



Centro de Investigación en Matemáticas, A.C.

CIMAT

Análisis del Crecimiento de un Tumor bajo Tratamiento de Quimioterapia e Inmunoterapia

T E S I S

Que para obtener el grado de
Maestro en Ciencias
Con orientación en
Matemáticas Aplicadas

P r e s e n t a
Eduardo Martínez Ramírez

Director de Tesis:
Dr. José Ignacio Barradas Bribiesca

Guanajuato, Gto.

Junio 10 de 2016



Centro de Investigación en Matemáticas, A.C.

CIMAT

Análisis del Crecimiento de un Tumor bajo Tratamiento de Quimioterapia e Inmunoterapia

T E S I S

Que para obtener el grado de

Maestro en Ciencias

Con orientación en

Matemáticas Aplicadas

Presenta

Eduardo Martínez Ramírez

Comité de evaluación:

Dr. Marcos Aurelio Capistrán Ocampo

(Presidente)

Dra. Lili Guadarrama Bustos

(Secretario)

Dr. José Ignacio Barradas Bribiesca

(Director de tesis)

Guanajuato, Gto.

Junio 10 de 2016

Análisis del Crecimiento de un Tumor bajo Tratamiento de Quimioterapia e Inmunoterapia

10 de Junio de 2016

Índice general

1. Introducción, conceptos biológicos, descripción y análisis dimensional de las ecuaciones diferenciales	5
1.1. Introducción	5
1.2. Conceptos biológicos	6
1.3. Clasificación de los tumores	7
1.3.1. Por su comportamiento	7
1.3.2. Por el tipo de células	7
1.4. Cirugía	8
1.5. Radioterapia	8
1.6. Quimioterapia	8
1.7. Inmunoterapia	9
1.7.1. Clasificación de los Leucocitos	10
1.8. Teoría cualitativa de las ecuaciones diferenciales no lineales	10
1.8.1. Puntos de equilibrio	12
1.9. Definición de las variables de estado o funciones en el modelo	12
1.10. Descripción de cada una de las ecuaciones	13
1.10.1. Comportamiento de la cantidad de las células del tumor T	13
1.10.2. Comportamiento de la cantidad de las células asesinas NK	18
1.10.3. Comportamiento de la cantidad de las células $CD8^+T$ o linfocitos T	20
1.10.4. Comportamiento de la cantidad de los Leucocitos en la sangre	24
1.10.5. Comportamiento de la concentración del medicamento en la sangre	25
1.10.6. Comportamiento de la concentración de inmunoterapia en la sangre	26
1.11. Análisis dimensional	26
2. Análisis cualitativo, diagramas de bifurcación y conclusiones	31
2.1. Introducción	31
2.2. Descripción, fuente y valor de los parámetros	31
2.3. Puntos de equilibrio	34
2.4. Ecuación de curva $L_{E2}(T)$ en el plano $T - L$, de la superficie $F(T, L) = 0$	36
2.5. Ecuación de curva $L_{E1}(T)$ en el plano $T - L$, de la superficie $M(T, L) = 0$	37
2.6. Condiciones analíticas en los parámetros	38
2.6.1. Análisis de la función $\alpha(T)$	38
2.6.2. Casos a considerar para garantizar que $\alpha(T) > 0$	40
2.6.3. Conclusión	46
2.7. Dominio e intervalo de definición de la función $L_{E2}(T)$	46
2.7.1. Intervalo de definición de la función $L_{E2}(T)$	47
2.7.2. Ceros de la función $L_{E2}(T)$	47
2.8. Dominio e intervalo de definición de la función $L_{E1}(T)$	48
2.8.1. Análisis de las funciones $G_i(T)$, para $i=1,2$	48
2.8.2. Intervalo de definición de la función $L_{E1}(T)$	50

2.8.3.	Ceros de la función $L_{E_1}(T)$	50
2.9.	Comportamiento de la gráfica de $L_{E_1}(T)$ y $L_{E_2}(T)$ en el plano $T-L$	51
2.9.1.	Derivada de la función $L_{E_2}(T)$ en el origen	51
2.9.2.	Derivada de la función $L_{E_1}(T)$ en el origen	51
2.10.	Comparación de la derivada de las funciones $L_{E_1}(T)$ y $L_{E_2}(T)$	53
2.10.1.	Resumen	54
2.10.2.	Concavidad de las gráficas de las funciones $L_{E_1}(T)$ y $L_{E_2}(T)$	55
2.11.	Cantidad y tipo de intersecciones que se presentan las gráficas de la funciones $L_{E_1}(T)$ y $L_{E_2}(T)$	56
2.12.	Derivadas parciales de la función $L_{E_1}(s, d)$	58
2.12.1.	Primera y segunda derivada parcial de la función $L_{E_1}(s, d)$ con respecto al parámetro s	58
2.12.2.	Primera y segunda derivada parcial de la función $L_{E_1}(s, d)$ con respecto al parámetro d	59
2.12.3.	Existencia y número de intersecciones entre las gráficas de las funciones $L_{E_1}(T)$ y $L_{E_2}(T)$	60
2.12.4.	Condición en los parámetros s y d para que se presente una intersección doble en el origen	62
2.13.	Análisis cualitativo de los puntos de equilibrio	63
2.13.1.	Definición de la matriz Jacobiana	63
2.13.2.	Valor de la matriz Jacobiana en el punto trivial	64
2.13.3.	Estabilidad del punto de equilibrio trivial o punto libre de enfermedad	65
2.14.	Diagramas de bifurcación del sistema de ecuaciones diferenciales	65
2.14.1.	Diagrama de bifurcación del parámetro s contra T	66
2.14.2.	Diagrama de bifurcación del parámetro d contra T	68
2.14.3.	Curva solución del sistema de EDO's y curvas de T, N y L contra t , para el diagrama de bifurcación de $s-T$	70
2.14.4.	Curva solución del sistema de EDO's y curvas de T, N y L contra t , para el diagrama de bifurcación $d - T$	76
2.15.	Conclusiones generales del Modelo	82
2.15.1.	Conclusiones respecto del parámetro s	82
2.15.2.	Conclusiones respecto del parámetro d	83

Capítulo 1

Introducción, conceptos biológicos, descripción y análisis dimensional de las ecuaciones diferenciales

1.1. Introducción

El objetivo principal de esta tesis es describir el comportamiento del crecimiento de un tumor maligno, mediante un modelo matemático. El crecimiento del tumor estará afectado por una combinación de tratamientos de quimioterapia e inmunoterapia. El modelo consta de seis ecuaciones diferenciales ordinarias, se analizarán las condiciones para la existencia de uno o más puntos de equilibrio y algún tipo de bifurcación.

En esta presentación, se estudiará la dinámica del sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias propuesto por (*L.G. de Pillis, W. Gu and A.E. Radunskaya*); determinando los puntos de equilibrio y las propiedades de su estabilidad, y realizando un análisis de bifurcación e interpretación de los resultados.

A continuación se presenta el contenido de este trabajo; el primer capítulo comprende algunas definiciones de biología, anatomía y fisiología humana. También se comentará, cómo los sistemas de ecuaciones diferenciales se han implementado para estudiar los fenómenos físicos, químicos y biológicos. En particular, en la rama de la biología han tenido mucha aplicación en el estudio de la dinámica de poblaciones; específicamente sobre el estudio del crecimiento de tumores.

Se presentan los conceptos y definiciones necesarios y suficientes para la comprensión, análisis y la solución cualitativa de los sistemas de ecuaciones diferenciales no lineales. Así como una breve descripción del fenómeno biológico que expresa cada término en cada una de las ecuaciones diferenciales y la forma en que esté afecta a la población de las células correspondientes. En el segundo capítulo, se analiza el sistema de ecuaciones diferenciales que modelan el fenómeno en ausencia de cualquier tratamiento, determinando las condiciones para la existencia de los puntos de equilibrio y su clasificación, determinar los parámetros que modifican de forma considerada tanto el comportamiento de las curvas como el número de las soluciones no triviales, el análisis del comportamiento de las soluciones cuando los parámetros relevantes toman diferentes valores dentro de su intervalo de definición. Por último, se presenta un resumen de los resultados obtenidos.

A continuación, se presenta una serie de definiciones de términos biológicos relacionados con el cáncer y con el sistema inmune.

1.2. Conceptos biológicos

El cáncer, es un término utilizado por la ciencia médica para designar al tipo de enfermedad que se caracteriza porque las células que lo provocan presentan algunas diferencias respecto de las células normales. Las dos características más relevantes que presentan las células del cáncer son las siguientes.

- 1) han perdido el control de su división y
- 2) han incrementado su vida media

El cáncer ocupa el primer lugar de muertes en la especie humana a nivel mundial. El cáncer, es una enfermedad originada por el desencadenamiento de una serie de factores tales como: el estrés, la alimentación, el medio ambiente, la forma de vida, etc.

