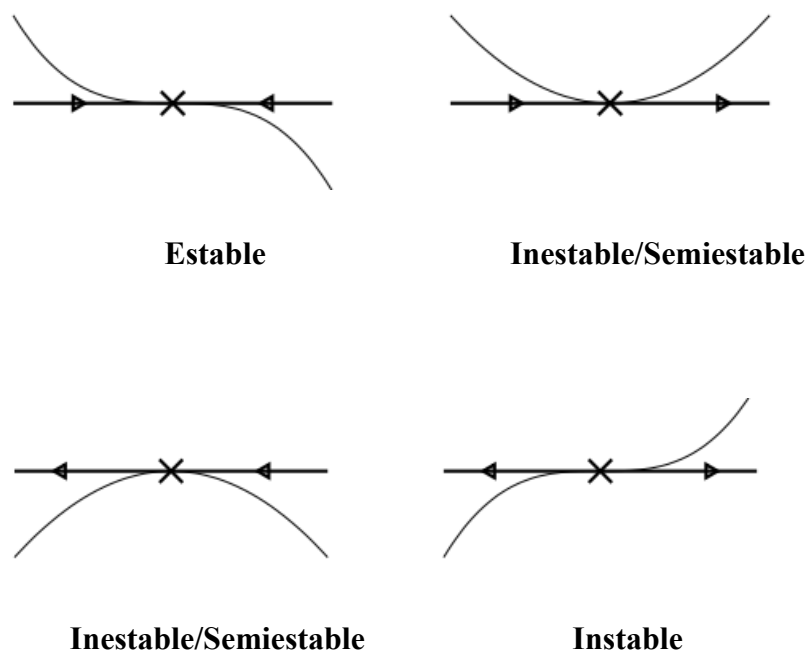


Figura 2.6. Posibilidades de estabilidad cuando $f(x^) = 0$*

2.1.4.4 Estabilidad estructural

Observamos que si $f'(x^*) \neq 0$ entonces al hacer pequeños cambios en la función f no tendrá un efecto significativo en el gráfico de f cerca de x^* .

Sin embargo, si $f'(x^*) = 0$, entonces podemos hacer pequeños cambios en $f(x)$ y afectar drásticamente la "imagen" cerca de x^* . Por ejemplo, en el caso superior derecho de la Figura 2.6, aumentamos $f(x)$ por cualquier constante $c > 0$ significará que ya no tenemos un punto estacionario.

2.2. Sistema de ecuaciones diferenciales lineales

Un Sistema de Ecuaciones Diferenciales Ordinarias (SDO) de dimensión 2 consiste en un conjunto de dos ecuaciones diferenciales ordinarias que involucran dos funciones desconocidas y sus derivadas. Generalmente, tiene la forma:

$$\frac{dx}{dt} = f(x, y, t)$$

$$\frac{dy}{dt} = g(x, y, t)$$

donde $x(t)$ e $y(t)$ son las funciones desconocidas, t es la variable independiente, y $f(x, y, t)$ y $g(x, y, t)$ son funciones conocidas que definen las tasas de cambio de x e y respecto a t .

La solución de un SDO de dimensión 2 implica encontrar las funciones $x(t)$ e $y(t)$ que satisfacen simultáneamente ambas ecuaciones diferenciales del sistema, junto con las condiciones iniciales apropiadas si es un problema de valores iniciales. [12].

2.2.1. Bases para los Criterios de Estabilidad en Sistemas Dinámicos No Lineales

En este apartado, estudiaremos los sistemas de ecuaciones diferenciales no lineales acopladas autónomas, con un enfoque particular en la determinación de la estabilidad de los puntos estacionarios. Este análisis es fundamental para comprender cómo surgen los criterios de estabilidad en sistemas dinámicos no lineales. [Cáp 32, [1]]

Identificación y búsqueda de Puntos Estacionarios

Comenzamos identificando los puntos estacionarios, que son los puntos en los cuales las derivadas temporales son cero. Para un sistema de ecuaciones diferenciales autónomo dado por:

$$\frac{dx}{dt} = f(x, y)$$

$$\frac{dy}{dt} = g(x, y)$$

Los puntos estacionarios (x^*, y^*) satisfacen $f(x^*, y^*) = 0$ y $g(x^*, y^*) = 0$. Estos puntos son cruciales ya que representan posibles estados de equilibrio del sistema. Para encontrar estos puntos estacionarios, necesitamos resolver las siguientes ecuaciones:

$$f(x^*, y^*) = 0$$

$$g(x^*, y^*) = 0$$

Una vez que hemos encontrado los puntos estacionarios (x^*, y^*) , el siguiente paso es determinar la estabilidad de estos puntos mediante la linealización del sistema alrededor de ellos. Para hacer esto, suponemos que $x(t)$ está cerca de un punto estacionario

$x^* = (x^*, y^*)$ y escribimos:

$$x(t) = x^* + \xi(t) \rightarrow \frac{dx}{dt} = \frac{d\xi}{dt}$$

$$y(t) = y^* + \eta(t) \rightarrow \frac{dy}{dt} = \frac{d\eta}{dt}$$

Donde $\xi(t)$ y $\eta(t)$ son pequeños. Luego, diferenciamos estas ecuaciones con respecto al tiempo para obtener:

$$\varepsilon \frac{d\xi}{dt}(t) = \frac{dx}{dt} = f(x, y) = f(x^* + \xi, y^* + \eta)$$

$$\varepsilon \frac{d\eta}{dt}(t) = \frac{dy}{dt} = g(x, y) = g(x^* + \xi, y^* + \eta)$$

Ahora, usamos la expresión de Taylor de f y g alrededor de (x^*, y^*) . La expansión de Taylor de una función f de dos variables está dada por:

$$f(x + \xi, y + \eta) = f + \frac{\partial f}{\partial x} \xi + \frac{\partial f}{\partial y} \eta + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 f}{\partial x^2} \xi^2 + \frac{\partial^2 f}{\partial x \partial y} \xi \eta + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 f}{\partial y^2} \eta^2 + \dots$$

Donde $\frac{df}{dx} = f_x$, etc. Luego, podemos escribir:

$$\frac{d\xi}{dt} = f(x^*, y^*) + \frac{\partial f}{\partial x}(x^*, y^*) \xi + \frac{\partial f}{\partial y}(x^*, y^*) \eta + \dots$$

$$\frac{d\eta}{dt} = g(x^*, y^*) + \frac{\partial g}{\partial x}(x^*, y^*) \xi + \frac{\partial g}{\partial y}(x^*, y^*) \eta + \dots$$

En cuya expresión, ε se ha pasado dividiendo y, por lo tanto, se elimina el ε de las derivadas de orden 1 que aparecen en la ecuación de arriba, pero a continuación en las de orden 2 volverá a aparecer ya que se elimina con un ε^2 de las derivadas de orden 2, y así sucesivamente

Dado que x^* e y^* son constantes, podemos reorganizar estas ecuaciones en forma matricial:

$$\begin{pmatrix} \frac{d\xi}{dt} \\ \frac{d\eta}{dt} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial x} & \frac{\partial f}{\partial y} \\ \frac{\partial g}{\partial x} & \frac{\partial g}{\partial y} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \xi \\ \eta \end{pmatrix}$$

Esta ecuación es conocida como la linealización del sistema alrededor del punto estacionario (x^*, y^*) . Mediante este proceso, aproximamos el sistema no lineal original por un sistema lineal cerca del punto estacionario para analizar su estabilidad.

Análisis de Estabilidad en Puntos Estacionarios

La estabilidad de los puntos estacionarios se determina analizando la estabilidad lineal alrededor de estos puntos. Para ello, evaluamos la matriz jacobiana del sistema en el punto estacionario (x^*, y^*) :

$$J(x^*, y^*) = \begin{bmatrix} \frac{\partial f}{\partial x} & \frac{\partial f}{\partial y} \\ \frac{\partial g}{\partial x} & \frac{\partial g}{\partial y} \end{bmatrix}_{(x^*, y^*)}$$

Los autovalores de esta matriz proporcionan información sobre la estabilidad local del sistema en el punto estacionario. Si todos los autovalores tienen partes reales negativas, el punto estacionario es estable. Si al menos un autovalor tiene parte real positiva, el punto estacionario es inestable. Además, la estabilidad se puede clasificar según la multiplicidad y la parte imaginaria de los autovalores.

Cuando se enfrenta a un sistema de la forma $\frac{dx}{dt} = Ax$, donde A es una matriz, primero debe calcular los valores propios (autovalores) de la matriz A y, si son reales, calcular los vectores propios (autovectores). Con esta información, se puede dibujar el retrato de fase.

Autovalores reales distintos:

Si $\lambda_1 < \lambda_2 < 0$, se obtiene un nodo estable: todas las trayectorias se acercan al origen, tangentes al autovector correspondiente a λ_2 .

Si $\lambda_1 > \lambda_2 > 0$, se obtiene un nodo inestable: todas las trayectorias se alejan del origen, tangentes al autovector correspondiente a λ_2 .

Si $\lambda_1 < 0 < \lambda_2$, se obtiene un punto silla: las únicas trayectorias que se acercan al origen son las que comienzan en el autovector "estable", mientras que todas las demás trayectorias se alejan.

Autovalores complejos conjugados ($\rho \pm i\omega$):

Si $\rho < 0$, se obtiene una espiral estable: todas las trayectorias espiralean hacia el origen.

Si $\rho > 0$, se obtiene una espiral inestable: todas las trayectorias espiralean desde el origen.

Si $\rho = 0$, es decir, $\lambda = \pm i\omega$, se obtiene un centro: las trayectorias son cerradas y tenemos una familia de órbitas periódicas.

Autovalor real repetido:

Si la matriz es un múltiplo de la identidad, tenemos una estrella estable o inestable dependiendo del signo del autovalor ($\lambda < 0$ da estabilidad).

Si la matriz no es un múltiplo de la identidad, obtenemos el retrato de fase en forma de S de un nodo impropio, cuya estabilidad depende del signo de λ (estable para $\lambda < 0$).

Relación con los Criterios de Estabilidad

Los criterios de estabilidad en sistemas dinámicos no lineales se basan en la comprensión de los puntos estacionarios y su estabilidad. El análisis de la matriz jacobiana y la visualización de la dinámica del sistema a través del diagrama de fase son herramientas fundamentales para este propósito. Al entender cómo surgen estos criterios de estabilidad, podemos interpretar y predecir el comportamiento de sistemas complejos en diversos contextos, desde la biología hasta la ingeniería.

2.3. Introducción a los Métodos Numéricos

Históricamente, las matemáticas han buscado proporcionar soluciones exactas a una amplia gama de problemas, desde la resolución de ecuaciones algebraicas hasta el cálculo de integrales definidas. Estos métodos analíticos, basados en operaciones elementales y el uso de fórmulas establecidas, han sido fundamentales en el desarrollo de la teoría matemática y su aplicación en diversas áreas.

Sin embargo, en la práctica, nos enfrentamos frecuentemente a problemas cuya solución exacta no es alcanzable mediante métodos analíticos. Esto puede deberse a la complejidad de los métodos existentes, la falta de un enfoque adecuado o incluso la inexistencia de un método que permita obtener la solución de manera directa.

Es en este contexto donde entran en juego los métodos numéricos. Estos métodos, se basan en la realización de operaciones numéricas, generalmente con la ayuda de ordenadores, para obtener soluciones aproximadas a problemas matemáticos y físicos. Aunque estas soluciones no son exactas, tienden a aproximarse a la solución real con una precisión razonablemente buena.

Los métodos numéricos son indispensables en situaciones donde las soluciones analíticas son inalcanzables o impracticables. A través de una secuencia de cálculos numéricos, estos métodos nos permiten obtener resultados que, si bien no son exactos, son lo suficientemente cercanos como para ser útiles en la práctica.

A continuación, exploraremos dos de los métodos numéricos más utilizados: el método de Euler y el método de Runge-Kutta. Estos métodos, ampliamente aplicados en la resolución de ecuaciones diferenciales ordinarias, nos aportan herramientas efectivas para abordar problemas dinámicos en diversos campos científicos y de ingeniería.

Este capítulo está basado en los apuntes proporcionados por mi tutor: Gutiérrez Santacreu, Juan Vicente. Modelado y Simulación Numérica. Grado de Ingeniería Informática-Ingeniería del Software, 2º Curso. Departamento de Matemática Aplicada I. [13]

2.3.1 El método de Euler

El método de Euler (método poligonal) es un método numérico simple para resolver problemas de valor inicial (Cauchy) con ecuaciones diferenciales ordinarias. Por ejemplo, permite encontrar soluciones mediante aproximación para ecuaciones diferenciales que son difíciles de resolver o no pueden resolverse de manera explícita. El método de Euler también se llama "método de los pasos pequeños", ya que cada paso involucra resolver una ecuación.

Modelo general:

Se basa en la aproximación de la derivada de la función desconocida $y(t)$ en un punto t utilizando la definición de derivada:

$$\frac{dy}{dt} \approx \frac{y(t_{n+1}) - y(t_n)}{h}$$

Donde h es el tamaño del paso y $t_{n+1} = t_n + h$. Esta aproximación se usa para actualizar iterativamente los valores de $y(t)$ a lo largo del intervalo de interés.

Deducción mediante fórmula de cuadratura:

Consideramos el PVI siguiente:

$$y'(t) = f(t, y(t)), \quad t \in [a, b],$$

$$y(a) = \alpha.$$

Sea $h = \frac{b-a}{N} > 0$ fijo (h es el tamaño de paso) para $N \in \mathbb{N}$ y consideramos los puntos equidistantes

$$a = t_0 < t_1 < \dots < b = t_N$$

Definidos por

$$t_n := t_0 + nh, \quad n = 0, 1, \dots, N$$

Queremos encontrar $y_0, y_1, y_2, \dots, y_N$ que aproximen a $y(t_0), y(t_1), y(t_2), \dots, y(t_N)$ respectivamente. Por supuesto, el primer “aproximadamente” y_0 es exacto, ya que $y(t_0)$ está dado.

Integramos entre t_n y t_{n+1} :

$$y(t_{n+1}) - y(t_n) = \int_{t_n}^{t_{n+1}} f(s, y(s)) ds.$$

Aproximamos usando la fórmula de cuadratura de los rectángulos a la izquierda:

$$\int_{t_n}^{t_{n+1}} f(s, y(s)) ds \approx (t_{n+1} - t_n) f(t_n, y(t_n)).$$

Así nos queda:

$$y(t_{n+1}) \approx y(t_n) + (t_{n+1} - t_n) f(t_n, y(t_n)).$$

Al sustituir h en lugar de $t_{n+1} - t_n$ y la aproximación $y_n \approx y(t_n)$, obtenemos el esquema numérico

$$y_{n+1} = y_n + hf(t_n, y_n), \quad n = 1, 2, \dots, N-1, \quad y_0 = \alpha,$$

Que es el **método de Euler explícito**.

Igualmente, si usamos la fórmula de cuadratura de los rectángulos a la derecha, tenemos:

$$y_{n+1} = y_n + hf(t_{n+1}, y_{n+1}), \quad n = 1, 2, \dots, N-1, \quad y_0 = \alpha,$$

Que es el **método de Euler implícito**.

Estabilidad:

El método de Euler puede ser estable o inestable dependiendo de la ecuación diferencial y el tamaño del paso utilizado. Si el tamaño del paso es demasiado grande, el método puede producir resultados inestables o divergentes. Es importante elegir un tamaño de paso adecuado para garantizar la estabilidad del método.

Convergencia:

El método de Euler es un método de primer orden en términos de convergencia. Esto significa que el error de aproximación entre la solución numérica y la solución exacta disminuye proporcionalmente al tamaño del paso h . Sin embargo, el método de Euler tiende a acumular errores a lo largo del intervalo de integración, especialmente si se utiliza un tamaño de paso grande o si la función que se está aproximando tiene características no lineales u oscilatorias.

Características:

- Fácil implementación: El método de Euler es fácil de entender e implementar.
- Versatilidad: Puede aplicarse a una amplia variedad de ecuaciones diferenciales de primer orden.
- Eficiencia computacional: Es computacionalmente eficiente, especialmente para problemas simples o cuando se requiere una solución rápida.
- Sensible al tamaño del paso: La precisión del método depende del tamaño del paso utilizado. Un tamaño de paso muy pequeño puede llevar a una mayor precisión, pero a un costo computacional más alto.

2.3.2 El método de Runge-Kutta

Uno de los métodos más utilizados para resolver numéricamente problemas de ecuaciones diferenciales ordinarias con condiciones iniciales es el método de Runge-Kutta, el cual proporciona un pequeño margen de error con respecto a la solución real del problema y es fácilmente programable en un software para realizar las iteraciones necesarias.