En estudios recientes se ha observado que la mayor causa que ocasiona el origen del cáncer se debe a que un grupo muy pequeño de los aproximadamente 30 000 genes de que consta el ADN, no reaccionan ante cierto tipo de cánceres o simplemente dejan de realizar sus funciones. Cuando estos factores se presentan en este grupo de genes, ocurre una alteración en la información genética de la célula dando como resultado la aparición de la enfermedad, que se manifiesta por el incremento de volumen en el órgano o tejido y por la sensación de dolor en el paciente.

El cuerpo humano consta de miles de millones de células sanas de diferentes tipos y tamaños. Cada conjunto constituye los diferentes órganos y tejidos de que consta el cuerpo humano. Cada órgano y tejido realiza funciones muy específicas haciendo que el cuerpo funcione de manera perfecta. Las células normales (sanas) de los tejidos y órganos son seres vivos, tiene las propiedades de nacer, crecer y reproducir, pero al final también mueren por causas naturales o por factores externos (accidentes, fármacos, bacterias o virus patógenos).

El proceso de reproducción de cualquier célula sana se realiza siempre y cuando tanto las condiciones de medio ambiente como la existencia de nutrientes sean óptimas. Si tales condiciones no son adecuadas, el proceso de división celular o mitosis se detiene o simplemente no se realiza. Por el contrario, las células del tumor continúan con el proceso de la división celular aun y cuando las condiciones del medio ambiente y la cantidad de nutrientes no sean óptimas. Por lo tanto, la cantidad de células crece rápido. A esto último se le conoce como *tumor*.

El proceso de la mitosis en una célula normal es reemplazar las células que mueren ya sea por causas naturales o por agentes externos.

1.3. Clasificación de los tumores

1.3.1. Por su comportamiento

Los tumores según su comportamiento se clasifican en: benignos y malignos

Benignos. Este tipo de tumores son de crecimiento lento, no crean metástasis, en contadas ocasiones provocan la muerte del paciente y rara vez vuelven a renacer después de ser extirpados

Malignos. Por el contrario, este tipo de tumores generalmente son de rápido crecimiento, crean metástasis, renacen tras ser extirpados. Si el paciente no es tratado a tiempo y adecuadamente, en la mayoría de los casos le ocasionan la muerte en periodos de tiempo variable, dependiendo de la localización y agresividad del tumor.

1.3.2. Por el tipo de células

Los tumores se clasifican por el tipo de células que lo constituyen, en:

Homogéneos. Este tipo de tumor está constituido por un solo tipo de células. Por la forma como está constituido, en muchas ocasiones son fácilmente controlados y en muy raras ocasiones hasta ser erradicados por completo, claro está, si el tratamiento es oportuno y además adecuado.

Heterogéneos. Por el contrario, a diferencia de los anteriores, este tipo de tumor está formado por diferentes tipos de células. Rara vez su crecimiento es controlado aunque el tratamiento sea lo más oportuno y el más efectivo. Por lo tanto, este tipo de tumor conduce al paciente a una muerte rápida.

Desafortunadamente, en la mayoría de los casos que se presenta cáncer en los pacientes, los tumores detectados son del tipo maligno, pero afortunadamente son del tipo homogéneo, esta información fue recabada personalmente en centros del sector salud y con personal especializado en oncología.

nota: de aquí en adelante utilizaremos el término tumor para referirnos a un tumor del tipo homogéneo y maligno.

En la actualidad existen varios tipos de tratamientos para controlar o erradicar los tumores ocasionados por el cáncer y por supuesto a diferente costo. A continuación se describen los tratamientos más comúnmente utilizados por la ciencia médica: *cirugía, radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia.*

La decisión de aplicar uno u otro tipo de tratamiento depende, de un gran número de diferentes factores, que incluyen, más no se limitan, a el tipo de cáncer, el estado de salud del paciente, la etapa del cáncer y la localización del tumor.

1.4. Cirugía

Es un tratamiento relativamente rápido. Consiste en retirar físicamente el tumor, es decir la masa de tejido afectado. Por lo general, cuando el tipo de cáncer es muy agresivo, este tipo de tratamiento es contraproducente. Porque si el tumor no es retirado completamente, la más mínima cantidad de células del tumor que pudiese haber quedado después de llevar a cabo la cirugía, es suficiente para ocasionar una diseminación hacia otros órganos y tejidos localizados cerca del tumor. La diseminación se da a través del torrente sanguíneo o del sistema linfático.

Al proceso de diseminación de las células se conoce como metástasis o invasión de cáncer. El resultado de la metástasis es la aparición de más tumores. Generalmente el tratamiento por cirugía siempre va seguido de un tratamiento por radioterapia o por uno de quimioterapia.

1.5. Radioterapia

Este tipo de tratamiento consiste en la aplicación de radiación electromagnética de alta frecuencia sobre el tumor, por ejemplo rayos-X. La finalidad de este tipo de tratamiento es matar las células mediante calor o al menos evitar que sigan duplicándose. Este tipo de tratamiento al igual que la cirugía presenta una desventaja. Si la cantidad de radiación es demasiada o el número de aplicaciones es grande, afecta células de tejido sano localizadas cerca del área radiada, en la mayoría de las veces cuando esto sucede el daño es irreversible. El tratamiento por radioterapia puede aplicarse solo o en combinación con un tratamiento por cirugía o por quimioterapia

1.6. Quimioterapia

El tratamiento a base de quimioterapia consiste en la aplicación de fármacos. La aplicación es de forma global y por vía intravenosa. Pero ya existen avances sobre estudios acerca de la forma de aplicar este tipo de tratamiento y que muy pronto su aplicación sea local, es decir, el medicamento ya no tendrá que recorrer todo el cuerpo a través del sistema circulatorio, sino que será depositado directamente en la zona donde se localiza el tumor, con esto se evitará dañar órganos vitales y al sistema circulatorio en particular al sistema inmune.

El principal objetivo de la quimioterapia es matar a las células del tumor o interrumpir su crecimiento. Este tipo de tratamiento al igual que los dos anteriores presenta desventajas. Por su forma de aplicación, que a su paso por los vasos sanguíneos destruye todo tipo de células.

Daña al tejido sanguíneo y por lo tanto al sistema inmune. Si el número de aplicaciones es grande con periodos de aplicación cortos, y si el sistema inmune del paciente está decaído, puede lo mismo que la radioterapia ocasionar daños irreversibles en el paciente. Este tipo de tratamiento puede aplicarse solo, o en combinación con un tratamiento por cirugía o por radioterapia.

1.7. Inmunoterapia

El tratamiento a base de inmunoterapia consiste en estimular el sistema inmune y conseguir que éste alcance los niveles normales de glóbulos blancos. La estimulación se lleva a cabo por tratamiento externo y consiste en la inyección de células inmunes o anticuerpos que pueden reconocer y destruir a las células del cáncer. Las células inmunes y los anticuerpos se pueden obtener *in vitro*.

Existen tres formas de aplicar la inmunoterapia: modificadores de respuesta inmune, anticuerpos monoclonales y vacunas.

Los modificadores de respuesta inmune son sustancias cuya función principal es estimular la respuesta del sistema inmune, tales como la interluqueína IL-2, el interferón, factores de necrosis tumoral (TNF por sus siglas en inglés), factores estimuladores de colonias o de crecimiento medular (CSF por sus siglas en inglés) y factores de crecimiento tales como las células-B. [1]

Los anticuerpos monoclonales son proteínas que ayudan al cuerpo a combatir las infecciones y son producidas en laboratorio. Una función de las proteínas es dirigirse hacia y atacar a las células del tumor y otra es transferir toxinas directamente a las células del tumor.

Por último, la mayoría de las vacunas aún son altamente experimentales y por lo general son usadas terapéuticamente. Las vacunas, son obtenidas a partir de células del tumor del paciente. Posteriormente son inyectadas en el paciente por uno o una combinación de los tres tipos de tratamientos utilizados en la aplicación de la inmunoterapia. Lo ideal es que las vacunas destruyan toda célula residual del tumor.

El sistema inmune de cualquier ser humano es innato; está presente en el organismo desde su gestación hasta su muerte, inicia sus funciones durante los primeros meses de vida a medida que recibe las dosis de las diferentes vacunas y está constituido por los leucocitos (glóbulos blancos).

Los leucocitos, los eritrocitos (glóbulos rojos) y las plaquetas forman el tejido sanguíneo del sistema circulatorio.

La función principal de cada componente del tejido sanguíneo es:

Los eritrocitos. Transportan oxígeno y nutrientes

Las plaquetas. Evitan la pérdida del tejido sanguíneo autodestruyéndose formando un tapón

Los leucocitos. Protegen al organismos de agentes patógenos. En el modelo es el cáncer.

La mayoría de los leucocitos circulan por todo el organismo a través de los vasos sanguíneos.

Otros son producidos por el sistema inmune si la infección es agresiva e incluso algunos pueden salir fuera de los vasos sanguíneos para llegar a los tejidos internos infectados a través del mecanismo llamado *diapédesis*.

Todo el interés estará centrado en los leucocitos; éstos constituyen el sistema inmune. El sistema inmune es el responsable de proteger al organismo, de agentes extraños y de que éste funcione perfectamente.

1.7.1. Clasificación de los Leucocitos

Los leucocitos se clasifican en dos grupos: granulocitos y agranulocitos.

Granulocitos

Son células poliformonucleares y cuyo citoplasma presenta gránulos. Este tipo de células a su vez se clasifica en tres tipos: neutrófilos, basófilos y eosinófilos:

Los neutrófilos. Son los leucocitos de mayor abundancia, tienen un período de vida corto (pocos días, inclusive pueden ser horas), su función principal es la de fagocitar hongos y bacterias.

Los basófilos. Existen en menor cantidad que los neutrófilos. Tienen un periodo de vida corto, de entre 3-4 días. Son responsables del inicio y participación de la respuesta inmune a través de la liberación de *histamina y serotonina* en bajas concentraciones.

Los eosinófilos. Este tipo de leucocitos son responsables de la muerte de los microorganismos patógenos. Tiene un periodo de vida corto, de entre 3-4 días.

Agranulocitos

Son células mononucleares, cuyo citoplasma no presenta gránulos, existen dos tipos de agranulocitos: monócitos y linfocitos:

Los monócitos. Son los leucocitos de mayor tamaño, después de atravesar las paredes de los capilares y penetrar en el tejido conjuntivo, se convierten en macrófagos.

Los linfocitos. Son los leucocitos de menor tamaño, responsables de la respuesta inmune específica o adquirida; existen tres tipos de linfocitos B, T y NK.

1.8. Teoría cualitativa de las ecuaciones diferenciales no lineales

Ahora se dará una breve explicación sobre la teoría de las ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales [7]. De hecho, no existe teoría alguna que proporcione la solución explícita para este tipo de ecuaciones diferenciales, como la que existe para las ecuaciones diferenciales lineales.

Para el análisis y comprensión de la solución de las ecuaciones diferenciales no lineales, se ha desarrollado la teoría cualitativa. Esta teoría, se apoya en aspectos geométricos y en la teoría de las ecuaciones diferenciales lineales. El principio de esta teoría consiste en determinar algunas propiedades cualitativas de la ecuación diferencial sin tener que resolverla. Las propiedades en las que se basa la teoría son: el comportamiento de su primera y segunda derivada, las soluciones de equilibrio, etc.

La forma general de un sistema de ecuaciones diferenciales no lineales es:

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(t, \mathbf{x}), \quad t \in \mathbb{R}, \quad \mathbf{x} \in \mathbb{R}^n \quad (1.1)$$

con la condición inicial

$$\mathbf{x}(t_0) = \mathbf{x}^0$$

Donde:

$$\mathbf{x} = \begin{pmatrix} x_1(t) \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ x_n(t) \end{pmatrix}$$

y

$$\mathbf{f}(t, \mathbf{x}) = \begin{pmatrix} f_1(t, x_1, \dots, x_n) \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ f_n(t, x_1, \dots, x_n) \end{pmatrix}. \quad (1.2)$$

La expresión dada por la ecuación (1.2) es una función no lineal en las variables $x_1(t), \dots, x_n(t)$.

De cada una de estas funciones $x_i(t)$, $i = 1, \dots, n$ que dependen del tiempo, es necesario conocer sus propiedades cualitativas, para poder contestar las preguntas siguientes:

- 1.— ¿Existen valores constantes o de equilibrio para los que $\mathbf{x}(t) = \mathbf{x}^0$ es solución de la ecuación (1.1)?
- 2.— Supongase que $\phi(t)$ y $\varphi(t)$ son dos soluciones de (1.1) y además que $\varphi(0)$ se encuentra muy próxima de $\phi(0)$, ¿Permanecerán ambas soluciones $\phi(t)$ y $\varphi(t)$ muy próximas o se alejarán cuando t crece sin límite?, en el estudio de la teoría cualitativa ha este comportamiento se conoce como estabilidad de las soluciones.
- 3.— ¿Qué pasa con las soluciones $\mathbf{x}(t)$ de la ecuación (1.1) cuando t crece sin límite?, por último ¿Dichas soluciones se aproximan a las soluciones de equilibrio o al menos a una solución periódica?

1.8.1. Puntos de equilibrio

Si, $\mathbf{x}(t) = \mathbf{x}^0$ satisface la ecuación (1.1) para todo tiempo t , con $\mathbf{x}^0 = \text{constante}$, entonces, todas las derivadas son cero, luego, el sistema no se puede mover de \mathbf{x}^0 . Estas soluciones constantes son llamadas soluciones de equilibrio. Todos los puntos que cumplen con esta condición son llamados puntos críticos o singulares del sistema de ecuaciones diferenciales.

Por ejemplo para $n = 2$, el sistema resulta ser $\mathbf{f}(x_1(t), x_2(t))$ y los puntos de equilibrio a este sistema corresponden a las intersecciones de las curvas dadas por $f_1(x_1(t), x_2(t)) = 0$ y $f_2(x_1(t), x_2(t)) = 0$.

Después de haber proporcionado una breve teoría sobre los sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales y de la forma de su comportamiento en las soluciones, a continuación se proporciona la teoría en la que se sustenta el modelo.

1.9. Definición de las variables de estado o funciones en el modelo

A continuación se define cada una de las variables o funciones de estado que intervienen en el planteamiento del sistema de ecuaciones diferenciales. Las funciones estarán representadas mediante letras mayúsculas. Todos los parámetros son considerados positivos y serán denotados por letras minúsculas:

$T(t)$ - Población de células del tumor.

$N(t)$ - Población de células asesinas NK (por sus siglas en Inglés).

$L(t)$ - Población de Linfocitos T o células citotóxicas $CD8^+T$.

$C(t)$ - Población de Leucocitos o Glóbulos Blancos en el torrente sanguíneo.

$M(t)$ - Concentración de Quimioterapia en la sangre.

$I(t)$ - Concentración de Inmunoterapia en la sangre.

t - Variable que denota el tiempo.

1.10. Descripción de cada una de las ecuaciones

El número de hipótesis que se tomará en consideración para el desarrollo del modelo serán las necesarias, de manera que el modelo sea lo más simple posible, pero que continúe describiendo de manera razonable el crecimiento de la cantidad de las células del tumor, de las células asesinas NK , de los linfocito T o células $CD8^+T$ y de los leucocitos o glóbulos blancos.

El modelo incluye dos ecuaciones diferenciales que describen las concentraciones en la sangre de la quimioterapia e inmunoterapia. Los términos del lado derecho de cada una de las ecuaciones diferenciales describen algún tipo de fenómeno que afecta el incremento en la cantidad de células o afecta las concentraciones de la quimioterapia e inmunoterapia.

La descripción de cada uno de los fenómenos dentro de una ecuación diferencial se dará de forma individual, es decir, sin considerar el efecto que pudiese causar el resto de ellos sobre el crecimiento en la cantidad de las células.

1.10.1. Comportamiento de la cantidad de las células del tumor T

Se comenzará por describir el crecimiento de la cantidad de las células del tumor $T(t)$.

El crecimiento de la cantidad de este tipo de células es afectado por la intervención de cuatro términos, que corresponden a igual número de fenómenos. El crecimiento será modelado por una ecuación diferencial de la forma siguiente

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - cNT - DT - K_T(1 - e^{-M})T \quad (1.3)$$

con

$$D(T, L) = \begin{cases} \frac{d(L/T)^l}{s + (L/T)^l}, & \text{si } (T, L) \neq (0, 0) \\ 0, & \text{si } (T, L) = (0, 0) \end{cases} \quad (i)$$

La cantidad de células del tumor presenta un crecimiento logístico. El crecimiento de la cantidad de las células del tumor es modelado por un término de la forma $aT(1 - bT)$. Este término incluye la reproducción y la muerte de las células del tumor. Además, se considera que tanto la reproducción como la muerte de las células del tumor es proporcional a la cantidad presente de cada una de ellas.

Este tipo de crecimiento logístico presenta las características siguientes:

i) a pequeñas cantidades de células del tumor, éste crece casi de forma exponencial con una tasa a , es decir, su gráfica es convexa y su tasa de crecimiento es creciente. La tasa de crecimiento deja de incrementarse cuando la cantidad de las células del tumor alcanza el valor de $T = 1/2b$. Inmediatamente después de sobrepasar el valor de $T = 1/2b$ la gráfica de la función que describe el crecimiento del tumor es cóncava. Por lo tanto, la tasa de crecimiento del tumor comienza a decrece. La tasa de crecimiento de las células del tumor tiende a cero conforme transcurre el tiempo.

ii) a medida que transcurre el tiempo, la cantidad de células del tumor se aproxima a su valor de saturación o máxima capacidad, dado por $T = 1/b$. Es decir, la cantidad de células del tumor no puede crecer ilimitadamente. La cantidad de células del tumor tiende hacia el valor de saturación, cuando los recursos disponibles (espacio, nutrientes y oxígeno) ya no son suficientes para sostener una cantidad grande.