El método de Runge-Kutta se utiliza para resolver ecuaciones diferenciales de la forma:

$$\frac{dy(t)}{dt} = f(t, y), y(t_0) = y_0$$

Y es sumamente útil para casos en los que la solución no puede hallarse por los métodos convencionales (como separación de variables). Hay variaciones en el **RK4**, pero el más utilizado es el método en el cual se elige un tamaño de paso h y un número máximo de iteraciones n .

Deducción:

Consideramos $h = \frac{b-a}{N}$ para cierto $N \in \mathbb{N}$ y los puntos

$$a = t_0 < t_1 < t_2 < \dots < t_N = b$$

Definidos por

$$t_n = t_0 + nh, \quad n = 0, \dots, N$$

Integramos entre t_n y t_{n+1}

$$y(t_{n+1}) - y(t_n) = \int_{t_n}^{t_{n+1}} y'(s) ds = \int_{t_n}^{t_{n+1}} f(s, y(s)) ds$$

Recordamos la regla de Simpson:

$$\int_a^b g(s) ds \cong \frac{b-a}{6} \left[g(a) + 4g\left(\frac{a+b}{2}\right) + g(b) \right],$$

Aproximamos

$$\int_{t_n}^{t_{n+1}} f(s, y(s)) ds \cong \frac{h}{6} \left[f(t_n, y(t_n)) + 4f\left(t_{n+\frac{1}{2}}, y\left(t_{n+\frac{1}{2}}\right)\right) + f(t_{n+1}, y(t_{n+1})) \right].$$

Donde $t_{n+\frac{1}{2}} = t_n + \frac{h}{2}$

Al final nos queda:

$$y(t_{n+1}) \cong y(t_n) + \frac{h}{6} [f(t_n, y(t_n)) + 4f\left(t_{n+\frac{1}{2}}, y\left(t_{n+\frac{1}{2}}\right)\right) + f(t_{n+1}, y(t_{n+1}))],$$

Consideramos $K_0 = f(t_n, y_n)$ y aproximamos mediante el método de Euler

$$y\left(t_{n+\frac{1}{2}}\right) \cong y_n + \frac{h}{2} K_0$$

Y también

$$y\left(t_{n+\frac{1}{2}}\right) \cong y_n + \frac{h}{2} K_1$$

con $K_1 = f\left(t_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{h}{2}K_0\right)$. Y además

$$y(t_{n+1}) \cong y_n + hK_2$$

donde $K_2 = f\left(t_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{h}{2}K_1\right)$

De este modo, llegamos al método de Runge-Kutta de orden 4

$$y_{n+1} = y_n + \frac{h}{6} [K_1 + 2K_2 + 2K_3 + K_4], \quad n = 0, \dots, N-1, \quad y_0 \text{ conocido.}$$

Estabilidad:

RK4 es generalmente más estable que el método de Euler para resolver EDOs. Sin embargo, al igual que otros métodos numéricos, la estabilidad de RK4 puede verse afectada por el tamaño del paso utilizado. Un tamaño de paso inadecuado puede llevar a resultados inestables o divergentes.

Convergencia:

RK4 es un método de cuarto orden en términos de convergencia, lo que significa que el error de aproximación entre la solución numérica y la solución exacta disminuye proporcionalmente a la cuarta del tamaño del paso h . Esto implica que RK4 puede proporcionar una mayor precisión en comparación con métodos de menor orden, como el método de Euler.

Características:

- Mayor precisión: RK4 proporciona una mayor precisión en comparación con métodos de menor orden, como el método de Euler.
- Versatilidad: Puede aplicarse a una amplia variedad de ecuaciones diferenciales de primer orden, incluidas aquellas con coeficientes no lineales.
- Estabilidad mejorada: RK4 tiende a ser más estable que el método de Euler para una amplia gama de problemas.
- Eficiencia computacional: A pesar de ser más complejo que el método de Euler, RK4 sigue siendo eficiente computacionalmente y puede proporcionar resultados precisos en un tiempo razonable.

Capítulo 3: Introducción a los modelos tumorales.

3.1. Introducción a la Dinámica Tumoral

Referencia a los capítulos anteriores: Para entender la dinámica tumoral, se aplicarán los conceptos fundamentales de ecuaciones diferenciales ordinarias y sistemas de ecuaciones diferenciales lineales introducidos en el Capítulo 2. (Capítulo 2, sección 2.1 y 2.2)

La dinámica tumoral se refiere al estudio matemático de la evolución temporal de las células cancerosas en un entorno biológico. Este campo de investigación se centra en modelar y entender los procesos claves que gobiernan el crecimiento, la invasión, la metástasis y la respuesta al tratamiento de los tumores. Desde una perspectiva técnica, la dinámica tumoral se aborda mediante la formulación de modelos matemáticos que describen la proliferación celular, la interacción entre las células tumorales y su microambiente, así como la influencia de factores genéticos, epigenéticos y ambientales en la progresión del cáncer. Estos modelos pueden variar desde simples sistemas de ecuaciones diferenciales hasta complejas redes de interacción molecular y fenotípica.

El estudio de la dinámica tumoral no solo proporciona información invaluable sobre la biología subyacente del cáncer, sino que también tiene implicaciones significativas en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas y en la predicción del pronóstico del paciente. En este contexto, el uso de modelos matemáticos juega un papel crucial. En este trabajo, nos adentraremos en la aplicación de diversos modelos, como la ley de crecimiento exponencial, el crecimiento logístico, el crecimiento generalizado o el modelo de Gompertz, entre otros, para estudiar y comprender la dinámica tumoral en diferentes contextos biológicos y clínicos. Estos modelos nos permitirán analizar cómo diferentes factores influyen en la proliferación y la evolución de los tumores, y cómo podemos utilizar esta información para mejorar el diagnóstico, el tratamiento y la gestión del cáncer.

3.2. Ley de crecimiento exponencial

El crecimiento de los tumores es un fenómeno complejo que ha sido objeto de estudio en el campo de la oncología y la biología matemática. Uno de los modelos matemáticos más simples pero fundamentales para describir este proceso es la ley de crecimiento exponencial. Este modelo postula que el tamaño del tumor aumenta exponencialmente con el tiempo, lo que sugiere un crecimiento descontrolado y rápido si no se frena adecuadamente. La ecuación diferencial que representa este modelo es:

$$\frac{dN}{dt} = kN, \text{ con } N(t = 0) = N_0$$

donde $N(t)$ es el número de células en el tumor en el momento t , N_0 es el número inicial de células presentes dentro del tumor y k es la tasa neta a la cual las células proliferan.

La solución a esta ecuación diferencial es:

$$N(t) = N_0 \cdot e^{k \cdot t}$$

Esta ecuación refleja cómo el número de células en el tumor aumenta exponencialmente con el tiempo, lo que puede proporcionar una idea básica del crecimiento tumoral descontrolado.

Sin embargo, es fundamental reconocer que este modelo simplificado no tiene en cuenta muchos factores importantes que afectan el crecimiento real de los tumores en el cuerpo humano. La dinámica de los tumores sólidos, por ejemplo, es influenciada por una variedad de factores biológicos, genéticos, ambientales y terapéuticos. Estos incluyen la interacción entre las células tumorales y el sistema inmunitario del huésped, así como la presencia de factores angiogénicos que estimulan la vascularización del tumor.

Esto ha llevado al desarrollo de modelos matemáticos que tienen en cuenta esta interacción. Estos modelos, basados en ecuaciones diferenciales ordinarias (EDOs) y han permitido a los investigadores explorar cómo los tratamientos y la respuesta inmune afectan el crecimiento y la regresión del tumor.

En resumen, aunque la ley de crecimiento exponencial proporciona una visión básica del crecimiento tumoral, es esencial reconocer sus limitaciones y la necesidad de modelos más complejos que reflejen la verdadera complejidad del proceso. La integración de datos experimentales y modelos matemáticos avanzados seguirá siendo crucial para mejorar nuestra comprensión del crecimiento tumoral y desarrollar estrategias terapéuticas más efectivas en la lucha contra el cáncer.

Véase (Byrne, 2003 [4]; Saravi & Saravi, 2020 [5]; Marušić, 1996 [2]).

3.3. Ley de Crecimiento Logístico

La ecuación logística, también conocida como ecuación de Pearl-Verhulst, fue creada por Pierre Francois Verhulst en 1838. Este modelo describe el crecimiento de una población limitada por una capacidad de carga (θ). La ecuación logística asume que la tasa de crecimiento disminuye linealmente con el tamaño hasta que alcanza cero en la capacidad de carga.

Esta ecuación es una herramienta matemática esencial para modelar el crecimiento de los tumores sólidos. A diferencia de la ley de crecimiento exponencial, esta ecuación tiene en cuenta un factor limitante que eventualmente detiene el crecimiento del tumor, lo que refleja de manera más precisa la realidad donde el crecimiento tumoral se ralentiza debido a la limitación de nutrientes y espacio disponibles.

La ecuación diferencial que describe el crecimiento logístico se define como:

$$\frac{dN}{dt} = k \cdot N \cdot \left(1 - \frac{N}{\theta}\right), \text{ con } N(t = 0) = N_0 > 0,$$

$$N(t) = \frac{\theta N_0}{N_0 + (\theta - N_0)e^{-kt}} \rightarrow \theta \text{ cuando } t \rightarrow \infty$$

Aquí, $N(t)$ representa el número de células en el tumor en el momento t , k es la tasa de crecimiento **constante** que indica la rapidez con la que las células se reproducen, y θ es la capacidad de carga, que indica el número máximo de células que el entorno puede

soportar antes de que la competencia por recursos limite el crecimiento. Además, $N(t = 0) = N_0$ representa el número inicial de células presentes dentro del tumor.

Esta ecuación muestra cómo la tasa de cambio del número de células ($\frac{dN}{dt}$) depende del tamaño actual del tumor N y de qué tan cerca está este tamaño del límite impuesto por la capacidad de carga θ . A medida que el número de células N se acerca a la capacidad de carga θ , el término $(1 - \frac{N}{\theta})$ se acerca a cero, lo que resulta en una disminución en la tasa de crecimiento. Esta desaceleración del crecimiento tumoral es el resultado de la competencia por recursos limitados, como nutrientes y espacio, dentro del entorno tumoral. Esto refleja la observación de que los tumores eventualmente se detienen o crecen a una velocidad muy reducida a medida que alcanzan un tamaño máximo determinado por la capacidad de carga del tejido circundante.

En resumen, la ecuación de crecimiento logístico proporciona una descripción matemática útil del crecimiento tumoral, integrando factores como la tasa de crecimiento y la capacidad de carga del entorno. Su interpretación nos ayuda a comprender cómo los tumores se desarrollan y a evaluar el impacto de diferentes variables en este proceso, lo que es fundamental para el diseño de tratamientos y la investigación en oncología.

Véase (Byrne, 2003 [5]; Sachs, Hlatky, & Hahnfeldt, 2001 [7]; Saravi & Saravi, 2020 [2]).

3.4. Modelo de Crecimiento Generalizado

El Modelo de Crecimiento Generalizado extiende la ecuación logística al introducir un parámetro adicional, α , que modula la velocidad de saturación del crecimiento tumoral. Esta modificación permite ajustar la forma de la curva de crecimiento, lo que proporciona una mayor flexibilidad en la descripción del crecimiento tumoral en diferentes contextos. Este modelo se enfoca en cómo este parámetro adicional afecta la velocidad de saturación del crecimiento.

$$\frac{dN}{dt} = \frac{k}{\alpha} \cdot N \cdot \left[1 - \left(\frac{N}{\theta} \right)^\alpha \right], \text{ con } N(t = 0) = N_0 > 0,$$

cuya solución es:

$$N(t) = \left(\frac{\theta N_0}{N_0^\alpha + (\theta^\alpha - N_0^\alpha) e^{-kt}} \right)^{\frac{1}{\alpha}}$$

El parámetro α es crucial aquí. Determina la forma de la curva de crecimiento del tumor. Si α es igual a 1, la fórmula se reduce a la ecuación logística estándar. Sin embargo, si α es mayor que 1, el crecimiento del tumor se desacelerará más bruscamente a medida que se acerque a su tamaño máximo, lo que significa que el tumor alcanzará su capacidad de carga más rápidamente. Por otro lado, si α es menor que 1, el crecimiento del tumor será más gradual y el tumor necesitará más tiempo para alcanzar su capacidad de carga.

La tasa de cambio del número de células tumorales ($\frac{dN}{dt}$) se define como una función de la densidad celular en relación con la capacidad de carga, controlada por el parámetro α .

En resumen, el modelo de crecimiento generalizado es una herramienta valiosa en la modelización del crecimiento tumoral. Ofrece sus propias ventajas y enfoques en la descripción del proceso de crecimiento, lo que permite una comprensión más completa y precisa de cómo los tumores evolucionan en entornos dinámicos.

Véase (Byrne, 2003 [5]; Saravi & Saravi, 2020 [2]).

3.5. El modelo de Gompertz.

El modelo de Gompertz, propuesto por Benjamín Gompertz en 1825, es una ecuación diferencial utilizada para describir el crecimiento de poblaciones biológicas que alcanzan un límite en su tamaño debido a factores de limitación de recursos. Específicamente, se utiliza en el estudio del crecimiento de tumores y de poblaciones microbianas. En relación con el modelo de crecimiento generalizado:

El modelo de crecimiento generalizado se define como:

$$\frac{dN}{dt} = \frac{k}{\alpha} \cdot N \cdot \left[1 - \left(\frac{N}{\theta} \right)^\alpha \right]$$

Mientras que el modelo de Gompertz se define como:

$$\frac{dN}{dt} = -a \cdot N \cdot \ln\left(\frac{N}{\theta}\right)$$

Para relacionar estas dos ecuaciones, primero observemos cómo se comporta el modelo de crecimiento generalizado cuando α tiende a cero.

Sabemos que:

$$x^\alpha = e^{\alpha \ln x} \approx 1 + \alpha \ln x \quad \text{cuando } \alpha \rightarrow 0.$$

Aplicando esto a nuestra ecuación:

$$\left(\frac{N}{\theta}\right)^\alpha \approx 1 + \alpha \ln\left(\frac{N}{\theta}\right).$$

Sustituyendo en la ecuación diferencial original, tenemos:

$$\frac{dN}{dt} = \frac{k}{\alpha} \cdot N \cdot \left[1 - \left(1 + \alpha \ln\left(\frac{N}{\theta}\right)\right)\right] = \frac{k}{\alpha} \cdot N \cdot \left[1 - 1 - \alpha \ln\left(\frac{N}{\theta}\right)\right] = \frac{k}{\alpha} \cdot N \cdot \left[-\alpha \ln\left(\frac{N}{\theta}\right)\right].$$

Simplificando:

$$\frac{dN}{dt} = -k N \ln\left(\frac{N}{\theta}\right).$$

Por lo tanto, cuando α tiende a 0, y usando a para definir la tasa de proliferación de células tumorales del modelo de Gompert, la ecuación se reduce a:

$$\frac{dN}{dt} = -a N \ln\left(\frac{N}{\theta}\right).$$

donde el símbolo negativo ($-$) aparece en la ecuación de Gompertz debido a la naturaleza de cómo se modela la ralentización de proliferación del tumor. En el modelo de Gompertz, el término $-a$ determina la desaceleración del crecimiento del tumor a medida que se aproxima a su capacidad de carga. Cuando el tumor crece, el término $\ln\left(\frac{N}{\theta}\right)$ asegura que el crecimiento se ralentice y eventualmente disminuya a medida que el tamaño del tumor se acerca a la capacidad de carga θ . El símbolo negativo refleja el hecho de que el desarrollo tumoral disminuya con el tiempo, lo que es consistente con el desarrollo tumoral modelado en el contexto de la ecuación de Gompertz.

Al considerar el modelo de crecimiento generalizado y permitir que el parámetro α tienda a cero, la parte de la ecuación que describe la desaceleración del crecimiento se vuelve

predominante. Esto hace que el modelo de crecimiento generalizado se aproxime al modelo de Gompertz, ya que la desaceleración del crecimiento se vuelve cada vez más pronunciada a medida que N se aproxima a θ , similar a cómo funciona el modelo de Gompertz.

Véase (Sachs, Hlatky, & Hahnfeldt, 2001 [4]; Marušić, 1996 [7]).

3.6. Ley de Crecimiento Logístico con Capacidad de Carga Temporal

El crecimiento de los tumores es un proceso complejo que involucra la interacción dinámica entre las células tumorales y su entorno. Para comprender este proceso, utilizamos la ley del crecimiento logístico con capacidad de carga temporal, que nos proporciona un marco matemático para modelar cómo crecen los tumores y cómo esta tasa de crecimiento puede verse afectada por varios factores.

Imaginamos que un tumor es como una ciudad en crecimiento dentro del cuerpo humano, y los vasos sanguíneos son las carreteras que llevan los recursos esenciales, como nutrientes y oxígeno, a esa ciudad. La ley del crecimiento logístico con capacidad de carga temporal nos permite entender cómo el número de células tumorales $N(t)$ y la capacidad de carga de los vasos sanguíneos $K(t)$ pueden cambiar con el tiempo.

$$\frac{dN}{dt} = N F\left(\frac{N}{K}\right)$$

$$\frac{dK}{dt} = -\alpha c K + \omega N - \gamma K N^{\frac{2}{3}}$$

La primera ecuación nos dice cómo cambia el número de células tumorales con el tiempo. Esto depende de cuántas células hay en el tumor en ese momento y de la relación entre ese número y la capacidad de carga de los vasos sanguíneos. Si hay muchos vasos sanguíneos disponibles en comparación con el número de células tumorales, el tumor puede crecer más rápido.

La segunda ecuación nos dice cómo cambia la capacidad de carga de los vasos sanguíneos con el tiempo. Hay tres factores que influyen en esto: la presencia de agentes que promueven la formación de nuevos vasos sanguíneos (llamados agentes angiogénicos), la influencia de los tumores que estimulan el crecimiento de estos vasos sanguíneos a corto plazo y la inhibición causada por los tumores que suprimen el crecimiento de los vasos sanguíneos a largo plazo.

El modelo que consideramos abarca varios aspectos fundamentales del crecimiento tumoral. En primer lugar, definimos $N(t)$ como el número de células tumorales en el tiempo t , mientras que $K(t)$ representa la capacidad de carga de los vasos sanguíneos en ese mismo período. Introducimos la función $F(x)$, una función suave y decreciente que describe la tasa de crecimiento relativo de las células tumorales en función de su densidad en relación con la capacidad de carga. En nuestro caso particular, $F(x) = 1 - x$, que corresponde con la ley de crecimiento logístico. Además, tenemos tres parámetros clave: α , ω y γ .

El parámetro α cuantifica la influencia de la concentración de agentes angiogénicos en la capacidad de carga de los vasos sanguíneos. Por otro lado, ω representa el efecto de los estimuladores generados por el tumor en el crecimiento de los vasos sanguíneos. Un valor positivo de ω indica un estímulo en el crecimiento de los vasos sanguíneos. Finalmente, γ expresa el efecto de la inhibición a larga distancia generada por el tumor sobre el crecimiento de los vasos sanguíneos. Un valor mayor de γ indica una mayor inhibición del crecimiento vascular debido a la presencia del tumor.

Este modelo nos proporciona una comprensión detallada de cómo el crecimiento de los tumores depende de la disponibilidad de vasos sanguíneos y cómo diferentes factores, como los agentes angiogénicos y los tumores, pueden afectar esta disponibilidad. Tal entendimiento es crucial para diseñar tratamientos que puedan dirigirse específicamente a la formación de nuevos vasos sanguíneos en los tumores, lo que podría ayudar a controlar su crecimiento de manera efectiva.

Véase (Marušić, 1996 [2]; Byrne, 2003 [4]).

3.7. Tratamiento de tumores sólidos homogéneos

La dinámica tumoral desencadena una serie de desafíos clínicos significativos, especialmente en el contexto del tratamiento de tumores sólidos. La respuesta de los tumores a la terapia ya sea quirúrgica, farmacológica o radioterapéutica, está intrínsecamente ligada a su compleja dinámica de crecimiento y evolución.

La proliferación celular descontrolada, la heterogeneidad tumoral y la capacidad de adaptación a entornos cambiantes representan obstáculos para la eficacia terapéutica. En este sentido, comprender la dinámica tumoral asociada a los tratamientos de tumores sólidos es fundamental para el diseño y la implementación de estrategias terapéuticas efectivas. A continuación, exploraremos dos modelos fundamentales: el modelo de quimiotaxis para el tratamiento de tumores sólidos homogéneos y la radiobiología, que nos permitirán analizar cómo los diferentes regímenes de tratamiento interactúan con la dinámica tumoral.

3.7.1. Radiobiología: El Modelo Lineal-Cuadrático y su Aplicación en Radioterapia

El modelo lineal-cuadrático (LQ) en radiobiología es una herramienta que nos ayuda a comprender cómo la radiación afecta a las células y cómo podemos utilizar esta comprensión en la práctica clínica, especialmente en la radioterapia, donde se utiliza para tratar el cáncer. A diferencia de la quimioterapia, donde la dosis puede ser más complicada de definir temporalmente, en radiobiología la dosis de radiación se acumula de manera precisa a lo largo del tiempo.

El modelo se basa en un par de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDOs). La primera ecuación describe cómo cambia el número promedio de roturas de doble cadena de ADN (DSBs) por célula con el tiempo. Los DSBs (Double strand DNA breaks), son daños graves en el ADN, donde ambas cadenas de la doble hélice se rompen. Estos daños pueden

ser causados por la radiación ionizante y son particularmente peligrosos para la célula, ya que pueden provocar mutaciones o la muerte celular si no se reparan adecuadamente.

La ecuación tiene en cuenta la dosis de radiación R y varios parámetros como la tasa de producción de DSBs por unidad de dosis δ , el tiempo necesario para reparar el daño τ , la probabilidad de que ocurran reacciones binarias de reparación γ y U representa el número de rupturas de doble cadena presentes en el tiempo. Las reacciones binarias de reparación son procesos en los que dos DSBs cercanos son reparados al mismo tiempo, a menudo generando errores en la reparación y aumentando el riesgo de daño genético.

La primera ecuación es:

$$\frac{dU(t)}{dt} = \delta R - \frac{U}{\tau} - \gamma U^2$$

La segunda ecuación describe cómo cambia el número promedio de células en una población con el tiempo, teniendo en cuenta el efecto de la radiación en la supervivencia celular.

$$\frac{dN(t)}{dt} = -(\alpha R + kU^2)N$$

Aquí, $N(t)$ es el número promedio de células en la población en el tiempo t , R es la dosis de radiación acumulada en el tiempo t , α representa el número promedio de lesiones letales irreparables producidas directamente por la radiación, y k es la tasa de reparación errónea letal de DSBs por par de DSB.

A menudo, para dosis menores de aproximadamente 5 Gy, se puede simplificar el modelo estableciendo $\gamma = 0$ en la primera ecuación. Aunque el término relacionado que involucra k puede ser importante, el término binario γ es insignificante en comparación con los otros términos. Si $\gamma = 0$, la ecuación se puede integrar explícitamente.

En tiempos posteriores a la detención de la radiación T y mucho mayores que el tiempo de reparación τ la cantidad de DSBs alcanza un estado estacionario, denotado por N_∞ que se abrevia como N . Al insertar la integral de la primera ecuación en la segunda e integrar nuevamente se obtiene el modelo LQ. El resultado de estas dos integraciones es:

$$\ln\left(\frac{N}{N_0}\right) = -\alpha D - \beta G D^2, \quad \beta = \frac{\delta^2 k \tau}{2}$$

Aquí, N_0 es el número inicial de células en la población, N representa el número de células después de la radiación, D representa la dosis de radiación y, por último, α y β donde α captura el daño letal inmediato que la radiación ionizante causa directamente a las células, sin importar la tasa a la que se administra la dosis y β representa la parte del daño que corresponde a la mala reparación del daño reparable. Este término es superlineal en relación con la dosis, lo que significa que el daño aumenta más rápidamente que la dosis.

Una parte importante del modelo es la función G , que representa la tasa de dosis generalizada de Lea-Catcheside. Esta función tiene en cuenta cómo se distribuye la dosis de radiación a lo largo del tiempo de forma fraccionada y cómo afecta esto a la respuesta celular. Es esencial entender que la radiación acumula su efecto a lo largo del tiempo, y esta función nos ayuda a cuantificar ese efecto. Se define como:

$$G = 2 \int_0^T f(t) dt \int_0^t e^{(t-t')/\tau} f(t') dt'$$

Donde $f(t)$ es la tasa de dosis de radiación en el tiempo t , τ representa el tiempo asociado con la reparación del daño y T es el tiempo total de tratamiento.

Para relacionar G y la dosis total D , vemos que D se administra en varias fracciones pequeñas a lo largo del tiempo T , suponiendo que $f(t)$ es constante durante el tratamiento:

$$D = \int_0^T f(t) dt,$$

Por ello, al integrar G en nuestra ecuación, conseguimos capturar el efecto del fraccionamiento de la distribución de la dosis a lo largo del tiempo y de esta forma, no administrar toda la dosis de golpe.

En resumen, el modelo LQ nos proporciona una forma de comprender cómo la radiación afecta a las células y cómo podemos optimizar los tratamientos de radioterapia para maximizar la efectividad y minimizar los efectos secundarios en los pacientes.

Véase (Sachs, Hlatky, & Hahnfeldt, 2001 [4]).

3.7.2. Quimiotaxis para el tratamiento de tumores

En este escenario consideramos el crecimiento dinámico de un tumor sólido en el contexto de un organismo vivo, sin intervenciones terapéuticas, siguiendo un patrón logístico. Entonces, se introduce un fármaco quimioterapéutico que, al entrar en contacto con las células tumorales, las elimina, y este medicamento se administra al paciente mediante inyección. Las variables $N(t)$ y $A(t)$ representan el número de células tumorales y la concentración promedio del fármaco dentro del tumor, respectivamente, en función del tiempo t . Las ecuaciones diferenciales que describen este escenario son las siguientes:

$$\frac{dN}{dt} = k \cdot N \cdot \left(1 - \frac{N}{\theta}\right) - \mu AN \equiv f(N, A),$$

$$\frac{dA}{dt} \equiv a_{\infty} - \lambda A - \gamma AN \equiv g(N, A),$$

donde $N(t = 0) = N_0$ y $A(t = 0) = A_0$

Establecemos las condiciones iniciales $N(t = 0) = N_0$ y $A(t = 0) = A_0$, que representan el número inicial de células tumorales y la concentración inicial del fármaco dentro del tumor, respectivamente.

En la primera ecuación, $\frac{dN}{dt}$, se describe cómo cambia el número de células tumorales con el tiempo. El término $k \cdot N \cdot \left(1 - \frac{N}{\theta}\right)$ representa el crecimiento logístico del tumor, donde k es la tasa de crecimiento intrínseca, θ es el tamaño máximo que puede alcanzar el tumor, y μAN representa la eficacia del fármaco en matar las células tumorales, donde μ es la tasa a la cual el fármaco mata las células tumorales.

En la segunda ecuación, $\frac{dA}{dt}$, se describe cómo cambia la concentración del fármaco dentro del tumor con el tiempo. El término a_{∞} representa la tasa a la cual el fármaco entra en el tumor, mientras que los términos $(-\lambda A)$ y $(-\gamma A N)$ representan la degradación natural del fármaco y la pérdida de eficacia debido a la muerte celular, respectivamente. Aquí, λ es la vida media del fármaco y γ es la tasa a la cual el fármaco pierde eficacia debido a la muerte celular.

En resumen, este modelo describe cómo el crecimiento de un tumor sólido y la concentración de un fármaco quimioterapéutico dentro del tumor se interrelacionan y cambian con el tiempo en ausencia de intervención terapéutica. Las ecuaciones diferenciales permiten analizar el efecto del fármaco en el crecimiento del tumor y viceversa, lo que proporciona información valiosa para el diseño de estrategias terapéuticas efectivas contra el cáncer.

Véase (Byrne, 2003). Referencia [2].

Capítulo 4: Estudio de los modelos matemáticos para el crecimiento tumoral

En este capítulo, realizaremos un estudio más detallado para cada modelo, examinaremos la deducción de su solución, los puntos críticos, la positividad y estabilidad de la solución, su sentido matemático en el contexto del crecimiento tumoral, y el razonamiento de la solución que nos ofrece la gráfica de cada modelo.

Este análisis nos permitirá comprender mejor la complejidad del crecimiento tumoral y la utilidad de los modelos matemáticos en la investigación y tratamiento del cáncer.

4.1. La ley de crecimiento exponencial

Uno de los modelos básicos previamente introducido, es la ley de crecimiento exponencial, que describe un aumento exponencial en el número de células tumorales con el tiempo. Como plasmamos previamente, su fórmula es:

$$\frac{dN}{dt} = kN, \text{ con } N(t = 0) = N_o$$

para deducir la solución de esta ecuación, primero separamos las variables:

$$\frac{dN}{N} = k dt$$

integramos a ambos lados

$$\int \frac{1}{N} dN = \int k dt$$

$$\ln|N| = kt + C$$

donde C es la constante de integración. Aplicando la exponencial a ambos lados:

$$N(t) = e^{kt+C} = Ce^{kt}$$

usando la condición inicial $N(t = 0) = N_0$, obtenemos $C = N_0$, por lo tanto:

$$N(t) = N_0 e^{kt}$$

Esta es la solución general de la ecuación diferencial.

La ley de crecimiento exponencial aplicada al análisis tumoral se basa en las ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO) de primer orden explicadas en la sección 2.1. Para más detalles sobre la deducción y las propiedades de esta ecuación, véase la Sección 2.1.1 y 2.1.2.

Positividad de la ecuación

Dado que N_0 y k son constantes positivas, y e^{kt} es siempre positivo para todo t , entonces $N(t)$ es siempre positivo para $t > 0$, lo que tiene sentido físico en el contexto del crecimiento tumoral.

Puntos críticos

Los puntos críticos son aquellos donde la derivada es igual a cero. En este caso, la única variable es N , por lo que el único punto crítico es $N = 0$.

Estabilidad

Para estudiar la estabilidad de la solución, podemos observar la forma funcional de $f(N)$. Dado que $f(N) = kN$, obtenemos que la derivada de $f(N)$ es $f'(N) = k$. Dado que $k > 0$, tenemos que $f'(0) > 0$. Por lo tanto, el punto $N = 0$ es inestable.

Sentido matemático:

Matemáticamente, la solución

$$N(t) = N_0 e^{kt}$$

describe un crecimiento exponencial de las células tumorales con respecto al tiempo t , donde k es la tasa de crecimiento. Este modelo proporciona una descripción simple pero útil del crecimiento tumoral descontrolado en ausencia de limitaciones externas.

Este enfoque matemático nos permite entender cómo varía el número de células tumorales con el tiempo y cómo esta variación se relaciona con la tasa de crecimiento k y la condición inicial N_0 . Sin embargo, es importante recordar las limitaciones de este modelo y considerar otros factores biológicos y terapéuticos que pueden influir en el crecimiento tumoral en situaciones clínicas reales.

Estudio del gráfico

Vamos a implementar esta ley utilizando SageMath con un ejemplo concreto.

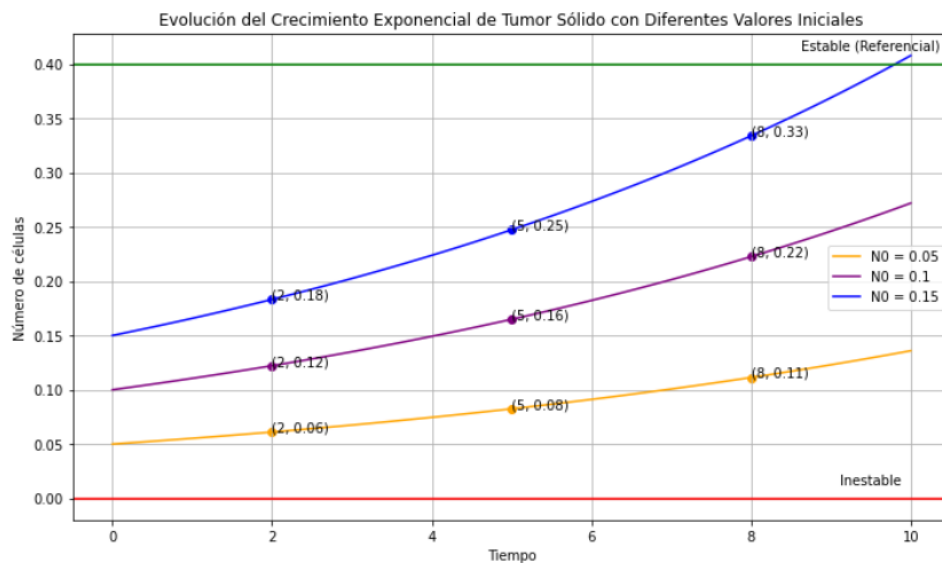


Figura 4.1: Interpretación del Crecimiento Tumoral: Ley Exponencial y sus Limitaciones.