La forma que presenta el crecimiento logístico de las células del tumor, es mostrado en la figura 1.1

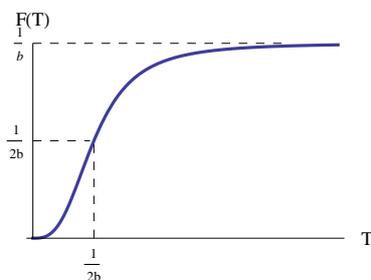


Figura 1.1: crecimiento logístico del tumor

La cantidad de células del tumor decrece por la presencia de las células NK . La función específica de las células NK es matar a las células del tumor.

El decrecimiento en la cantidad de las células del tumor es modelado por el término cNT .

La forma como las células NK matan a las células del tumor esta dado, por el número de encuentros individuales que se presentan entre ambas poblaciones. La probabilidad de que un encuentro sea efectivo y que la célula NK mate a la célula del tumor, depende del valor del parámetro c .

Las células $CD8^+T$ producidas por del sistema inmune matan a las células del tumor, ocasionando que la cantidad de células del tumor disminuya. La disminución en la cantidad de las células del tumor es grande y se debe a que las células $CD8^+T$ son más efectivas que las células NK para matar a las células del tumor. La forma como las células $CD8^+T$ matan a las células del tumor es muy diferente a la forma como lo hacen las células NK . Recordemos que las células $CD8^+T$ solo existen cuando hay presencia de tumor.

El decrecimiento en la cantidad de las células del tumor debido a la presencia de las células $CD8^+T$ es modelado por el término DT , con D , expresada por la ecuación (i), es decir:

$$D(T, L) = \frac{d(L/T)^l}{s + (L/T)^l}$$

La muerte de las células del tumor depende de la densidad relativa que existe entre la cantidad de las células $CD8^+T$ y la cantidad de células del tumor. La relación L/T en la ecuación (i) expresa la densidad relativa.

A continuación presentamos el comportamiento de la función dada por la ecuación (i). D expresa la tasa efectiva de las células $CD8^+T$ para matar a las células del tumor. El valor de la tasa efectiva depende del valor que tome la densidad relativa L/T respecto al parámetro s , y del valor del parámetro l .

Si $0 < l \leq 1$, todas las gráficas de la ecuación (i) siempre son cóncavas, para $L/T \geq 0$.

Por lo tanto, la gráfica de la función D presenta un crecimiento desacelerado. A medida que transcurre el tiempo, la densidad relativa L/T crece sin límite y la tasa de crecimiento de la función D tiende a cero, entonces la función D tiende al valor de d . Dependiendo del valor que tome la densidad relativa L/T respecto al parámetro s , la función D se comporta de tres formas diferentes.

- i) si el valor de L/T es más grande que s , entonces la función D se aproxima rápidamente al valor de d .
- ii) si el valor de $L/T = s$, entonces $D = d/2$.
- iii) si el valor de L/T es más pequeño que s , entonces la función D se aproxima lentamente al valor de d .

Desde el punto de vista biológico, podemos decir que las células $CD8^+T$ matan mayor cantidad de células del tumor al inicio del proceso que a medida que transcurre el tiempo.

Además, cuando el valor de la densidad relativa L/T es más grande que el valor del parámetro s , la cantidad de las células $CD8^+T$ se aproxima de manera rápida al valor de saturación dado por el parámetro d , que cuando el valor de la densidad relativa es más pequeño que el valor del parámetro s . El valor del parámetro d corresponde al valor de máximo decrecimiento de las células del tumor, ver figura 1.2.

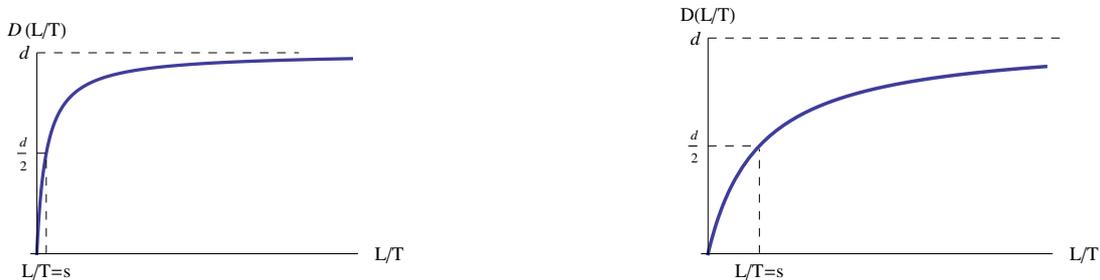


Figura 1.2: crecimiento desacelerado de la tasa efectiva de las células $CD8^+T$, dado por $D = \frac{d(L/T)^l}{s + (L/T)^l}$; con $d = 1$ y $0 < l \leq 1$; izq. $L/T > s$ y der. $L/T < s$

Si $l > 1$, todas las gráficas de la ecuación (i) son del tipo sigmoide, para $L/T \geq 0$.

Por lo tanto, existe un punto en la gráfica de la ecuación (i) donde la tasa de crecimiento es máxima. Este punto corresponde al punto de inflexión de la gráfica. A la izquierda del punto de inflexión, la curva dada por la función $D(L/T)$ es convexa y su tasa de crecimiento siempre es creciente. A la derecha del punto de inflexión, la curva dada por la misma función es cóncava y su tasa de crecimiento siempre es decreciente. La tasa máxima de crecimiento de la función D se alcanza cuando la densidad relativa L/T es igual a $\left(\frac{s(l-1)}{l+1}\right)^{\frac{1}{l}}$. Como se mencionó al inicio de este párrafo, todas las gráficas de la función D son muy semejantes entre sí, por lo que nosotros tomaremos $l = 2$ por simplicidad a la hora de efectuar los cálculos. De los resultados obtenidos para $0 < l \leq 1$, se infiere que si el valor de la densidad relativa L/T es mayor que el valor del parámetro s , la función D se aproxima rápido a su valor de saturación.

Biológicamente se puede decir que existe un valor de la densidad relativa L/T para el cual las células $CD8^+T$ matan la mayor cantidad de células del tumor. Antes y después de dicho valor, las células $CD8^+T$ matan menor cantidad de células del tumor. De hecho a medida que el valor de la densidad relativa L/T crece, las células $CD8^+T$ matan cada vez menor cantidad de células del tumor, hasta que finalmente casi no matan ninguna.

Por otra parte, si la densidad relativa L/T crece sin límite y la tasa de crecimiento de la función D tiende a cero, entonces la tasa efectiva de las células $CD8^+T$ tiende al valor del parámetro d , ver figura 1.3

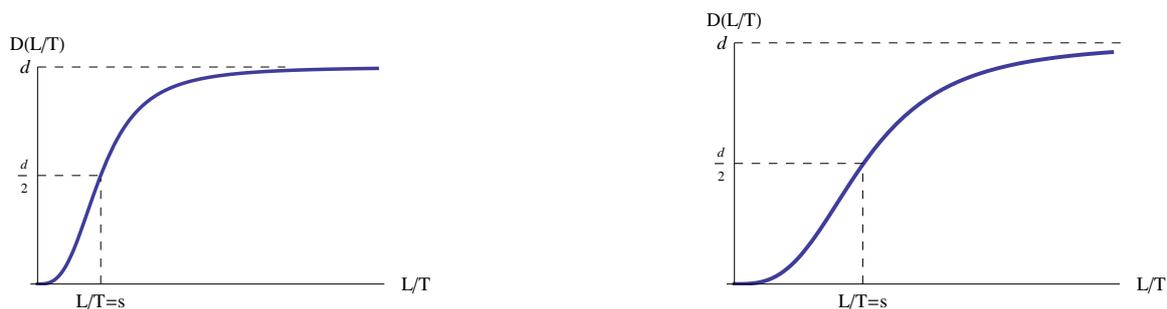


Figura 1.3: crecimiento logístico de la tasa efectiva de las células $CD8^+T$, dado por $D = \frac{d(L/T)^l}{s+(L/T)^l}$; con $d = 1$ y $l > 1$; izq. $L/T > s$ y der. $L/T < s$

A continuación se analizará el efecto que causa la quimioterapia (medicamento) sobre las células del tumor:

La quimioterapia mata rápidamente a las células del tumor. Idealmente, la quimioterapia debería ser más efectiva para matar mayor cantidad de células del tumor que células del sistema inmune. De ser así, entonces el valor de la tasa efectiva de la quimioterapia para matar a las células del tumor debe ser más grande que el valor de la tasa efectiva para matar a las células NK , $CD8^+T$ y los leucocitos. La muerte de las células del tumor por el efecto de la quimioterapia es modelado por una expresión de la forma $K_T(1 - e^{-M})T$.

La quimioterapia es eliminada por el cuerpo de forma exponencial. De hecho, su decaimiento podría ser modelado por una de las dos expresiones siguientes $(1 - e^{-M})$ o $M/(1 + M)$.