Tomemos $k = 0.1$, $N_0 = 0.05$, $N_0 = 0.1$, $N_0 = 0.15$.

El gráfico muestra la evolución del número de células dentro del tumor sólido a medida que pasa el tiempo, siguiendo la ley de crecimiento exponencial. Inicialmente, el crecimiento es exponencial, lo que significa que el número de células aumenta rápidamente con el tiempo.

También vemos claramente cómo el crecimiento exponencial se ve afectado por los valores iniciales y cómo estas diferencias se amplifican con el tiempo, mostrando la naturaleza inestable del modelo exponencial en términos de sensibilidad a las condiciones iniciales. Esto es crucial en contextos biológicos y médicos para entender y predecir el crecimiento tumoral.

En la gráfica, se han añadido dos líneas horizontales: En primer lugar, la línea de estabilidad referencial ($y = 0.4$): Aunque no es una verdadera capacidad de carga, esta línea sirve para mostrar cómo el crecimiento exponencial nunca se estabiliza en un valor fijo. Por otra parte, encontramos la línea de inestabilidad ($y = 0$): Esta línea representa el punto de inestabilidad absoluta. Las soluciones del modelo exponencial se alejan rápidamente de este punto, indicando que cualquier número inicial de células (mayor que cero) crecerá sin límite.

Es importante tener en cuenta que este modelo de crecimiento exponencial tiende hacia el infinito a medida que avanza el tiempo, ya que no tiene en cuenta factores que podrían limitar el crecimiento tumoral en la realidad, como la capacidad de división celular del tumor, la respuesta inmune del organismo, y la eficacia de los tratamientos aplicados.

Véase (Saravi & Saravi, 2020 [4]; Marušić, 1996 [5]).

4.2. Ley de crecimiento logístico

Para deducir la solución de esta ecuación diferencial, primero, intentemos separar las variables:

$$\frac{dN}{dt} = k \cdot N \cdot \left(1 - \frac{N}{\theta}\right), \text{ con } N(t = 0) = N_0 > 0,$$

dividiendo ambos lados por $N(1 - \frac{N}{\theta})$ obtenemos:

$$\frac{1}{N \cdot \left(1 - \frac{N}{\theta}\right)} dN = k dt$$

y ahora integramos ambos lados:

$$\int \frac{1}{N \cdot \left(1 - \frac{N}{\theta}\right)} dN = \int k dt$$

simplificando

$$\int \frac{1}{N} dN + \int \frac{1}{\theta - N} dN = \int k dt.$$

Esto nos da:

$$\ln|N| - \ln|\theta - N| = kt + C,$$

simplificando:

$$\ln \left| \frac{N}{\theta - N} \right| = kt + C,$$

aplicando exponencial en ambos lados:

$$\frac{N}{\theta - N} = e^{kt+C},$$

Usando la condición inicial dada $N(t = 0) = N_0$:

$$\frac{N_0}{\theta - N_0} = e^C,$$

entonces:

$$\frac{N}{\theta - N} = \frac{N_0}{\theta - N_0} e^{kt},$$

despejando N :

$$N = \frac{N_0 \theta e^{kt}}{\theta - N_0 e^{kt}},$$

finalmente, reorganizamos para obtener la solución completa:

$$N = \frac{N_0 \theta}{N_0 + (\theta - N_0) e^{-kt}}$$

Positividad de la solución

Aunque podemos analizar la positividad directamente de la solución obtenida anteriormente, este modelo no servirá como ejemplo de las técnicas que vamos a encontrar más adelante para otros modelos de los cuales no tenemos disponible su solución.

Según el Teorema de Picard-Lindelöf, podemos afirmar que existe una única solución $N(t)$ en el intervalo $[0, T_{max})$, donde T_{max} es el tiempo máximo hasta el cual la solución está definida.

Caso $0 < N_0 < \theta$:

Debido a que la condición inicial N_0 es positiva, la solución $N(t)$ en el rango $0 < N(t) < \theta$, debe ser positiva para todo t en el intervalo $[0, t')$. Esto se garantiza por el teorema de Picard-Lindelöf por la continuidad de la solución. Ahora, consideremos la ecuación diferencial $\frac{dN}{dt} = k \cdot N \cdot \left(1 - \frac{N}{\theta}\right)$. Si $N(t)$ es menor que θ , entonces la tasa de cambio $\frac{dN}{dt}$ es positiva porque tanto $N > 0$ como $\left(1 - \frac{N}{\theta}\right) > 0$. Por tanto, la solución será creciente en el intervalo $[0, t')$, lo que prueba que no puede tomar valores negativos. Sin embargo, si $N(t)$ alcanzara el valor de θ , la tasa de cambio sería cero, lo que significa que la población no podría crecer más allá de ese punto. Por lo tanto, $N(t)$ verifica $0 < N(t) < \theta$.

Caso $N_0 > \theta$:

Cuando la población de células tumorales supera la capacidad de carga del entorno, la tasa de cambio $\frac{dN}{dt}$ se vuelve negativa, lo que indica una disminución en la población de células tumorales debido a la limitación de recursos. Esto refleja una retroalimentación negativa en el crecimiento tumoral debido a la falta de recursos en el entorno. En este caso, la ecuación diferencial sigue describiendo el fenómeno biológico al mostrar cómo el crecimiento del tumor se reduce cuando se supera la capacidad de carga. Este decrecimiento nunca se puede llegar a alcanzar por el mismo razonamiento anterior.

Puntos críticos

Los puntos críticos son aquellos donde la derivada es igual a cero. En este caso, los puntos críticos son $N = 0$ y $N = \theta$.

Estabilidad

La estabilidad del sistema depende del valor de N en relación con θ . Dado que la ecuación del modelo es $\frac{dN}{dt} = k \cdot N \cdot \left(1 - \frac{N}{\theta}\right)$, si evaluamos la derivada $f'(N) = k\left(1 - \frac{2N}{\theta}\right)$, encontramos que en $N = 0$, $f'(0) = k > 0$, lo que indica que $N = 0$ es inestable. Por otro lado, en $N = \theta$, $f'(\theta) = -k < 0$, indicando que $N = \theta$ es estable. En resumen, $N = 0$ es un punto inestable y $N = \theta$ es un punto estable.

Sentido matemático

El modelo de crecimiento logístico describe dos tipos de comportamiento. Uno, cuando $0 < N_0 < \theta$, donde la solución crece asintóticamente hasta alcanzar θ . El otro, cuando $N_0 > \theta$, en el que la solución decrece asintóticamente hasta θ . Biológicamente, el segundo caso es imposible, ya que un tumor siempre comienza con algunas pocas células, por lo que siempre $0 < N_0 < \theta$. Sin embargo, matemáticamente, el modelo es factible en ambos casos. Este comportamiento refleja la competencia por recursos limitados en un entorno biológico, proporcionando una descripción más realista del crecimiento tumoral en comparación con el modelo exponencial, ya que tiene en cuenta la limitación del crecimiento debido a la disponibilidad de recursos.

Estudio del gráfico

Implementando esta ecuación utilizando SageMath con un ejemplo concreto.

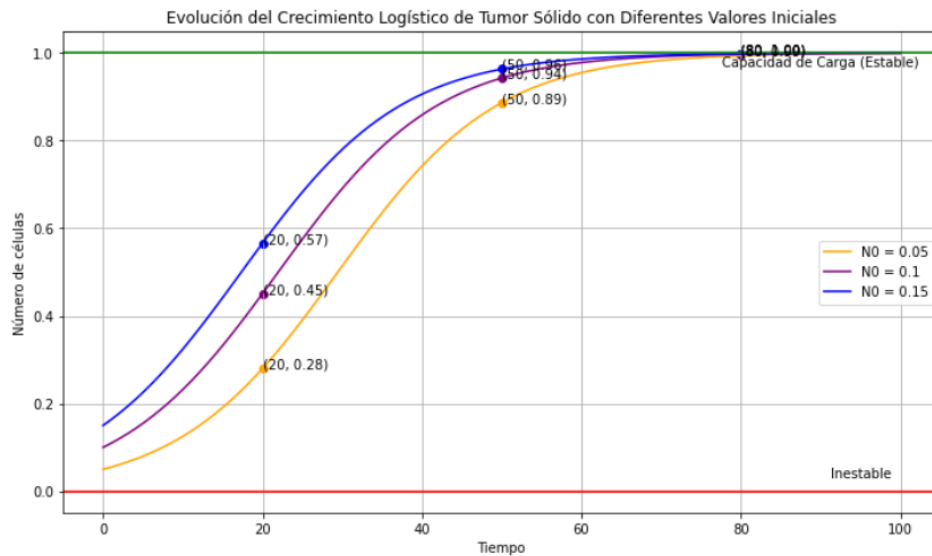


Figura 4.2: Interpretación del Crecimiento Tumoral: Ecuación de crecimiento logístico. Tomemos

$$k = 0.1, N_0 = 0.05, N_0 = 0.1, N_0 = 0.15 \text{ y } \theta = 1.0.$$

El modelo logístico de crecimiento tumoral considera un límite superior de crecimiento debido a factores limitantes como nutrientes o espacio. Este modelo se estabiliza en un valor llamado capacidad de carga, que en este caso es 1. La estabilidad del modelo se puede visualizar en la gráfica donde las soluciones tienden a acercarse a la línea de estabilización, indicando un comportamiento estable.

Las líneas horizontales representan la capacidad de carga (Estable): Una línea horizontal en $y = 1$ que muestra el nivel en el que el crecimiento del tumor se estabiliza e inestable: Una línea horizontal en el eje $y = 0$ que indica el punto de inestabilidad.

La visualización de los puntos críticos en la gráfica ayuda a apreciar cómo el número de células cambia en momentos específicos del tiempo. Estos puntos permiten identificar y comparar cómo diferentes valores iniciales N_0 afectan el crecimiento del tumor en esos tiempos críticos, y muestran cómo todas las curvas eventualmente se estabilizan en la capacidad de carga, ilustrando la estabilidad del modelo logístico.

Véase (Sachs, Hlatky, & Hahnfeldt, 2001 [5]; Saravi & Saravi, 2020 [7]).

4.3. Ley de crecimiento generalizado.

Para deducir la solución de esta ecuación diferencial, primero, intentemos separar las variables:

$$\frac{dN}{dt} = \frac{k}{\alpha} \cdot N \cdot \left[1 - \left(\frac{N}{\theta} \right)^\alpha \right],$$

dividiendo ambos lados por $N[1 - (\frac{N}{\theta})^\alpha]$ obtenemos:

$$\frac{1}{N[1 - (\frac{N}{\theta})^\alpha]} dN = \frac{k}{\alpha} dt,$$

para simplificar la integral del lado izquierdo, hacemos el cambio de variable $u = (\frac{N}{\theta})^\alpha$:

$$du = \alpha \left(\frac{N}{\theta} \right)^{\alpha-1} \frac{1}{\theta} dN = \frac{\alpha}{\theta} \left(\frac{N}{\theta} \right)^{\alpha-1} dN$$

$$dN = \frac{\theta}{\alpha} \left(\frac{\theta}{N} \right)^{\alpha-1} du,$$

sustituimos en la integral:

$$\int \frac{1}{N[1 - (\frac{N}{\theta})^\alpha]} dN = \int \frac{1}{N(1-u)} dN,$$

con el cambio de variable, se convierte en:

$$\int \frac{\theta}{N\alpha(1-u)} du = \int \frac{\theta}{N\alpha(1-u)} \left(\frac{\theta}{N} \right)^{\alpha-1} du,$$

simplificando:

$$\int \frac{1}{u(1-u)} du = \int \left(\frac{1}{u} + \frac{1}{1-u} \right) du,$$

resolviendo la integral de fracciones parciales:

$$\int \left(\frac{1}{u} + \frac{1}{1-u} \right) du = \ln|u| - \ln|1-u| + C,$$

deshaciendo el cambio $u = \left(\frac{N}{\theta}\right)^\alpha$:

$$\ln \left| \left(\frac{N}{\theta}\right)^\alpha \right| - \ln \left| 1 - \left(\frac{N}{\theta}\right)^\alpha \right| = \frac{k}{\alpha} t + C,$$

simplificando:

$$\alpha \ln \left| \left(\frac{N}{\theta}\right) \right| - \ln \left| 1 - \left(\frac{N}{\theta}\right)^\alpha \right| = \frac{k}{\alpha} t + C,$$

resolvemos para N:

$$\ln \left| \frac{N^\alpha}{\theta^\alpha \left(1 - \left(\frac{N}{\theta}\right)^\alpha \right)} \right| = \frac{k}{\alpha} t + C,$$

resolvemos la ecuación logarítmica:

$$\frac{N^\alpha}{\theta^\alpha \left(1 - \left(\frac{N}{\theta}\right)^\alpha \right)} = e^{\frac{k}{\alpha} t + C},$$

sea $e^C = C'$, tenemos:

$$\frac{N^\alpha}{\theta^\alpha - N^\alpha} = C' e^{\frac{k}{\alpha} t},$$

usando la condición inicial $N(0) = N_0$:

$$\frac{N_0^\alpha}{\theta^\alpha - N_0^\alpha} = C',$$

sustituyendo C' de nuevo en la ecuación:

$$\frac{N^\alpha}{\theta^\alpha - N^\alpha} = \frac{N_0^\alpha}{\theta^\alpha - N_0^\alpha} e^{\frac{k}{\alpha} t},$$

resolviendo para N:

$$N^\alpha \left(\theta^\alpha - N_0^\alpha e^{\frac{k}{\alpha} t} \right) = \theta^\alpha N_0^\alpha e^{\frac{k}{\alpha} t},$$

luego,

$$N^\alpha = \frac{\theta^\alpha N_0^\alpha e^{\frac{k}{\alpha}t}}{\theta^\alpha - N_0^\alpha e^{\frac{k}{\alpha}t}},$$

finalmente, obtenemos la solución:

$$N(t) = \theta \left(\frac{N_0^\alpha}{N_0^\alpha + (\theta^\alpha - N_0^\alpha)e^{-kt}} \right)^{\frac{1}{\alpha}}$$

El modelo de crecimiento generalizado se basa en las ecuaciones diferenciales no lineales y los métodos numéricos explicados en las secciones 2.2 y 2.5 del Capítulo 2, y se introdujo en la sección 3.4 del Capítulo 3.

Positividad

Según el Teorema de Picard-Lindelöf, que garantiza la existencia y unicidad de soluciones para ecuaciones diferenciales ordinarias bajo ciertas condiciones, podemos afirmar que existe una única solución $N(t)$ en un intervalo de tiempo definido, partiendo de las condiciones iniciales establecidas.

Supongamos $0 < N_0 < \theta$. Esto asegura que la población inicial esté dentro de los límites de capacidad del entorno.

Como $N_0 > 0$ debe existir $t' > 0$ tal que $N(t) > 0$ para todo $t \in [0, t']$. Esto se debe a que la población no puede tener un tamaño negativo.

Al analizar la ecuación diferencial, observamos que la tasa de cambio $\frac{dN}{dt}$ es positiva siempre que $0 < N(t) < \theta$. Si $N(t)$ alcanza el valor de θ , la tasa de cambio se vuelve 0, lo que indica que la población dejaría de crecer. Sin embargo, debido a que $\frac{dN}{dt}$ es positiva para $0 < N(t) < \theta$, la solución $N(t)$ nunca puede alcanzar el valor θ exactamente, sino que se aproxima asintóticamente a este valor. Esto garantiza que la población se mantenga siempre positiva y menor que θ , asegurando un crecimiento continuo mientras $N(t)$ esté dentro de este rango.

Puntos críticos

Para encontrar los puntos críticos, necesitamos resolver la ecuación $\frac{dN}{dt} = 0$. Vamos a establecer esta derivada igual a cero y resolverla:

$$\frac{k}{\alpha} \cdot N \cdot \left[1 - \left(\frac{N}{\theta} \right)^\alpha \right] = 0$$

Por lo tanto, los puntos críticos son $N = 0$ y $N = \theta$.

Estabilidad

Para estudiar la estabilidad de las soluciones del modelo de crecimiento generalizado consideramos los puntos críticos $N = 0$ y $N = \theta$. Derivando la función de crecimiento, obtenemos $f'(N) = \frac{k}{\alpha} \left[1 - (\alpha + 1) \left(\frac{N}{\theta} \right)^\alpha \right]$. Evaluando en $N = 0$, tenemos $f'(0) = \frac{k}{\alpha} > 0$, lo que indica que $N = 0$ es un punto inestable. Evaluando en $N = \theta$, tenemos $f'(\theta) = \frac{k}{\alpha} [1 - (\alpha + 1)] = \frac{k}{\alpha} [1 - \alpha - 1] = -k < 0$, indicando que $N = \theta$ es un punto estable. En resumen, $N = 0$ es un punto inestable y $N = \theta$ es un punto estable.