A continuación se describen las ventajas y desventajas que presenta cada una de las funciones $(1 - e^{-M})$ y $M/(1 + M)$, que se proponen para modelar el decaimiento del medicamento en la sangre. Más tarde, se elegirá la que mejor se adapte al modelo.

i) Ambas funciones presentan un crecimiento desacelerado, son crecientes en $0 < M < \infty$, valen cero en $M = 0$, tienden al valor de saturación uno cuando M crece sin límite, pero la función $(1 - e^{-M})$ tiende con mayor rapidez al valor de saturación de uno que la función $M/(1 + M)$.

ii) Existe un valor de M , para el cual las tasas de crecimiento de ambas funciones son iguales. Esta igualdad se alcanza aproximadamente en el valor de $M = 2.5128$. A la izquierda de este valor de M , la tasa de crecimiento de la función $(1 - e^{-M})$ es mayor que la tasa de crecimiento de $M/(1 + M)$. A la derecha del mismo valor de M , la tasa de crecimiento de la función $(1 - e^{-M})$ es menor que la tasa de crecimiento de la función $M/(1 + M)$.

iii) La función $(1 - e^{-M})$ se aproxima más rápido al valor de saturación de uno, que la función $M/(1 + M)$. Por lo tanto, el medicamento será eliminado por el cuerpo de forma rápida. Además, el medicamento matará menor cantidad de células del tumor, pero el daño ocasionado al sistema inmune será poco.

iv) Por el contrario, la función $M/(1 + M)$ se aproxima lentamente al valor de saturación de uno. Por lo tanto, el medicamento será eliminado por el cuerpo de forma gradual. Entonces, el medicamento matará mayor cantidad de células del tumor, pero ocasionará mucho daño al sistema inmune.

Por los resultados obtenidos del análisis previo para cada una de las dos funciones propuestas. Se elige la función $(1 - e^{-M})$ para modelar la aplicación de la quimioterapia. Esta función satura rápidamente y no contiene parámetros adicionales, excepto la variable M , que expresa la cantidad de quimioterapia que debe ser aplicada, ver figura 1.4

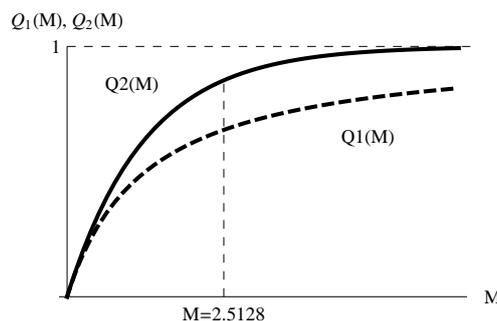


Figura 1.4: gráficas de las funciones $Q1 = M/(1 + M)$ y $Q2 = 1 - e^{-M}$; para modelar el tratamiento por quimioterapia

El significado biológico de la expresión $(1 - e^{-M})$ está relacionado básicamente con el porcentaje de células del tumor que mueren o que sobreviven al efecto de la quimioterapia, y es el que presentamos a continuación.

i) El término e^{-M} expresa el porcentaje de las células del tumor que mueren por el efecto del medicamento y

ii) La expresión $(1 - e^{-M})$ refleja el porcentaje de las células del tumor que sobreviven al efecto del medicamento.

La cantidad de células del tumor que sobrevive al efecto del medicamento puede ser ocasionada, porque el medicamento aplicado no fue el adecuado o la dosis aplicada fue poca, o ambas.

De hecho a concentraciones bajas de medicamento, la forma en que éste mata a las células del tumor se considera lineal e inclusive puede ocurrir que las células del tumor se hagan resistentes al medicamento. Pero a concentraciones altas de medicamento, la tasa efectiva del medicamento para matar a las células del tumor es de forma casi constante. K_i^1 , $i = T, N, L, C$.

1.10.2. Comportamiento de la cantidad de las células asesinas NK

Ahora, se dará una interpretación de cada uno de los fenómenos que afectan el crecimiento de la cantidad de las células asesinas $N(t)$. Este tipo de células siempre está presente en el organismo porque forma parte del sistema inmune innato y su crecimiento será modelado por una ecuación diferencial de la forma siguiente:

$$\frac{dN}{dt} = eC - fN + g \left(\frac{T^2}{h + T^2} \right) N - pNT - K_N(1 - e^{-M})N \quad (1.4)$$

El primer término del lado derecho de ecuación (1.4) expresa que la cantidad de las células NK en el sistema inmune, es proporcional al número de glóbulos blancos existentes en la sangre. El valor de la constante de proporcionalidad corresponde al valor del parámetro e . Recordar que las células NK siempre están presentes en el sistema inmune, aunque no exista presencia de tumor.

El segundo término expresa que la cantidad de las células NK decrece de forma proporcional al número presente de ellas; su decrecimiento es por causa de muerte natural o apoptosis. La tasa con la que disminuye la cantidad de las células NK depende del valor del parámetro f .

La cantidad de las células NK se incrementa por la presencia de las células del tumor. Este incremento está representado por el tercer término del lado derecho de la ecuación (1.4), es decir por la expresión:

$$\frac{dN}{dt} = g \left(\frac{T^2}{h + T^2} \right) N. \quad (ii)$$

¹el valor de estos parámetros fue tomado de *The Chemotherapy Source Book*, Michael C. Perry

La ecuación (ii) muestra que la cantidad de las células NK crece de forma logística. Por lo tanto, la gráfica de la función dada por la ecuación (ii) presenta un punto de inflexión y un valor de saturación. El punto de inflexión corresponde al valor máximo de la tasa de crecimiento de las células NK , y el valor de saturación corresponde a la máxima capacidad de células NK que puede sostener el sistema inmune, expresado por la cantidad gN .

El valor máximo de la tasa de crecimiento de las células NK se alcanza cuando el número de células del tumor llega al valor correspondiente de $T = \sqrt{h/3}$. Antes de que la función alcance el valor máximo de su tasa de crecimiento, la gráfica es convexa y por lo tanto, su tasa de crecimiento es creciente. Después de que la función a sobre pasado el valor máximo de su tasa de crecimiento, la gráfica es cóncava y por lo tanto, su tasa de crecimiento es decreciente. Cuando la cantidad de las células del tumor alcanza el valor de $T = \sqrt{h}$, la cantidad de las células NK es igual al valor dado por la expresión $gN/2$. A medida que transcurre el tiempo y la cantidad de células del tumor crece sin límite, entonces la cantidad de las células NK tiende al valor de gN .

El parámetro h , afecta la tasa de crecimiento de la células NK de dos formas diferentes, dependiendo del valor que tome con respecto al número de células del tumor T .

i) si $T^2 > h$, la cantidad de las células NK se aproxima rápidamente al valor de saturación gN .

ii) si $T^2 < h$, la cantidad de las células NK se aproxima de forma gradual al valor de saturación gN .

Independientemente de que exista mayor o menor cantidad de células del tumor respecto del parámetro h , el sistema inmune sólo es capaz de producir una cierta cantidad de células NK . La máxima cantidad de células NK que puede mantener es gN . Por otra parte, se pretende que esta cantidad se alcance lo más rápidamente posible de manera que se mate la mayor cantidad posible de células del tumor y en el menor tiempo posible. La rapidez para alcanzar el valor de saturación depende cuan grande sea el número de células del tumor con respecto al parámetro h . Cuanto más grande sea la cantidad de células del tumor, más rápido se alcanzará el valor de saturación.

La cantidad de las células NK decrece continuamente por su inactivación con las células del tumor. El término *inactivación*, refiere a las células que han perdido su efectividad. En el modelo, se interpreta diciendo que pierden la capacidad para matar a las células del tumor.

El decrecimiento en el número de células NK es modelado por el término pNT

El fenómeno de inactivación resulta por el gran número de encuentros que puede tener una célula NK con varias células del tumor. La cantidad de las células NK decrece de forma proporcional al producto de la cantidad presente de las células del tumor y de células NK . El número de células NK inactivas depende del valor del parámetro p . Por lo tanto, el valor de p debe ser muy pequeño, de manera que la cantidad de células NK decrezca gradualmente.

Las células NK al igual que las células del tumor mueren rápidamente por la aplicación de la quimioterapia; su decrecimiento es modelado por el término $K_N(1 - e^{-M})N$.

La cantidad de células NK decrece de forma proporcional al porcentaje del número de células NK que sobreviven al efecto de la quimioterapia. La tasa de su decrecimiento está dada por el valor de K_N . La tasa de muerte de las células del tumor K_T debe ser mayor que el valor de la tasa de muerte de las células NK , es decir se debe cumplir que $K_N < K_T$.

El significado biológico de la expresión $(1 - e^{-M})$ está relacionado básicamente con el porcentaje de células NK que mueren o que sobreviven al efecto de la quimioterapia, a continuación presentamos su significado.

i) El término e^{-M} expresa el porcentaje de las células NK que mueren por el efecto del medicamento y

ii) La expresión $(1 - e^{-M})$ refleja el porcentaje de las células NK que sobreviven al efecto del medicamento.

Recordar que las células del sistema inmune, son más resistentes a los fármacos que las células del tumor. Por lo tanto, mueren más células del tumor que células NK

1.10.3. Comportamiento de la cantidad de las células $CD8^+T$ o linfocitos T

Ahora se analizará la cantidad de los linfocitos T o células $CD8^+T$, en el modelo los linfocitos T están denotados por $L(t)$. Este tipo de células mata una gran cantidad de células del tumor. El sistema inmune, es capaz de producir este tipo de células solo cuando hay presencia de tumor. Su crecimiento, se ve afectado por la intervención de nueve fenómenos, y será modelado por la ecuación diferencial que a continuación se presenta:

$$\frac{dL}{dt} = -mL + j \left(\frac{D^2 T^2}{k + D^2 T^2} \right) L - qLT + (r_1 N + r_2 C)T - uNL^2 - K_L(1 - e^{-M})L + pI \left(\frac{I}{gI + I} \right) L + v_L(t) \quad (1.5)$$

Las células $CD8^+T$ poseen un antígeno mucho más efectivo que las células NK . Por lo tanto, son capaces de matar mayor cantidad de células del tumor. Su producción se presenta en escalas relativamente bajas, comparada con las grandes cantidades de células NK que existen en el torrente sanguíneo.

La cantidad de células $CD8^+T$ al igual que las células NK decrece por efecto de muerte natural. La cantidad de células $CD8^+T$ que muere es proporcional a su cantidad presente; el valor de la tasa a la que mueren depende del valor del parámetro m .

La producción de células $CD8^+T$ por parte del sistema inmune da inicio cuando la proteína IL-2 detecta a las células del tumor. La cantidad de células $CD8^+T$ que puede producir el sistema inmune es modelada por la expresión siguiente:

$$\frac{dL}{dt} = j \left(\frac{D^2 T^2}{k + D^2 T^2} \right) L \quad (iii)$$

El factor D , en la ecuación (iii) describe la producción de las células $CD8^+T$, contempla de forma implícita la densidad relativa L/T . Esta densidad relativa fue explicada en la ecuación (1.3) que describe el crecimiento de la cantidad de las células del tumor.

Si el lado derecho de la ecuación (iii) se considera como una función de la variable independiente DT , entonces, la función derivada de la ecuación (iii) presenta un crecimiento logístico, es decir, su gráfica es de tipo sigmoide.

Por lo tanto, el comportamiento de la gráfica de la función (iii) que describe la producción de las células $CD8^+T$ por parte del sistema inmune, presenta un punto de inflexión y un valor que acota la cantidad de las células, conocido como valor de saturación o capacidad máxima de células $CD8^+T$.

El punto de inflexión, corresponde al valor de la tasa máxima de producción de células $CD8^+T$ por parte del sistema inmune, este valor se alcanza cuando $DT = \sqrt{k/3}$ y el valor de saturación corresponde a la cantidad total de células $CD8^+T$ que puede existir en el torrente sanguíneo, dado por el término jL , este valor de saturación se alcanza cuando DT crece sin límite.

A la izquierda del valor $DT = \sqrt{k/3}$, la curva de la función dada por la ecuación (iii) es convexa y su tasa de crecimiento es creciente. A la derecha del valor $DT = \sqrt{k/3}$, la curva de la misma función es cóncava y su tasa de crecimiento es decreciente, su gráfica es semejante a la mostrada en la figura 1.1.

El efecto del parámetro k en la ecuación (iii) refleja cuán rápido la cantidad de las células $CD8^+T$ se aproxima a su valor de saturación jL .

Si el valor de la expresión DT es mucho más grande que k , entonces la cantidad de las células $CD8^+T$ se aproxima rápidamente a su valor de saturación. Por el contrario si el valor de la expresión DT es más pequeño que k , la cantidad de las células $CD8^+T$ tiende de forma pausada a su valor de saturación. Por último si $DT = k$, la cantidad de las células $CD8^+T$ será igual al valor $jL/2$.

La cantidad de células $CD8^+T$, al igual que las células NK , decrece continuamente por su inactivación con las células del tumor. El decrecimiento en el número de células $CD8^+T$ es modelado por el término qLT .

El fenómeno de inactivación resulta por el gran número de encuentros que puede tener una célula $CD8^+T$ con varias células del tumor. La cantidad de las células $CD8^+T$ decrece de forma proporcional al número de células $CD8^+T$ inactivas, la tasa con la que decrecen depende del valor del parámetro q . Por lo tanto, el valor de q debe ser muy pequeño de manera que la cantidad de células $CD8^+T$ decrezca gradualmente.

La cantidad de células $CD8^+T$ se ve incrementada por dos factores: la presencia de restos de células del tumor, destruidas por las células NK , y por la localización de más células del tumor, en otras partes del cuerpo. La localización tanto de los restos de células muertas como de otras células, es una función que realizan los leucocitos que circulan por el torrente sanguíneo. El incremento por ambos factores será modelado por la expresión $(r_1N + r_2C)T$.

El incremento de la cantidad de células $CD8^+T$, causado por la localización de restos de células muertas del tumor es de la forma r_1NT . Este incremento es proporcional a la cantidad de células del tumor destruidas por las células NK . Su tasa de crecimiento depende del valor del parámetro r_1 .

Los leucocitos C presentan una gran actividad. Este tipo de actividad, se debe a que siempre están circulando por la sangre a través de los vasos sanguíneos. Durante su recorrido por los vasos sanguíneos, son capaces de llegar a detectar células del tumor fuera del área donde se localiza este (tumor). Este fenómeno estimula al sistema inmune para que incremente la producción de células $CD8^+T$. Este incremento, es modelado por el término r_2CT y es proporcional al número de encuentros que se presentan entre las células del tumor localizadas en otras áreas y los leucocitos C , su tasa de crecimiento depende del valor del parámetro r_2 .

La cantidad de las células $CD8^+T$ decrece por una relación intraespecífica que se da entre este tipo de células y las células NK . Una relación *intraespecífica* es una interrelación entre organismos de la misma especie. Se caracteriza porque los organismos compiten entre sí por un recurso compartido y limitado.

La disminución en la cantidad de las células $CD8^+T$ está dada por un término de la forma uNL^2 . La cantidad de células $CD8^+T$ decae con una tasa igual al valor del parámetro u . El número de células $CD8^+T$ y NK que mueren como resultado de la interrelación está en proporción dos a uno entre las células $CD8^+T$ y las células NK .

Los linfocitos T o células $CD8^+T$ al igual que las células NK y las células del tumor mueren rápidamente por la aplicación de la quimioterapia. Su decrecimiento es modelado por el término $K_L(1 - e^{-M})L$

La cantidad de las células $CD8^+T$ decrece proporcional al porcentaje del número de células $CD8^+T$ que sobreviven al efecto de la quimioterapia. La tasa de su decrecimiento está dada por el valor del parámetro K_L . La tasa de muerte de las células del tumor K_T debe ser mayor que el valor de la tasa de muerte de las células $CD8^+T$, es decir se debe cumplir que $K_L < K_T$.

El significado biológico de la expresión $(1 - e^{-M})$ está relacionado básicamente con los porcentajes de las células $CD8^+T$ que mueren o que sobreviven al efecto de la quimioterapia, el significado es el siguiente:

i) El término e^{-M} expresa el porcentaje de las células $CD8^+T$ que mueren por el efecto del medicamento y

ii) La expresión $(1 - e^{-M})$ refleja el porcentaje de las células $CD8^+T$ que sobreviven al efecto del medicamento.

No olvidar que las células del sistema inmune, son más resistentes a los fármacos que las células del tumor. Por lo tanto, mueren más células del tumor que células $CD8^+T$.

El sistema inmune es estimulado por la proteína IL-2 para incrementar la producción de las células $CD8^+T$. Esta proteína forma parte del sistema inmune innato. Cuando el sistema inmune no es capaz de producir esta proteína o produce cantidades relativamente bajas, la cantidad de esta proteína es incrementada por tratamientos externos. El incremento de la cantidad de células $CD8^+T$ está dado por un término de la forma:

$$\frac{dL}{dt} = p_I \left(\frac{I}{g_I + I} \right) L \quad (iv)$$

La ecuación (iv) modela el incremento de la cantidad de las células $CD8^+T$ por efecto de la inmunoterapia. La gráfica de la función dada por la expresión entre paréntesis del lado derecho de la ecuación (iv) siempre es cóncava. Por lo tanto, su tasa de crecimiento siempre es decreciente. De hecho, cuando la cantidad de inmunoterapia I crece sin control, la cantidad de células $CD8^+T$ tiende a su valor de saturación dado por el término $p_I L$.

i) si $I > g_I$, la cantidad de las células $CD8^+T$ producidas por el sistema inmune, se aproxima rápidamente al valor $p_I L$

ii) si $I < g_I$, la cantidad de las células $CD8^+T$ producidas por el sistema inmune, se aproxima lentamente al valor $p_I L$

desde el punto biológico, se puede decir que aunque exista mucha proteína IL-2 en la sangre, la cantidad máxima de células $CD8^+T$ que puede producir el sistema inmune será igual al valor dado por $p_I L$. La tasa de producción de las células $CD8^+T$ por parte del sistema inmune al inicio es grande y decrece hacia cero a medida que transcurre el tiempo.