Sentido matemático

El modelo de crecimiento generalizado permite describir el crecimiento tumoral introduciendo un parámetro de potencia α en la ecuación de crecimiento. Esta formulación captura mejor la dinámica observada en ciertos sistemas biológicos donde la tasa de crecimiento no es lineal con respecto a la población de células tumorales.

Estudio de la gráfica

Implementando dicha ecuación en Sagemath para distintos valores de α , obtenemos estos resultados:

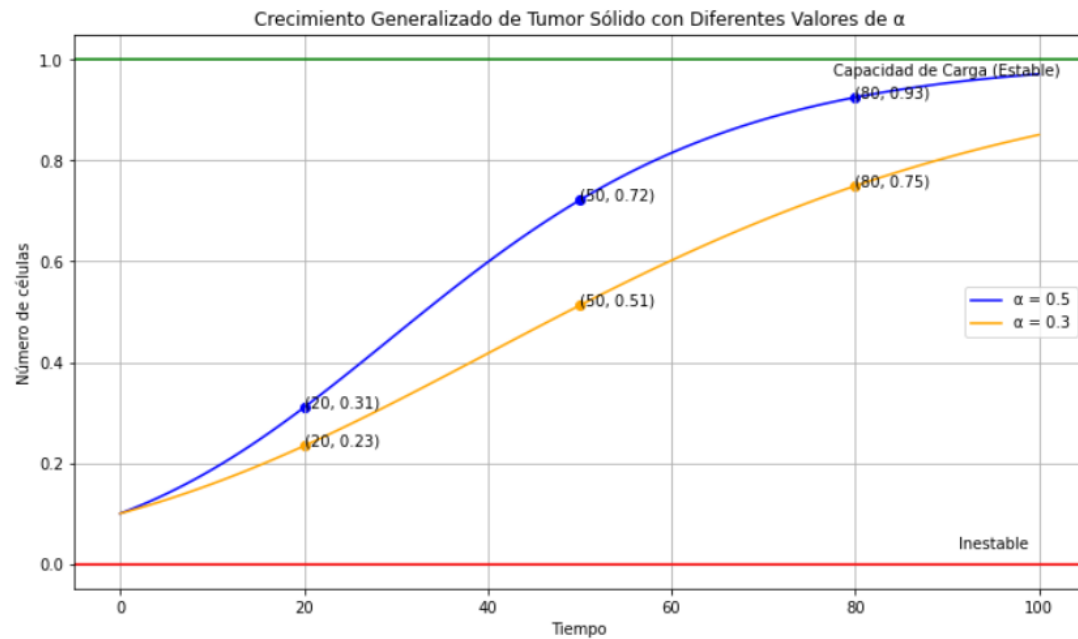


Figura 4.3: Ecuación de crecimiento generalizado tomando como valor $\alpha = 0.3$ y $\alpha = 0.5$

La implementación del modelo de crecimiento generalizado proporciona una herramienta más flexible y adaptable para comprender el crecimiento de los tumores en comparación con modelos más simples, como la ecuación logística estándar. Permite una mayor variabilidad en la forma de la curva de crecimiento, lo que puede reflejar una gama más amplia de comportamientos observados en tumores reales.

Las soluciones del modelo tienden hacia la capacidad de carga a medida que el tiempo avanza, mostrando estabilidad en ese valor. Esto se representa por la línea horizontal negra en $y = 1$. En contraste, las soluciones se alejan del eje $y = 0$, indicando inestabilidad en ese punto.

Al ajustar el parámetro α , podemos modelar cómo diferentes factores ambientales y biológicos afectan el crecimiento tumoral y cómo los tumores pueden adaptarse a diferentes condiciones. Un valor más alto de α indica una respuesta más restrictiva a las limitaciones ambientales, lo que significa que el tumor alcanzará su capacidad de carga más rápidamente, mientras que un valor más bajo de α indica una respuesta menos restrictiva y un crecimiento más gradual.

Véase (Byrne, 2003 [5], Saravi & Saravi, 2020 [2]).

4.4. El modelo de Gompertz

El modelo de Gompertz, el cual relacionamos previamente en el capítulo 3 con el modelo de crecimiento generalizado, se define como:

$$\frac{dN}{dt} = -a \cdot N \cdot \ln\left(\frac{N}{\theta}\right)$$

El modelo de Gompertz es particularmente eficiente para describir el crecimiento de tumores en estudios preclínicos y clínicos debido a su simplicidad y ajuste a datos experimentales en etapas iniciales y medias del crecimiento tumoral.

Este modelo se basa en las ecuaciones diferenciales ordinarias explicadas en la sección 2.1 del Capítulo 2 y en los métodos numéricos, particularmente el método de Runge-Kutta, descritos en la sección 2.5 del Capítulo 2. Este modelo se discutió en la sección 3.5 del Capítulo 3.

Positividad:

Aplicando el Teorema de Picard-Lindelöf, podemos afirmar que existe una única solución $N(t)$ en un intervalo de tiempo definido, partiendo de las condiciones iniciales establecidas. Dado que la condición inicial N_0 es positiva, la solución $N(t)$ debe ser positiva para todo t en el intervalo de existencia de la solución. Esto se debe a que la población no puede tener un tamaño negativo.

Para comprender mejor el comportamiento de $N(t)$ según el signo de la fórmula:

Caso: $0 < N < \theta$:

Cuando N es menor que θ , el cociente $\frac{N}{\theta}$ está entre 0 y 1: $0 < \frac{N}{\theta} < 1$

El logaritmo natural de un número entre 0 y 1 es negativo: $\ln\left(\frac{N}{\theta}\right) < 0$

Por lo tanto, el producto $-a \cdot N \cdot \ln\left(\frac{N}{\theta}\right)$ es positivo porque a y N son positivos, y $\ln\left(\frac{N}{\theta}\right)$ es negativo: $\frac{dN}{dt} = -a \cdot N \cdot \ln\left(\frac{N}{\theta}\right) > 0$. Esto implica que $N(t)$ está aumentando hacia θ .

Caso: $N = \theta$:

Cuando N es igual a θ , el cociente $\frac{N}{\theta}$ es 1: $\frac{N}{\theta} = 1$

El logaritmo natural de 1 es 0: $\ln(1) = 0$. Por lo tanto, el producto $-a \cdot N \cdot \ln(\frac{N}{\theta})$ es 0:

$\frac{dN}{dt} = -a \cdot N \cdot \ln(\frac{N}{\theta}) = 0$. Esto indica que $N(t)$ no cambia cuando $N = \theta$, es decir, N se estabiliza en θ .

Caso: $N > \theta$:

Cuando N es mayor que θ , el cociente $\frac{N}{\theta}$ es mayor que 1: $\frac{N}{\theta} > 1$

El logaritmo natural de un número mayor que 1 es positivo: $\ln(\frac{N}{\theta}) > 0$. Por lo tanto, el producto $-a \cdot N \cdot \ln(\frac{N}{\theta})$ es negativo porque a y N son positivos, y $\ln(\frac{N}{\theta})$ es positivo:

$\frac{dN}{dt} = -a \cdot N \cdot \ln(\frac{N}{\theta}) < 0$. Esto implica que $N(t)$ está disminuyendo hacia θ .

En resumen, la solución $N(t)$ es única y positiva en el intervalo de existencia, y tiende asintóticamente a θ a medida que t tiende a infinito. Sin embargo, debido a la naturaleza del logaritmo natural, la población nunca alcanza exactamente θ .

Puntos críticos

Los puntos críticos se encuentran cuando la tasa de cambio es cero, es decir, cuando $-a \cdot N \cdot \ln(\frac{N}{\theta}) = 0$

Caso $N = 0$

Cuando $N = 0$, la ecuación $-a \cdot N \cdot \ln(\frac{N}{\theta}) = 0$ se satisface trivialmente.

Este punto crítico representa la ausencia total de células tumorales. Es un punto de equilibrio estable, ya que cualquier pequeña perturbación de las células tumorales desde cero tenderá a disminuir con el tiempo, llevando el sistema de nuevo a la ausencia de células tumorales.

Caso $N = \theta$

Cuando $N = \theta$, la ecuación $-a \cdot N \cdot \ln\left(\frac{N}{\theta}\right) = 0$ también se satisface.

Este punto crítico representa el equilibrio en el cual el crecimiento y la muerte celular están balanceados, alcanzando un tamaño máximo del tumor.

Para determinar la estabilidad de este punto crítico, necesitamos un análisis adicional, como el análisis de estabilidad lineal o la evaluación de la concavidad de la función alrededor de este punto.

Estabilidad

Para el modelo de Gompertz, evaluamos la estabilidad en los puntos críticos $N = 0$ y $N = \theta$. En $N = 0$, la función $\ln\left(\frac{N}{\theta}\right)$ no está definida, pero al considerar el límite, la derivada tiende a infinito, indicando inestabilidad. En $N = \theta$, tenemos $\frac{dN}{dt} = 0$ y la derivada $f'(\theta) = -a < 0$, lo que muestra que $N = \theta$ es estable. En resumen, $N = 0$ es inestable y $N = \theta$ es estable.

Véase (Sachs, Hlatky, & Hahnfeldt, 2001 [4]; Marušić, 1996 [7]).

Representación gráfica:

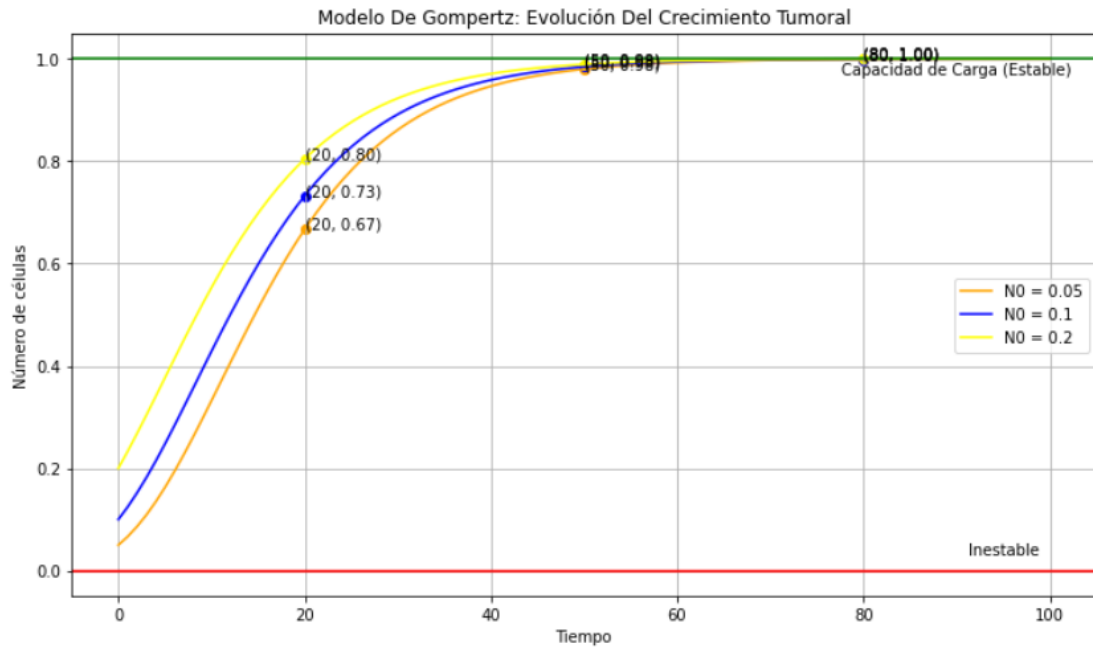


Figura 4.4: Interpretación del Crecimiento Tumoral: Modelo de Gompertz. Tomemos

$$\alpha = 0.1, N_0 = 0.05, N_0 = 0.1, N_0 = 0.2 \text{ y } \theta = 1.0.$$

La gráfica muestra la evolución del número de células tumorales N a lo largo del tiempo t según el modelo de Gompertz, para diferentes valores iniciales N_0 . Este modelo se utiliza para describir el crecimiento de tumores considerando la capacidad de carga θ del entorno, lo que proporciona una visión más realista del crecimiento tumoral en comparación con modelos más simples vistos anteriormente.

Las soluciones del modelo se aproximan a la capacidad de carga conforme pasa el tiempo, demostrando estabilidad en ese nivel. Esto está representado por la línea horizontal negra en $y = 1$. Por otro lado, las soluciones se distancian del eje $y = 0$, lo cual indica inestabilidad en ese punto.

4.5. Ley de crecimiento logístico con capacidad de carga temporal

La ecuación diferencial para el crecimiento logístico con capacidad de carga temporal es:

$$\frac{dN}{dt} = N F\left(\frac{N}{\theta}\right)$$

$$\frac{d\theta}{dt} = -\alpha c \theta + \omega N - \gamma \theta N^{\frac{2}{3}}$$

Donde N representa el número de células tumorales, θ es la capacidad de carga temporal del ambiente, $F\left(\frac{N}{\theta}\right)$ describe la tasa de crecimiento relativa, α es la tasa de degradación de la capacidad de carga, c es la concentración de recursos, ω es la tasa de entrada de recursos, y γ es la tasa de consumo de recursos por las células tumorales.

La solución para este sistema de ecuaciones diferenciales es compleja y podría requerir métodos numéricos para resolverla de manera precisa.

La ley de crecimiento logístico con capacidad de carga temporal se basa en la idea de que la capacidad de carga puede variar con el tiempo. Utiliza conceptos de estabilidad. Este modelo se discutió en la sección 3.6 del Capítulo 3.

Positividad de la solución:

Sabemos que hay una solución máxima en $[0, T_{max})$. Queremos probar que no existe $t \in [0, T_{max})$ tal que $N(t) < 0$ o $\theta(t) < 0$.

Partimos de las condiciones iniciales $N_0 > 0$ y $\theta_0 > 0$. No puede ocurrir que exista $t' \in [0, T_{max})$ tal que $N(t') = 0$ y $\theta(t') \neq 0$, pues, cuando $N < \theta$, se tiene $\frac{dN}{dt} > 0$; luego N comenzaría a crecer en el momento en que N quede por debajo de θ . Así, suponemos que $N(t') > 0$ y $\theta(t') = 0$. En esta situación, quedaría que $\frac{d\theta}{dt}(t') = \omega N(t') > 0$, haciendo $\theta > 0$ para tiempos posteriores. Tampoco podría ocurrir

$N(t') = \theta(t') = 0$ pues se tendrían dos soluciones en contra del teorema de Picard-Lindelöf. En definitiva, N y θ se mantienen positivos para todo $t \in [0, T_{max})$.

Puntos críticos

Para encontrar los puntos críticos del sistema, necesitamos resolver las siguientes ecuaciones:

$$\frac{dN}{dt} = 0 \text{ y } \frac{d\theta}{dt} = 0$$

resolvamos estas ecuaciones una por una.

Para N :

La primera ecuación del sistema es

$$\frac{dN}{dt} = NF\left(\frac{N}{\theta}\right).$$

Para encontrar los puntos críticos, establecemos $\frac{dN}{dt} = 0$. Esto nos da: $NF\left(\frac{N}{\theta}\right) = 0$. Dado que N y $F\left(\frac{N}{\theta}\right)$ son siempre no negativos, para que el producto sea cero, al menos uno de los factores debe ser cero. Entonces, los puntos críticos para N podrían ser $N = 0$ o $F\left(\frac{N}{\theta}\right) = 0$.

Para θ :

La segunda ecuación del sistema es

$$\frac{d\theta}{dt} = -\alpha c \theta + \omega N - \gamma \theta N^{\frac{2}{3}} = 0.$$

Para encontrar los puntos críticos, resolvemos esta ecuación para θ :

$$-\alpha c \theta + \omega N - \gamma \theta N^{\frac{2}{3}} = 0,$$

Reorganizando, obtenemos:

$$\theta = \frac{\omega N}{\gamma \theta N^{\frac{2}{3}} + \alpha c}.$$

Resumiendo, tenemos un primer punto crítico con $(N, \theta) = (0, 0)$, y un segundo punto crítico con (N, θ) donde N y θ satisfacen:

$$F\left(\frac{N}{\theta}\right) = 0 \text{ y } \theta = \frac{\omega N}{\gamma \theta N^{\frac{2}{3}} + \alpha c}.$$

De este modo, para cualquier N que satisfaga $F\left(\frac{N}{\theta}\right) = 0$, podemos encontrar el correspondiente θ usando la segunda ecuación.