Cuando el sistema inmune de un paciente es débil o simplemente no responde ante ciertas enfermedades, puede ser estimulado terapéuticamente para incrementar la producción de células $CD8^+T$. La estimulación es similar al caso de la proteína IL-2, es decir, por tratamientos externos.

El tratamiento a base de inmunoterapia, consiste en que el paciente recibe una cierta cantidad de células inmunes citotóxicas con antígeno-específico. Estas células citotóxicas se cultivan o reproducen en *vivo* o *in vitro* y su función principal es impulsar a los niveles óptimos las células del sistema inmune.

Cuando la cantidad de las células $CD8^+T$ es incrementada mediante tratamientos externos. El proceso para incrementar la cantidad de las células $CD8^+T$, consiste en la aplicación de vacunas por vía intravenosa. Este incremento es modelado por un término que depende del tiempo, de la forma $v_L(t)$. La aplicación de vacunas después de un tratamiento por quimioterapia, es una gran alternativa que puede ayudar al paciente a recuperar el nivel del sistema inmune y en general su estado de salud.

1.10.4. Comportamiento de la cantidad de los Leucocitos en la sangre

La cantidad de linfocitos circulando en la sangre depende del estado de salud de cada paciente. Este tipo de células se caracteriza porque presenta receptores para antígenos específicos, son responsables de la producción de anticuerpos y además matan células anormales. La cantidad de linfocitos después de cierta edad permanece constante. El crecimiento de la cantidad de los linfocitos es afectado por dos fenómenos diferentes y será modelado por la ecuación diferencial siguiente:

$$\frac{dC}{dt} = \alpha - \beta C - K_C(1 - e^{-M})C \quad (1.6)$$

El primer término del lado derecho de la igualdad en la ecuación (1.6) modela el crecimiento de la cantidad de leucocitos, los leucocitos son producidos por el sistema inmune a razón constante α . La producción de estas células se da de manera natural en el organismo y se lleva a cabo en la médula ósea.

La cantidad de los linfocitos al igual que las cantidades de las células NK y $CD8^+T$ decrece por muerte natural. Luego, la cantidad de los linfocitos que muere por causa natural es proporcional a la cantidad presente y su tasa de muerte depende del valor del parámetro β . Los linfocitos forman parte del torrente sanguíneo, por eso siempre están presentes aún y cuando no exista tumor.

Los linfocitos C mueren rápidamente por la aplicación de la quimioterapia. Su decrecimiento es modelado por el término $K_C(1 - e^{-M})C$.

La cantidad de los linfocitos C decrece de forma proporcional al número de linfocitos C que sobreviven al efecto de la quimioterapia. La tasa de su decrecimiento está dada por el valor de K_C . La tasa de muerte de los células del tumor K_T debe ser mayor que el valor de la tasa de muerte de los linfocitos C , es decir $K_C < K_T$.

El significado biológico de la expresión $(1 - e^{-M})$ está relacionado básicamente con el porcentaje de linfocitos C que mueren o que sobreviven al efecto de la quimioterapia; su significado es el siguiente:

- i) El término e^{-M} expresa el porcentaje de linfocitos que mueren por el efecto del medicamento y
- ii) La expresión $(1 - e^{-M})$ refleja el porcentaje de linfocitos que sobreviven al efecto del medicamento

Nuevamente recordar que las células del sistema inmune son más resistentes a los fármacos que las células del tumor. Por lo tanto, mueren más células del tumor que linfocitos C . Por último, debemos considerar que $K_N = K_L = K_C < K_T$.

1.10.5. Comportamiento de la concentración del medicamento en la sangre

La concentración del medicamento en la sangre es muy importante. De hecho, el número de células del tumor que la quimioterapia puede matar depende de la concentración que existe de medicamento en la sangre y no de la cantidad aplicada. La cantidad de medicamento en la sangre es afectada por dos fenómenos diferentes y será modelada por la ecuación diferencial siguiente:

$$\frac{dM}{dt} = -\gamma M + v_M(t) \quad (1.7)$$

La concentración del medicamento en la sangre es importante por dos razones. Primero, necesitamos que mate la mayor cantidad de células del tumor en el menor tiempo posible y segundo, que no dañe mucho ni al sistema inmune ni a los órganos vitales.

La cantidad de la quimioterapia en la sangre decae de forma exponencial. El decaimiento de la quimioterapia es modelado por el término γM . El valor de γ corresponde a la razón a la que el medicamento es eliminado por el cuerpo.

El incremento de la cantidad de medicamento en la sangre es modelado por el término $v_M(t)$. El medicamento se aplica de forma global por vía intravenosa. El término que modela su aplicación es una función que depende del tiempo.

Entiéndase por aplicación global intravenosa lo siguiente, el medicamento es aplicado en un vaso sanguíneo (vena) y transportado por éste a través del torrente sanguíneo hasta el corazón. Estando ahí, el corazón lo bombea a todo el resto del cuerpo. Después de ser bombeado por el corazón, el medicamento recorre todo el organismo provocando la muerte de muchas células sanas. Por lo tanto, daña el tejido sanguíneo y en general al paciente.

Comentario acerca de los fármacos o medicamentos

i) *Existen estudios que muestran avances favorables sobre su aplicación local, en lugar de una aplicación global. Otros estudios muestran que es posible su aplicación por vía arterial, en lugar de una aplicación intravenosa.*

ii) *La vida media de los fármacos utilizados en tratamientos contra el cáncer es aproximadamente 18 horas, éste valor promedio fue determinado en estudios experimentales basados en la adriamicina mejor conocida como doxorubicina. Este fármaco por su gran efectividad es de uso frecuente en tratamientos contra el cáncer.*

1.10.6. Comportamiento de la concentración de inmunoterapia en la sangre

Para terminar, se describirán los fenómenos que afectan la concentración de la inmunoterapia en la sangre. Los tratamientos a base de inmunoterapia son aplicados cuando el sistema inmune del paciente no responde ante cierto tipo de cánceres o no es capaz de restablecer los niveles adecuados de glóbulos blancos, después de haber recibido un tratamiento por quimioterapia.

En el modelo se va a considerar un tratamiento por inmunoterapia basado en la inyección de linfocitos citotóxicos. La cantidad de inmunoterapia en la sangre será modelada por una ecuación diferencial de la forma siguiente:

$$\frac{dI}{dt} = -\mu_I I + v_I(t) \quad (1.8)$$

La inmunoterapia decrece de forma exponencial y será modelada por un término de la forma $\mu_I I$. La razón de decrecimiento de la inmunoterapia en la sangre depende del valor del parámetro μ_I .

Por otra parte, el incremento de la cantidad de inmunoterapia en la sangre será modelado por el término $v_I(t)$. El término que modela el incremento es una función que depende del tiempo. La aplicación de la inmunoterapia es por vía intravenosa.

El objetivo de inyectar los linfocitos en el paciente es incrementar la cantidad de células $CD8^+T$. Los linfocitos citotóxicos que se administran al paciente contienen un antígeno específico y se obtienen o producen de forma *in vivo* o *in vitro*.

El tratamiento a base de inmunoterapia resulta ser más efectivo, que los otros tres tipos de tratamientos descritos con anterioridad, pero es muy costoso.

1.11. Análisis dimensional

El análisis dimensional es el proceso en el que se analizan las dimensiones de las ecuaciones y de los fenómenos físicos, para tener una nueva visión de sus soluciones. Su mayor importancia radica en la reducción de los parámetros que existen en una ecuación. Este tipo de análisis permite la solución de problemas complicados y establece reglas para diseñar pruebas en los modelos.

La base de este análisis está sustentada en las unidades fundamentales del sistema internacional de medidas SI; *Longitud* [L], *Masa* [M], *Tiempo* [T], *Temperatura* [θ], *Intensidad de la corriente eléctrica* [I], *Intensidad Luminosa* [J], así como de las unidades derivadas a partir de las fundamentales, por ejemplo la velocidad v , densidad ρ , presión P , etc.

Las ventajas que se presentan cuando se realiza un análisis dimensional en un problema son:

- i) la fórmula es independiente del conjunto de unidades ha utilizar
- ii) existen menos cantidades sin dimensiones que dimensiones fundamentales
- iii) existe una simplificación en la formulación
- iv) es importante la relación que hay entre las cantidades

Definición

Una ley física, tal como $f(q_1, q_2, \dots, q_m) = 0$ no presenta unidades de ningún tipo, sí para cualquier elección de números reales positivos $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n$.