Estabilidad:

El punto $(0,0)$ es inestable porque si N y θ comienzan en cero, cualquier pequeña perturbación en N debido a factores de crecimiento hará que N aumente, ya que la tasa de cambio $\frac{dN}{dt}$ es positiva para $N > 0$. Esto indica que el sistema no puede mantenerse en el estado $(0,0)$.

El punto (N, θ) donde $F\left(\frac{N}{\theta}\right) = 0$ es más complejo. Para ver si este punto es estable, necesitamos calcular la matriz jacobiana, que nos dice cómo cambian N y θ con respecto a pequeñas perturbaciones. Básicamente, verificamos si pequeños cambios alrededor de este punto crecen o disminuyen con el tiempo. Si las perturbaciones disminuyen, el punto es estable; si crecen, el punto es inestable.

Sentido matemático:

Este modelo describe un crecimiento tumoral que tiene en cuenta la capacidad de carga temporal del ambiente, así como la competencia por recursos entre las células tumorales y el ambiente circundante. La dinámica de este sistema es más compleja que la del modelo logístico clásico, ya que considera la variación en el tiempo de la capacidad de carga y la disponibilidad de recursos.

Véase (Marušić, 1996 [2]; Byrne, 2003 [4]).

4.6. Comparativa gráfica de los modelos estudiados.

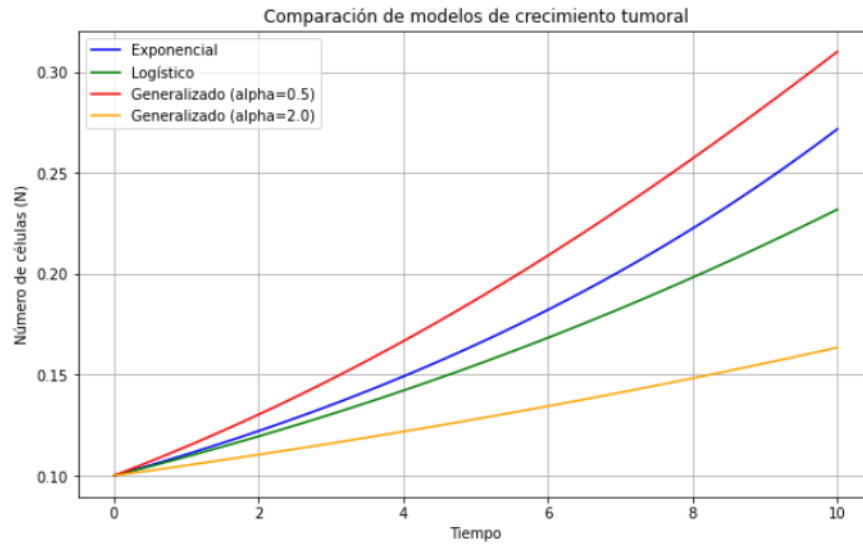


Figura 4.5.1: Parámetros usados, $k = 0.1$, $\theta = 0.2$, $N_0 = 0.1$, $\alpha = 0.5$, o $\alpha = 2.0$.

- La curva azul representa el modelo exponencial, que asume un crecimiento proporcional al tamaño actual del tumor.
- La curva verde representa el modelo logístico, que tiene en cuenta una capacidad de carga máxima para el crecimiento del tumor.
- Las curvas roja y naranja representan el modelo generalizado con diferentes valores de α (0.5 y 2.0 respectivamente), que permite una mayor flexibilidad en la forma de la curva de crecimiento.

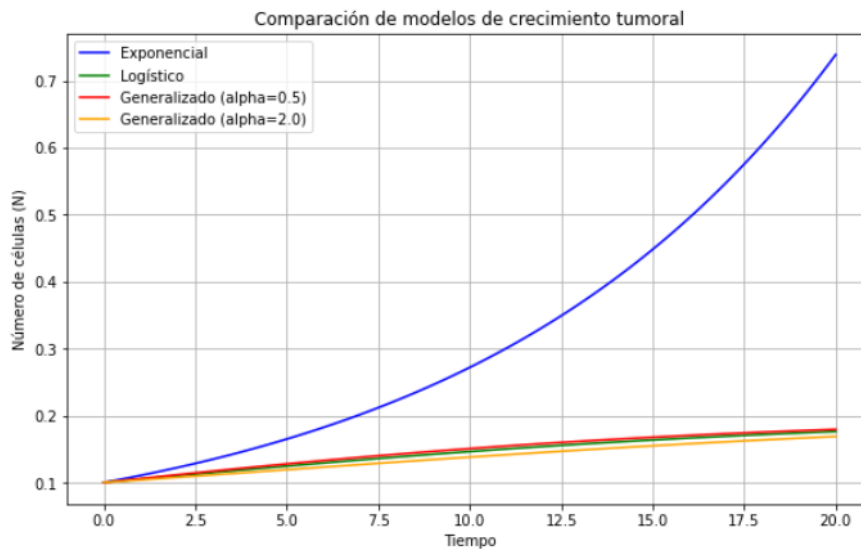


Figura 4.5.2: Parámetros usados, $k = 0.1$, $\theta = 0.2$, $N_0 = 0.1$, $\alpha = 0.5$, o $\alpha = 2.0$.

En esta gráfica tenemos una visión más amplia para apreciar cómo se estabilizan los modelos cuando alcanzan su capacidad de carga.

Para la comparativa gráfica de los modelos, se utilizan los modelos discutidos en las secciones 3.2 a 3.6 del Capítulo 3.

4.7. Radiobiología: Modelo Lineal-Cuadrático

Las ecuaciones del siguiente modelo son las siguientes:

$$\frac{dU(t)}{dt} = \delta R - \frac{U}{\tau} - \gamma U^2$$

$$\frac{dN(t)}{dt} = -(\alpha R + kU^2)N$$

donde la primera ecuación describe cómo cambia el número promedio de roturas de doble cadena de ADN (DSBs) por célula con el tiempo, y la segunda ecuación describe cómo cambia el número promedio de células en una población con el tiempo.

Véase el capítulo 2, sección 2.2.1 sobre estabilidad de sistemas dinámicos no lineales. Capítulo 3, sección 3.7 sobre el modelo lineal-cuadrático y su aplicación en radioterapia.

Positividad:

Como en el modelo logístico con capacidad de carga, podemos encontrar una solución máxima en $[0, T_{max})$. Entonces, para la positividad, debemos probar que no hay $t \in [0, T_{max})$ tal que $N(t) < 0$ o $R(t) < 0$.

Si $N_0 > 0$ y $R_0 > 0$, supongamos que tenemos $t' \in [0, T_{max})$ tal que $N(t') = 0$ y $R(t') > 0$. De $\frac{d}{dt} N(t') = 0$, se deduce que $N(t) = 0$ para todo $t \in [t', T_{max})$.

A continuación, podría existir $t'' \in (t', T_{max})$ tal que $U(t'') = 0$. En tal caso, $\frac{d}{dt} U(t'') = \delta R > 0$, obligando a R a crecer. Por otro lado, si $t' \in [0, T_{max})$ tal que $N(t') > 0$ y $R(t') = 0$, tenemos $\frac{d}{dt} N(t') = -\alpha R N(t') < 0$ y $\frac{d}{dt} U(t'') = \delta R > 0$.

Esto obliga a N a decrecer y a R a crecer. De aquí, se podría dar la situación anterior, es decir, encontrar $t'' \in (t', T_{max})$ tal que $N(t'') = 0$, concluyendo del mismo modo. Finalmente, no se podría dar el caso que $N(t') = R(t') = 0$ por la unicidad del teorema de Picard-Lindelöf.

Puntos de equilibrio:

Para encontrar los puntos críticos, establecemos las derivadas temporales igual a cero:

$$\frac{dU}{dt} = 0 \rightarrow \delta R - \frac{U}{\tau} - \gamma U^2 = 0$$

y

$$\frac{dN}{dt} = 0 \rightarrow -(\alpha R + kU^2)N = 0$$

Caso $N = 0$

En este caso, la ecuación para U se simplifica a:

$$\delta R - \frac{U}{\tau} - \gamma U^2 = 0.$$

Esta es una ecuación cuadrática en U , que podemos resolver para encontrar las soluciones estacionarias de U :

$$-\delta R + \frac{U}{\tau} + \gamma U^2 = 0.$$

Resolviendo la ecuación cuadrática, obtenemos:

$$U = \frac{-\frac{1}{\tau} \pm \sqrt{\left(\frac{1}{\tau}\right)^2 + 4\gamma\delta R}}{2\gamma}.$$

Esto nos da dos posibles soluciones para U :

$$U_+ = \frac{-\frac{1}{\tau} + \sqrt{\left(\frac{1}{\tau}\right)^2 + 4\gamma\delta R}}{2\gamma}$$

$$U_- = \frac{-\frac{1}{\tau} - \sqrt{\left(\frac{1}{\tau}\right)^2 + 4\gamma\delta R}}{2\gamma}.$$

El discriminante es:

$$\Delta = \left(\frac{1}{\tau}\right)^2 + 4\gamma\delta R.$$

- Si $\Delta < 0$, no hay soluciones reales para U .
- Si $\Delta = 0$, hay una solución única:

$$U = -\frac{1}{2\gamma\tau}.$$

- Si $\Delta > 0$, hay dos soluciones reales y distintas:

$$U_+ = \frac{-\frac{1}{\tau} + \sqrt{\Delta}}{2\gamma}$$

$$U_- = \frac{-\frac{1}{\tau} - \sqrt{\Delta}}{2\gamma}.$$

Caso $N \neq 0$.

En este caso debemos analizar la ecuación:

$$\alpha R + kU^2 = 0.$$

Dado que $N \neq 0$, esto implica que $\alpha R + kU^2$ debe ser igual a cero para que la derivada de N sea cero. Esto lleva a:

$$kU^2 = -\alpha R.$$

Esta ecuación sugiere que, para valores de R positivos, no hay soluciones reales para U , lo que significa que, en un contexto biológico, este caso no tiene sentido. Sin embargo, en un contexto donde R podría ser negativo, U podría tomar valores reales.

Representamos las soluciones estacionarias U_+ (azul) y U_- (verde) cuando varía R :

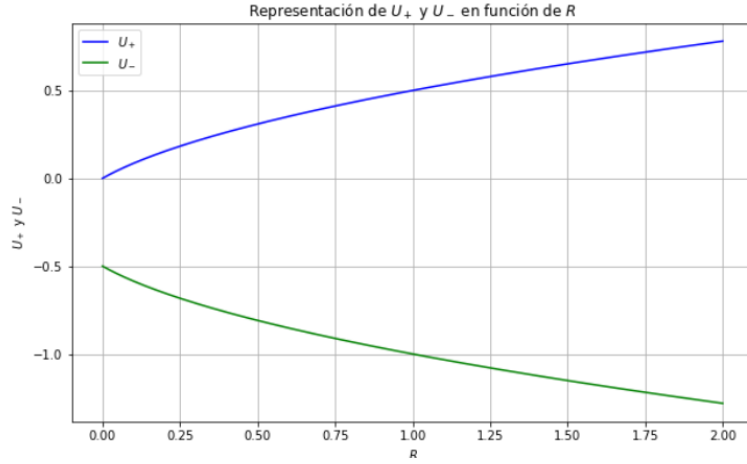


Figura 4.7.1: Soluciones estacionarias de U_+ y U_- en función de R

Para $0 \leq R < R_{crit}$: Solo obtenemos una única solución estacionaria U_+ .

Para $R \geq R_{crit}$: Existen dos soluciones estacionarias, U_+ (azul), y U_- (verde).

El valor crítico R_{crit} es el punto en el cual el discriminante de la ecuación cuadrática se convierte en cero:

$$\left(\frac{1}{\tau}\right)^2 + 4\gamma\delta R_{crit} = 0 \rightarrow R_{crit} = -\frac{\left(\frac{1}{\tau}\right)^2}{4\gamma\delta}.$$

Estabilidad:

Sea la matriz Jacobiana J del sistema en los puntos de equilibrio, se calcula a partir de las derivadas parciales de las funciones con respecto U y N :

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial U} & \frac{\partial f}{\partial N} \\ \frac{\partial g}{\partial U} & \frac{\partial g}{\partial N} \end{pmatrix}.$$

Donde $f(U, N) = \delta R - \frac{U}{\tau} - \gamma U^2$ y $g(U, N) = -(\alpha R + kU^2)N$.

Calculamos las derivadas parciales:

$$\frac{\partial f}{\partial U} = -\frac{1}{\tau} - 2\gamma U.$$

$$\frac{\partial f}{\partial N} = 0.$$

$$\frac{\partial g}{\partial U} = -2kUN.$$

$$\frac{\partial g}{\partial N} = -(\alpha R + kU^2).$$

La matriz Jacobiana es:

$$J = \begin{pmatrix} -\frac{1}{\tau} - 2\gamma U & 0 \\ -2kUN & -(\alpha R + kU^2) \end{pmatrix}.$$

Para determinar la estabilidad, analizamos los autovalores de la matriz Jacobiana. Los autovalores λ se encuentran resolviendo el determinante $\det(J - \lambda I) = 0$:

Esto nos da la siguiente ecuación característica:

$$\lambda^2 - \left(-\frac{1}{\tau} - 2\gamma U - (\alpha R + kU^2) \right) \lambda + \left(\left(\frac{1}{\tau} + 2\gamma U \right) (\alpha R + kU^2) \right) = 0.$$

Para asegurar la estabilidad:

$$a = -\frac{1}{\tau} - 2\gamma U - (\alpha R + kU^2) < 0$$

y

$$b = \left(\frac{1}{\tau} + 2\gamma U \right) (\alpha R + kU^2) > 0.$$

En conclusión, tenemos que si

$$a < 0 < b,$$

El sistema radiobiológico será estable.

De igual modo podemos deducir el caso complejo $\rho + \omega i$.

Caso particular:

Vamos a considerar los siguientes valores específicos para las condiciones del modelo:

$$\delta = 0.5; R = 2; \tau = 3; \gamma = 0.1; \alpha = 0.05; k = 0.02.$$

Primero observamos la evolución de $U(t)$, dada la ecuación:

$$\frac{dU(t)}{dt} = \delta R - \frac{U}{\tau} - \gamma U^2,$$

sustituyendo:

$$\frac{dU(t)}{dt} = 0.5 \cdot 2 - \frac{U}{3} - 0.1 \cdot U^2,$$

simplificando:

$$\frac{dU(t)}{dt} = 1 - \frac{U}{3} - 0.1 \cdot U^2.$$

A continuación, estudiamos la evolución de $N(t)$, dada la ecuación:

$$\frac{dN(t)}{dt} = -(\alpha R + kU^2)N,$$

sustituyendo:

$$\frac{dN(t)}{dt} = -(0.05 \cdot 2 + 0.02 \cdot U^2)N,$$

simplificando

$$\frac{dN(t)}{dt} = -(1 + 0.02 \cdot U^2)N.$$

Consideremos los valores iniciales $U(0) = 0.5$ y $N(0) = 100$.

$$\frac{dU(0)}{dt} = 1 - \frac{0.5}{3} - 0.1 \cdot (0.5)^2,$$

donde

$$\frac{dU(0)}{dt} = 0.8083.$$

Ahora calculamos $\frac{dN(t)}{dt}$ en $t = 0$:

$$\frac{dN(0)}{dt} = -(0.1 + 0.02 \cdot (0.05)^2) \cdot 100,$$

donde

$$\frac{dN(0)}{dt} = -10.5.$$

Obtenemos de esta forma que $U(t)$ está incrementándose a una tasa de 0.8083 en

$t = 0$, y que $N(t)$ está decreciendo a una tasa de 10.5 en $t = 0$.

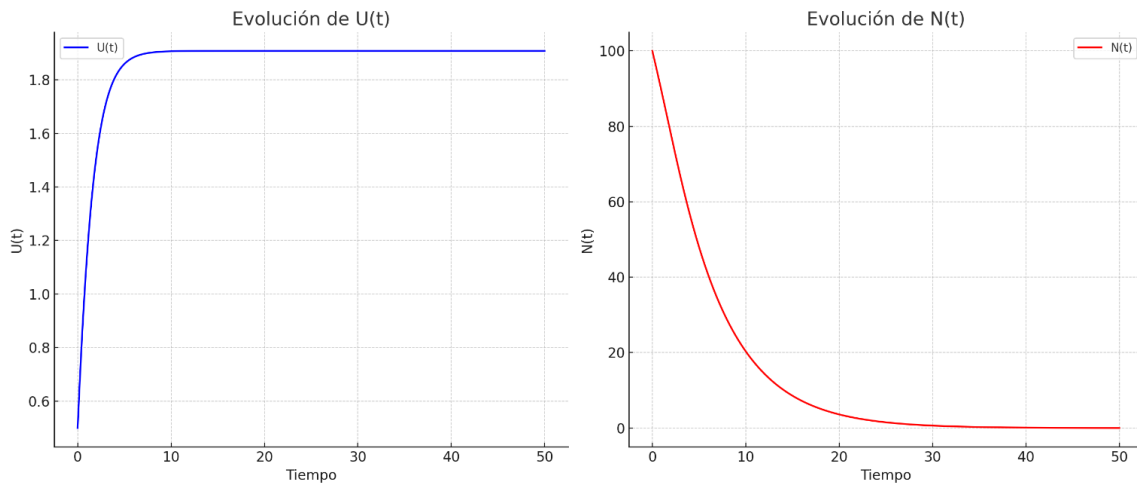


Figura 4.7.2: Evolución de $U(t)$ y $N(t)$ en función del tiempo

Como podemos observar, debido al impacto de la radiación, el incremento inicial de $U(t)$ y su posterior estabilización muestran cómo la radiación inicialmente afecta al sistema, pero luego encuentra un equilibrio.

Respecto al daño celular, el decrecimiento de $N(t)$ refleja el daño celular debido a la radiación. Inicialmente, el daño es más severo, pero a medida que $U(t)$ se estabiliza, la tasa de daño (decrecimiento de $N(t)$) se reduce.

Por tanto, vemos cómo alcanzan un equilibrio dinámico. Las gráficas juntas explican que, después de un tiempo, el sistema alcanza un equilibrio dinámico donde la radiación y sus efectos se balancean, resultando en una estabilización de $U(t)$ y un decrecimiento continuo, pero más lento de $N(t)$.

4.8. Quimiotaxis para el tratamiento de tumores

Las ecuaciones diferenciales que describen el modelo son:

$$\frac{dN}{dt} = k \cdot N \cdot \left(1 - \frac{N}{\theta}\right) - \mu AN \equiv f(N, A), \quad (4.8.1.1)$$

$$\frac{dA}{dt} \equiv a_{\infty} - \lambda A - \gamma AN \equiv g(N, A), \quad (4.8.1.2)$$

donde

$$N(t = 0) = N_0 \quad \text{y} \quad A(t = 0) = A_0$$

Véase el capítulo 2, sección 2.1.3 sobre ecuaciones diferenciales lineales. Capítulo 2, sección 2.2 sobre sistemas de ecuaciones diferenciales. Capítulo 2, sección 2.4 y 2.5 sobre el método de Euler y Runge-Kutta. Capítulo 3, sección 3.7.2 sobre el tratamiento de tumores sólidos.

Positividad:

Sabemos que hay una solución máxima en $[0, T_{\max})$. Queremos probar que no existe $t \in [0, T_{\max})$ tal que $N(t) < 0$ o $A(t) < 0$.

Partimos de las condiciones iniciales $N_0 > 0$ y $A_0 > 0$. Supongamos que existe $t' \in [0, T_{\max})$ tal que $N(t') = 0$ y $A(t') > 0$. De $\frac{d}{dt} N(t') = 0$, se deduce que $N(t) = 0$ para todo $t \in [t', T_{\max})$. A continuación, podría existir $t'' \in (t', T_{\max})$ tal que $A(t'') = 0$. En tal caso, $\frac{d}{dt} A(t'') = a_{\infty}$, obligando a A a crecer. Por otro lado, si $t' \in [0, T_{\max})$ tal que $N(t') > 0$ y $A(t') = 0$, tenemos $\frac{d}{dt} N(t') = kN(t')(1 - \frac{N(t')}{\theta})$ cuyo signo depende de θ . Particularmente, $\frac{d}{dt} N(t') > 0$ si $N(t') < \theta$; luego, crece, y $\frac{d}{dt} N(t') < 0$ si $N(t') > \theta$; luego, decrece. En cualquier caso, $N(t) > 0$ se mantiene lejos de 0. Finalmente, no se podría dar el caso que $N(t') = A(t') = 0$ por la unicidad del teorema de Picard-Lindelöf.

Puntos críticos:

Análisis de las soluciones de equilibrio:

$$\frac{dN}{dt} = 0 \rightarrow kN \left(1 - \frac{N}{\theta} - \frac{\mu}{k} A \right) = 0$$

y

$$\frac{dA}{dt} = 0 \rightarrow a_{\infty} - \lambda A - \gamma AN = 0.$$

Caso 1:

$$N = 0 \quad y \quad A = \frac{a_{\infty}}{\lambda}.$$

Para esta solución estacionaria nos encontramos que el tumor desaparece ($N = 0$).

Caso 2:

$$N^2 + \frac{\lambda}{\gamma} \left(1 - \frac{\gamma\theta}{\lambda} \right) N + \frac{\lambda\theta}{\gamma} \left(\frac{a_{\infty}\mu}{\lambda k} - 1 \right) = 0 \quad y \quad A = \frac{k}{\mu} \left(1 - \frac{N}{\theta} \right).$$

Discriminante:

$$\Delta = \frac{\lambda^2}{\gamma^2} \left(1 - \frac{\gamma\theta}{\lambda} \right)^2 - 4 \frac{\lambda\theta}{\gamma} \left(\frac{a_{\infty}\mu}{\lambda k} - 1 \right).$$

- Para

$$\Delta < 0 \rightarrow a_{\infty} > \frac{\lambda k}{\mu} \left[1 + \frac{\lambda}{4\theta\gamma} \left(1 - \frac{\gamma\theta}{\lambda} \right)^2 \right] \equiv a_{\infty}^{max}.$$

Si la dosis de medicamento suministrada es superior a a_{∞}^{max} , la única posible solución es $N = 0$ (Caso 1). Es decir, no hay células cancerígenas, pero tampoco habrá células sanas.

- Para

$$\Delta = 0 \rightarrow N = -\frac{\lambda}{\gamma} \left(1 - \frac{\gamma\theta}{\lambda} \right).$$

Luego, tendremos solución si $1 - \frac{\gamma\theta}{\lambda} \leq 0$.

- Para

$$\Delta > 0,$$

Encontramos dos soluciones:

$$N_+ = \frac{-\frac{\lambda}{\gamma}\left(1 - \frac{\gamma\theta}{\lambda}\right) + \sqrt{\frac{\lambda^2}{\gamma^2}\left(1 - \frac{\gamma\theta}{\lambda}\right)^2 - 4\frac{\lambda\theta}{\gamma}\left(\frac{a_\infty\mu}{\lambda k} - 1\right)}}{2}$$

y

$$N_- = \frac{-\frac{\lambda}{\gamma}\left(1 - \frac{\gamma\theta}{\lambda}\right) - \sqrt{\frac{\lambda^2}{\gamma^2}\left(1 - \frac{\gamma\theta}{\lambda}\right)^2 - 4\frac{\lambda\theta}{\gamma}\left(\frac{a_\infty\mu}{\lambda k} - 1\right)}}{2}$$

$$\frac{-\frac{\lambda}{\gamma}\left(1 - \frac{\gamma\theta}{\lambda}\right) - \sqrt{\frac{\lambda^2}{\gamma^2}\left(1 - \frac{\gamma\theta}{\lambda}\right)^2 - 4\frac{\lambda\theta}{\gamma}\left(\frac{a_\infty\mu}{\lambda k} - 1\right)}}{2} \geq 0.$$

Elevando al cuadrado, llegamos a:

$$a_\infty \geq \frac{\lambda k}{\mu}.$$

Resumiendo, para

$$\Delta > 0,$$

Encontramos finalmente que:

Si $\frac{\gamma\theta}{\lambda} > 1$, obtenemos que:

- Para $\frac{\lambda k}{\mu} < a_\infty < a_\infty^{max}$, tenemos dos soluciones positivas N_\pm .
- Para $0 \leq a_\infty \leq \frac{\lambda k}{\mu}$, tenemos una solución positiva: N_+ .

Si $\frac{\gamma\theta}{\lambda} < 1$, obtenemos que:

- Para $0 \leq a_\infty < \frac{\lambda k}{\mu}$, tenemos una solución positiva: N_+ .

- Para $\frac{\lambda k}{\mu} < a_\infty < a_\infty^{max}$, tenemos que no hay soluciones positivas.

Para realizar una representación gráfica del estudio anterior, elegimos $\theta = \lambda = \mu = k = 1$ y $\gamma = 0.5$, lo que implica que $0.5 = \frac{\gamma\theta}{\lambda} < 1$, variamos a_∞ , y representamos el valor N_+ .

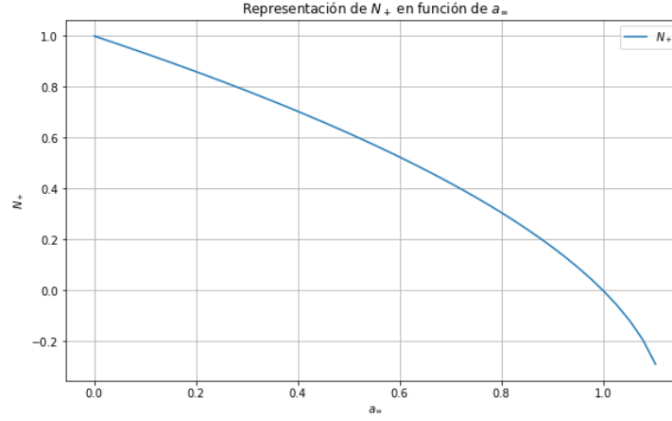


Figura 4.8.1: gráfica de evolución de N_+ en función de a_∞

Así, para a_∞ , obtenemos una solución estacionaria $N_+ = 1$ y, para $a_\infty = 1$, obtenemos $N_+ = 0$. Pero cuando $a_\infty > 1$, no tenemos tumor.

Igualmente, si tomamos $\gamma = 2$, tenemos ahora que $2 = \frac{\gamma\theta}{\lambda} > 1$, y representamos el valor de N_+ (azul) y N_- (rojo) cuando varía a_∞ .

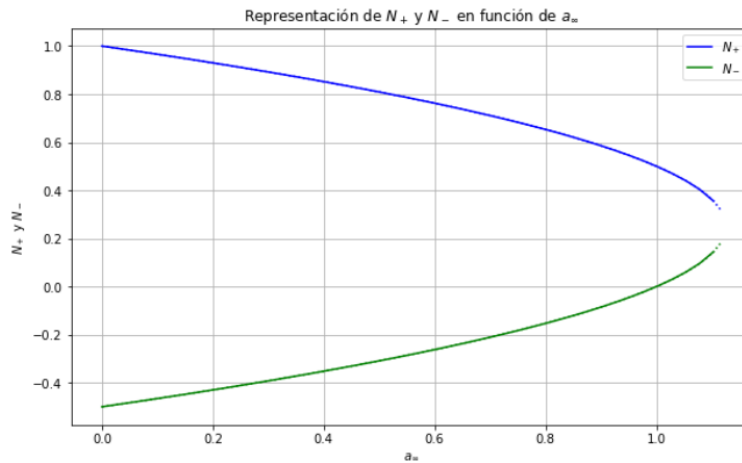


Figura 4.8.2: Representación de N_+ y N_- en función de a_∞

Así, para $0 \leq a_\infty < 1$, solo obtenemos una única solución estacionaria N_+ y, para

$1 < a_\infty < a_\infty^{max} = 1,125$, obtenemos dos soluciones estacionarias N_+ y N_- . Pero cuando $a_\infty > 1,125$, no tenemos tumor.

Estabilidad:

Sea la matriz jacobiana

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial N} & \frac{\partial f}{\partial A} \\ \frac{\partial g}{\partial N} & \frac{\partial g}{\partial A} \end{pmatrix}.$$

Los autovalores de J son: $\det(A - \lambda I) = 0$, que resulta:

$$\lambda^2 - \left(\frac{\partial f}{\partial N} + \frac{\partial g}{\partial A} \right) \lambda + \frac{\partial f}{\partial N} \frac{\partial g}{\partial A} - \frac{\partial f}{\partial A} \frac{\partial g}{\partial N} = 0.$$

Si suponemos que $\rho_1 < \rho_2 < 0$ son autovalores de J, entonces $(\lambda - \rho_1)(\lambda - \rho_2) = 0$;

En particular,

$$\lambda^2 - (\rho_1 + \rho_2) \lambda + \rho_1 \rho_2 = 0. \quad \text{Con } \rho_1, \rho_2 < 0$$

Por tanto,

$$a = \frac{\partial f}{\partial N} + \frac{\partial g}{\partial A} = \rho_1 + \rho_2 < 0,$$

$$b = \frac{\partial f}{\partial N} \frac{\partial g}{\partial A} - \frac{\partial f}{\partial A} \frac{\partial g}{\partial N} = \rho_1 \rho_2 > 0.$$

Como conclusión, se tiene que el sistema es estable si

$$a < 0 < b$$

El caso complejo $\rho + \omega i$, se deduce de igual modo.

Caso particular

Sea $\gamma = 2$. Entonces:

Caso 1: $N_\infty = 0$ y $A_\infty = a_\infty$. Veamos su estabilidad. Para ello, nos fijamos en si

$$1 - a_{\infty} = k - \frac{\mu a_{\infty}}{\lambda} < 0 \quad \text{y} \quad -1 = -\lambda < 0$$

Por tanto, será estable si $a_{\infty} > 1$ e inestable si $a_{\infty} < 1$. No cambia con respecto al caso $\gamma = \frac{1}{2}$.

Caso 2: Tenemos: $N_{\infty}^2 - \frac{1}{2}N_{\infty} + \frac{1}{2}(a_{\infty} - 1) = 0$ y $A_{\infty} = 1 - N_{\infty}$. En particular,

$$N_{\infty} = \frac{1 \pm \sqrt{9 - 8a_{\infty}}}{4},$$

donde $\Delta = 9 - 8a_{\infty}$.

Si $\Delta < 0 \rightarrow a_{\infty} > \frac{9}{8} = a_{\infty}^{max}$. Solo tenemos el caso 1.

Si $\Delta = 0$, obtenemos $N_{\infty} = \frac{1}{4}$ y $A_{\infty} = \frac{3}{4}$, ya que $2 = \frac{\gamma\theta}{\lambda} > 1$.

Si $\Delta > 0$ y como $2 = \frac{\gamma\theta}{\lambda} > 1$, obtenemos:

- Para $1 = \frac{\lambda k}{\mu} < a_{\infty} < a_{\infty}^{max} = \frac{9}{8}$, tenemos dos soluciones positivas:

$$N_{\infty}^{\pm} = \frac{1 \pm \sqrt{9 - 8a_{\infty}}}{4}, \quad \text{y} \quad A_{\infty}^{\mp} = 1 - N_{\infty}^{\pm} = \frac{3 \mp \sqrt{9 - 8a_{\infty}}}{4}$$

- Para $0 \leq a_{\infty} < \frac{\lambda k}{\mu} = 1$, tenemos una solución positiva:

$$N_{\infty}^{+} = \frac{1 + \sqrt{9 - 8a_{\infty}}}{4}, \quad \text{y} \quad A_{\infty}^{-} = 1 - N_{\infty}^{+} = \frac{3 - \sqrt{9 - 8a_{\infty}}}{4}$$

Para representar la estabilidad de estas soluciones:

- Para $1 = \frac{\lambda k}{\mu} < a_{\infty} < a_{\infty}^{max} = \frac{9}{8}$, tenemos dos soluciones positivas: N_{∞}^{\pm} , para las cuales se tiene que $a^{\pm} = -(4N_{\infty}^{\pm} + A_{\infty}^{\mp}) < 0$. En cambio, $b^{\pm} = -N_{\infty}^{\pm} + 4(N_{\infty}^{\pm})^2$. Si lo representamos gráficamente, vemos:

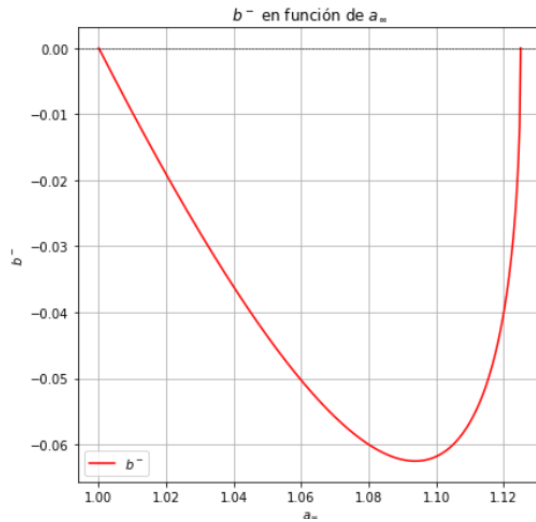
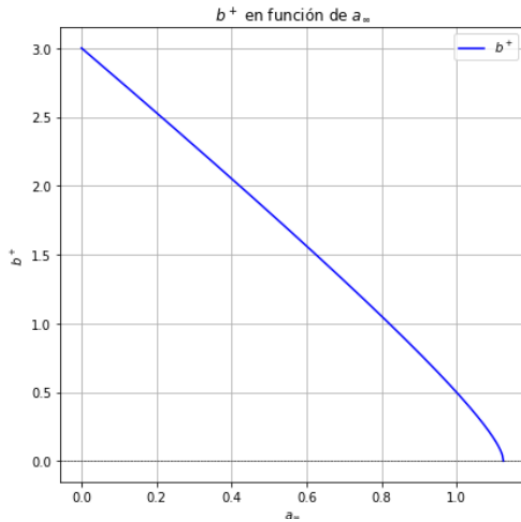


Figura 4.8.3: $b^+ = -N_\infty^+ + 4(N_\infty^+)^2 > 0$ en $\left(0, \frac{9}{8}\right)$ **Figura 4.8.4:** $b^- = -N_\infty^- + 4(N_\infty^-)^2 < 0$ en $\left(1, \frac{9}{8}\right)$

Luego, tenemos que N_∞^+ es estable y N_∞^- es inestable.

gráficamente:

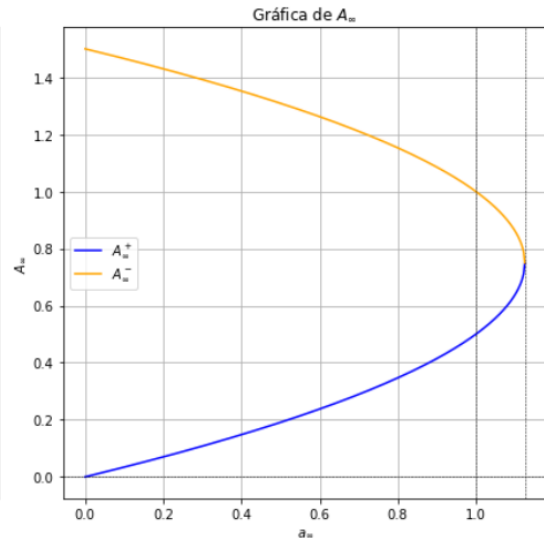
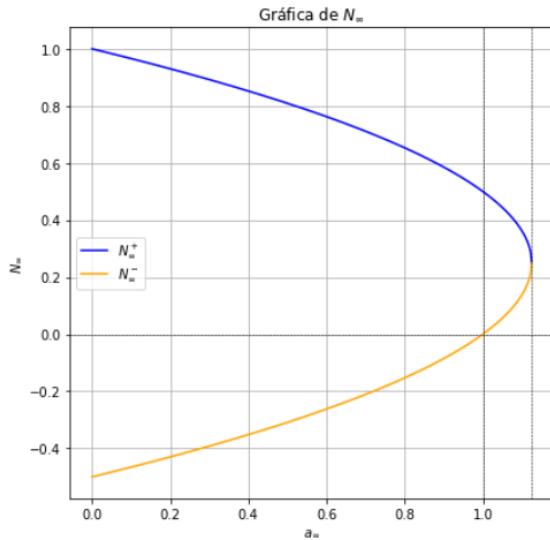


Figura 4.8.5: N_∞^+ (azul) atractiva y N_∞^- (naranja) repulsiva

Figura 4.8.6: A_∞^+ (azul) atractiva y A_∞^- (naranja) repulsiva

En definitiva, para poder comprender mejor la situación que estamos exponiendo, consideramos la evolución temporal de varios datos iniciales y ver qué relación tienen con las soluciones estacionarias para el caso particular $a_\infty = \frac{1}{2}$.

Recordamos que $\theta = \lambda = \mu = k = 1$ y $\gamma = \frac{1}{2}$. Luego, tenemos:

Caso 1: $(N_\infty, A_\infty) = \left(0, \frac{1}{2}\right)$ que es inestable.

Caso 2: $(N_{\infty}^+, A_{\infty}^-) = \left(\frac{-1+\sqrt{5}}{2}, \frac{3-\sqrt{5}}{2}\right)$ que es estable.

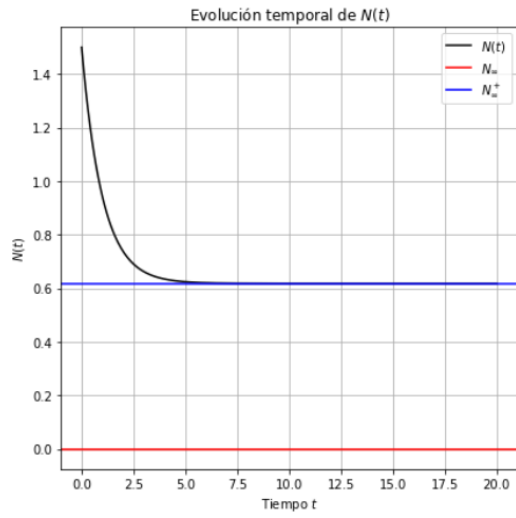


Figura 4.8.7: Evolución temporal de $N(t)$

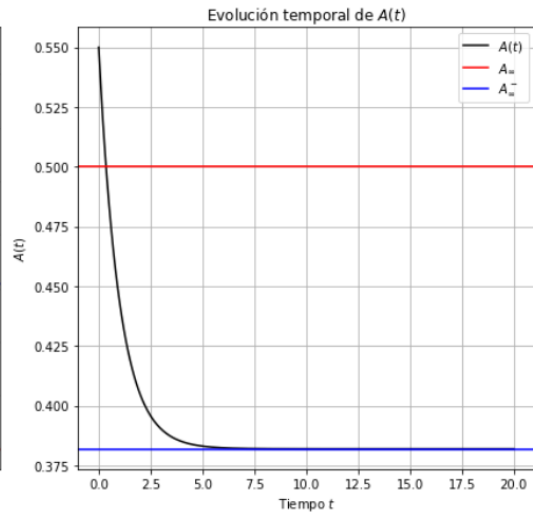


Figura 4.8.8: Evolución temporal de $A(t)$

5. Código e implementaciones

Referencia a definiciones: Homeostasis, Apoptosis, metástasis, técnica de screening o cribado, anamnesis, biopsia.

Definición 1.1. Homeostasis: *Es el proceso mediante el cual el cuerpo mantiene un equilibrio interno constante, regulando variables como la temperatura, el pH y la concentración de nutrientes y gases.*

Definición 1.2. Apoptosis: *Es un tipo de muerte celular programada, en la cual las células mueren de forma ordenada y controlada, sin causar daño al tejido circundante.*

Definición 1.3. Metástasis: *Es el proceso mediante el cual las células cancerosas se diseminan desde el sitio primario del tumor a otras partes del cuerpo, donde pueden formar nuevos tumores.*

Definición 1.4. Técnica de screening o cribado: *El "screening" o el "cribado" son procesos similares utilizados para detectar enfermedades en una etapa temprana en una población asintomática. Ambos implican la aplicación de pruebas de detección en individuos que no presentan síntomas evidentes de la enfermedad, con el objetivo de identificarla en sus etapas iniciales o preclínicas y permitir intervenciones tempranas para reducir la morbilidad y mortalidad asociada a la enfermedad.*

Definición 1.5. Anamnesis: *Proceso mediante el cual un profesional de la salud recoge información detallada sobre la historia clínica, síntomas y antecedentes médicos de un paciente, así como su historia personal y familiar, para orientar el diagnóstico y tratamiento.*

Definición 1.6. Biopsia: *Procedimiento médico en el que se extrae una muestra de tejido o células de una parte del cuerpo para su análisis bajo un microscopio, con el fin de diagnosticar enfermedades, evaluar la gravedad de una condición o guiar el tratamiento.*

Referencia código 1: Código general método de Euler.

Definir los valores iniciales

t0 = 0 # Tiempo inicial

y0 = 0 # Valor inicial de y

Definir la función para la ecuación diferencial

def f(t, y):

Aquí definimos tu ecuación diferencial

return # Insertamos la función aquí

Definir los valores necesarios para el método de Euler

t_fin = 10 # Tiempo final

h = 0.1 # Tamaño del paso

Inicializar las listas para almacenar los valores de tn y yn

tn_values = [t0]

yn_values = [y0]

Implementar el método de Euler

t_actual = t0

y_actual = y0

while t_actual < t_fin:

y_siguiete = y_actual + h * f(t_actual, y_actual)

t_actual += h

tn_values.append(t_actual)

yn_values.append(y_siguiete)

y_actual = y_siguiete


```

# Convertir las listas a matrices

tn_matrix = np.array(tn_values)

yn_matrix = np.array(yn_values)

# Graficar los resultados

plt.plot(tn_matrix, yn_matrix, label='Solución numérica')

plt.xlabel('Tiempo')

plt.ylabel('Variable y')

plt.title('Método de Euler para Ecuaciones Diferenciales')

plt.legend()

plt.grid(True)

plt.show()

```

Referencia código 2: Implementación método Runge-kutta de orden 4 de forma general.

```

# Importar librerías necesarias

import numpy as np

import matplotlib.pyplot as plt

# Definir los valores iniciales

t0 = 0 # Tiempo inicial

y0 = 0 # Valor inicial de y

# Definir la función para la ecuación diferencial

def f(t, y):

```

```

# Aquí definimos la ecuación diferencial

return # Insertamos la función aquí

# Definir los valores necesarios para el método de Runge-Kutta de cuarto orden

t_fin = 10 # Tiempo final

h = 0.1 # Tamaño del paso

# Inicializar las listas para almacenar los valores de tn y yn

tn_values = [t0]

yn_values = [y0]

# Implementar el método de Runge-Kutta de cuarto orden

t_actual = t0

y_actual = y0

while t_actual < t_fin:

    k1 = h * f(t_actual, y_actual)

    k2 = h * f(t_actual + h/2, y_actual + k1/2)

    k3 = h * f(t_actual + h/2, y_actual + k2/2)

    k4 = h * f(t_actual + h, y_actual + k3)

    y_siguiente = y_actual + (k1 + 2*k2 + 2*k3 + k4) / 6

    t_actual += h

    tn_values.append(t_actual)

    yn_values.append(y_siguiente)

    y_actual = y_siguiente

# Convertir las listas a matrices

tn_matrix = np.array(tn_values)

```

```
yn_matrix = np.array(yn_values)

# Graficar los resultados

plt.plot(tn_matrix, yn_matrix, label='Solución numérica')

plt.xlabel('Tiempo')

plt.ylabel('Variable y')

plt.title('Método de Runge-Kutta de Cuarto Orden para Ecuaciones Diferenciales')

plt.legend()

plt.grid(True)

plt.show()
```

Índice de figuras

- Figura 1.1: Proceso de carcinogénesis.
- Figura 1.2: Radiografía tórax de paciente con tumor primario de pulmón.
- Cuadro 1.3: Tipos de cáncer y sus características.
- Figura 2.1: Un esbozo de la función f en función de x , y el diagrama de fase para la ecuación $\dot{x} = f(x)$. En el diagrama de fase, los puntos estacionarios se representan como cruces y las flechas indican si la solución está aumentando o disminuyendo.
- Figura 2.2: Diagrama de fases de la figura 2.1.
- Figura 2.3: La línea gruesa consiste enteramente en puntos estacionarios, todos los cuales son estables, pero ninguno de los cuales es atractivo.
- Figura 2.4: El diagrama de fase de la Figura 2.2, pero con los puntos estacionarios etiquetados según su tipo de estabilidad, S para estable y U para inestable.
- Figura 2.5: La estabilidad o inestabilidad de un punto estacionario x^* se puede determinar a partir del valor de $f'(x^*)$ siempre que $f'(x^*) \neq 0$. Si $f'(x^*) < 0$, entonces el punto estacionario es estable, y si $f'(x^*) > 0$, entonces el punto estacionario es inestable.
- Figura 2.6. Posibilidades de estabilidad cuando $f(x^*) = 0$
- Figura 4.1: Interpretación del Crecimiento Tumoral: Ley Exponencial y sus Limitaciones. Tomemos $k = 0.1, N_0 = 0.05, N_0 = 0.1, N_0 = 0.15$.
- Figura 4.2: Interpretación del Crecimiento Tumoral: Ecuación de crecimiento logístico. Tomemos $k = 0.1, N_0 = 0.05, N_0 = 0.1, N_0 = 0.15$ y $\theta = 1.0$.
- Figura 4.3.1: Ecuación de crecimiento generalizado tomando como valor $\alpha = 0.3$ y $\alpha = 0.5$.
- Figura 4.4: Interpretación del Crecimiento Tumoral: Modelo de Gompertz. Tomemos $a = 0.1, N_0 = 0.05, N_0 = 0.1, N_0 = 0.2$ y $\theta = 1.0$.
- Figura 4.3.2: Ecuación de crecimiento generalizado tomando como valor $\alpha = 0.2$.
- Figura 4.5.1: Comparativa de modelos. Parámetros usados, $k = 0.1, \theta = 0.2, N_0 = 0.1, \alpha = 0.5, o \alpha = 2.0$.
- Figura 4.5.2: Comparativa de modelos. Parámetros usados, $k = 0.1, \theta = 0.2, N_0 = 0.1, \alpha = 0.5, o \alpha = 2.0$.

- Figura 4.7.1: Soluciones estacionarias de U_+ y U_- en función de R .
- Figura 4.7.2: Evolución de $U(t)$ y $N(t)$ en función del tiempo.
- Figura 4.8.1: Gráfica de evolución de N_+ en función de a_∞ .
- Figura 4.8.2: Representación de N_+ y N_- en función de a_∞ .
- Figura 4.8.3: $b^+ = -N_\infty^+ + 4(N_\infty^+)^2 > 0$ en $(0, \frac{9}{8})$.
- Figura 4.8.4: $b^- = -N_\infty^- + 4(N_\infty^-)^2 < 0$ en $(1, \frac{9}{8})$.
- Figura 4.8.5: N_∞^+ (azul) atractiva y N_∞^+ (naranja) repulsiva.
- Figura 4.8.6: A_∞^+ (azul) atractiva y A_∞^+ (naranja) repulsiva.
- Figura 4.8.7: Evolución temporal de $N(t)$.
- Figura 4.8.8: Evolución temporal de $A(t)$.

Bibliografía

- [1]. Robinson, James Cooper. An Introduction to Ordinary Differential Equations. Cambridge University Press.
- [2]. Byrne, Helen M. "Modelling Avascular Tumour Growth." Centre for Mathematical Medicine, School of Mathematical Sciences, University of Nottingham (U.K.).
- [3]. Murphy, Hope, Jaafari, Hana, and Dobrovolny, Hana M. "Differences in Predictions of ODE Models of Tumor Growth: A Cautionary Example."
- [4]. Marušić, Miljenko. "Mathematical Models of Tumor Growth."
- [5]. Saravi, S., and Saravi, M. "A Short Survey in Application of Ordinary Differential Equations on Cancer Research."
- [6]. Oter Perrote, Elisabet. "Some Simple Mathematical Models of Tumor Growth." Director: Alex Haro Provincial.
- [7]. Sachs, R. K. "Simple ODE Models of Tumor Growth and Anti-Angiogenic or Radiation Treatment." Department of Mathematics, University of California.
- [8]. García Banquetero, Ricardo. "Modelos matemáticos para el crecimiento de tumores." Dirigido por Angel María Martín del Rey.
- [9]. "Teorema de existencia y unicidad."
https://www.mate.unlp.edu.ar/practicas/51_5_0505202117553.pdf.
- [10]. "Ecuaciones diferenciales ordinarias."
https://www.ugr.es/~jagalvez/pdfs/M1_T4.pdf.
- [11]. "Problemas de valor inicial"
<https://ecuaciondiferencialejerciciosresueltos.com/teorema-de-existencia-y-unicidad/>
- [12]. Sistemas de ecuaciones diferenciales lineales:
https://www2.camino.upm.es/Departamentos/matematicas/fdistancia/pie/Analisis%20matematico/Temas/C11_Sistemas.pdf.
- [13]. Gutiérrez Santacreu, Juan Vicente. Modelado y Simulación Numérica. Grado de Ingeniería Informática-Ingeniería del Software, 2º Curso. Departamento de Matemática Aplicada I.