Se cumple que

$$f(\bar{q}_1, \bar{q}_2, \dots, \bar{q}_m) = 0 \iff f(q_1, q_2, \dots, q_m) = 0$$

con

$$\bar{q} = \lambda_1^{b_1} * \lambda_2^{b_2} * \dots * \lambda_n^{b_n}.$$

Este análisis es posible gracias al *teorema π (de Vaschy-Buckingham)*

sea

$$f(q_1, q_2, \dots, q_m) = 0. \tag{1.9}$$

Una ley física que relaciona m cantidades dimensionales q_1, q_2, \dots, q_m ; y

sean L_1, L_2, \dots, L_n dimensiones fundamentales con ($n < m$).

$$[q_i] = L_1^{a_{1i}}, L_2^{a_{2i}}, \dots, L_n^{a_{ni}}, \quad i = 1, \dots, m \tag{1.10}$$

Por otra parte, sea

$$r = \text{rango de } A$$

donde los coeficientes de las columnas de la matriz A corresponden a los exponentes a_{1i} de las dimensiones fundamentales $L_i^{a_{1i}}$.

Es decir,

$$A = \begin{pmatrix} a_{11} & \cdots & a_{1n} \\ a_{21} & \cdots & a_{2n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{m1} & \cdots & a_{mn} \end{pmatrix}.$$

entonces, existen $k = m - r$ cantidades adimensionales independientes, que expresamos como

$$\pi_1, \pi_2, \dots, \pi_{m-r},$$

que pueden ser obtenidas a partir de las m cantidades

$$q_1, q_2, \dots, q_m.$$

entonces, la ley física (1.9) es equivalente a

$$F(\pi_1, \pi_2, \dots, \pi_k) = 0. \tag{1.11}$$

La ecuación (1.11) está expresada sólo en términos de cantidades sin dimensiones.

Después de haber proporcionado la teoría que muestra las características y ventajas del *teorema* π , ahora, se aplicará este principio al sistema de ecuaciones diferenciales formado por las ecuaciones (1.3), (1.4), (1.5), (1.6), (1.7) y (1.8) que se muestran más abajo.

La aplicación del *teorema* π al sistema de ecuaciones diferenciales es con el propósito de reducir el número de parámetros existentes. De manera que al realizar el análisis cualitativo de las ecuaciones diferenciales, éste sea más rápido y sencillo. El sistema original de ecuaciones diferenciales consta de 6 variables de estado y 29 parámetros.

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - cNT - DT - K_T(1 - e^{-M})T$$

$$\frac{dN}{dt} = eC - fN + g\left(\frac{T^2}{h + T^2}\right)N - pNT - K_N(1 - e^{-M})N$$

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} = & -mL + j\left(\frac{D^2T^2}{k + D^2T^2}\right)L - qLT + (r_1N + r_2C)T - uNL^2 - K_L(1 - e^{-M})L \\ & + p_I\left(\frac{I}{g_I + I}\right)L + v_L(t) \end{aligned}$$

$$\frac{dC}{dt} = \alpha - \beta C - K_C(1 - e^{-M})C$$

$$\frac{dM}{dt} = -\gamma M + v_M(t)$$

$$\frac{dI}{dt} = -\mu_I I + v_I(t)$$

El análisis cualitativo del sistema de ecuaciones diferenciales que modela el crecimiento del tumor se realizará sin tratamiento alguno. Es decir, el desarrollo del análisis cualitativo se hará en ausencia de los tratamientos de quimioterapia e inmunoterapia. Ésta consideración se debe a que ambos tratamientos utilizados contra el cáncer, son muy costosos.

Antes de aplicar el *teorema* π al análisis dimensional del sistema de ecuaciones diferenciales antes mostrado, será necesario realizar algunos cambios de variable, estos cambios se realizan en las variables de estado T, N, L y C ; en la variable temporal t y en la ecuación (i).

Los cambios de variable sugeridos están dados por las relaciones que se muestran a continuación:

$$T^* = bT, \quad N^* = \frac{a^2}{\alpha e}N, \quad L^* = bL, \quad C^* = \frac{a}{\alpha}C, \quad D^* = \frac{1}{a}D, \quad t^* = at$$

Las relaciones correspondiente a los parámetros son:

$$c^* = \frac{cae}{a^3}, \quad d^* = \frac{d}{a}, \quad f^* = \frac{f}{a}, \quad g^* = \frac{g}{a}, \quad h^* = hb^2, \quad j^* = \frac{j}{a}$$

$$k^* = \frac{kb^2}{a}, \quad m^* = \frac{m}{a}, \quad p^* = \frac{p}{ab}, \quad q^* = \frac{q}{ab}, \quad r_1^* = \frac{r_1\alpha e}{a^3}, \quad r_2^* = \frac{r_2\alpha}{a^2}$$

$$s^* = s, \quad u^* = \frac{u\alpha e}{a^3b}, \quad \beta^* = \frac{\beta}{a}.$$

El resto de los parámetros que no se considera en las relaciones anteriores, permanecen sin cambio. Después de sustituir los cambios de variable propuestos en el sistema original de ecuaciones, tanto en los parámetros como en las variables de estado en el conjunto de las seis ecuaciones diferenciales y de realizar el álgebra necesaria, el sistema original de ecuaciones diferenciales se reduce a:

- 1) cuatro ecuaciones diferenciales ordinarias más la ecuación (i), y
- 2) 16 parámetros.

Suprimiendo la estrella tanto en los nuevos parámetros como en las variables de estado de éstas nuevas ecuaciones, se observa que el sistema de ecuaciones diferenciales resultante es más sencillo que el sistema original. Es el que a continuación se muestra:

$$\frac{dT}{dt} = T(1 - T) - cNT - DT, \quad (1.12)$$

$$\frac{dN}{dt} = C - fN + g \left(\frac{T^2}{h + T^2} \right) N - pNT, \quad (1.13)$$

$$\frac{dL}{dt} = -mL + j \left(\frac{D^2 T^2}{k + D^2 T^2} \right) L - qLT + (r_1 N + r_2 C)T - uNL^2, \quad (1.14)$$

$$\frac{dC}{dt} = 1 - \beta C, \quad (1.15)$$

$$D(T, L) = \begin{cases} \frac{d(L/T)^2}{s + (L/T)^2}, & \text{si } (T, L) \neq (0, 0) \\ 0, & \text{si } (T, L) = (0, 0) \end{cases} \quad (i)$$

Este sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias ahora está definido para $T \in [0, 1)$, y será analizado bajo esta condición en el capítulo siguiente.

Capítulo 2

Análisis cualitativo, diagramas de bifurcación y conclusiones

2.1. Introducción

En el presente capítulo se analizará el comportamiento cualitativo del sistema de ecuaciones diferenciales formado por las ecuaciones (1.12)-(1.15) conjuntamente con la ecuación (i). Así, como las condiciones necesarias en los parámetros para la existencia de al menos dos soluciones no triviales positivas con significado biológico. La estabilidad o inestabilidad de estas soluciones, las que por la cantidad de parámetros (16 en total) será determinada analíticamente hasta donde sea posible, de lo contrario se hará numéricamente. La gráfica de las curvas solución al sistema de ecuaciones diferenciales para ciertas condiciones iniciales dadas. La gráfica de los diagramas de bifurcación y por último las conclusiones generales de acuerdo a los resultados obtenidos en el desarrollo del modelo.

2.2. Descripción, fuente y valor de los parámetros

Antes de comenzar con el análisis del comportamiento del sistema de ecuaciones diferenciales, se dará una breve descripción de los parámetros. Esta descripción incluye el valor y las unidades en las que están dados, así, como la fuente o el artículo de donde fueron tomados.

Para mayor información de los parámetros, ver las tablas 1 y 2.

Tabla 1

A continuación se proporciona una descripción de los parámetros y las unidades correspondientes en las que vienen dados.

<i>Nombre</i>	<i>Unidades</i>	<i>Descripción</i>
a	días ⁻¹	razón de crecimiento del tumor
b	células ⁻¹	1/ b capacidad del sistema, órgano o tejido

c	$\text{células}^{-1}\text{días}^{-1}$	fracción de células del tumor sin ligando-transductor, destruidas por las células NK
d	días^{-1}	fracción máxima de células del tumor con ligando-transductor, destruidas por las células $CD8^+T$
e	días^{-1}	fracción de linfocitos circulantes en la sangre del tipo NK
f	días^{-1}	fracción de células NK muertas por causa natural
g	días^{-1}	fracción máxima de células NK en la sangre capaz de detectar y de matar a las células del tumor que presentan ligando-transductor
h	células^2	cantidad de células del tumor asociada con el valor máximo de la tasa de crecimiento de las células NK
j	días^{-1}	fracción máxima de células $CD8^+T$ en la sangre capaz de detectar y de matar a las células del tumor que presentan ligando-transductor
k	células^2	cantidad de células del tumor asociada con el valor máximo de la tasa de crecimiento de las células $CD8^+T$
l	ninguna	exponente asociado con la fracción de células del tumor destruidas por las células $CD8^+T$, ambos tipos de células contienen ligando-transductor
m	días^{-1}	fracción de células $CD8^+T$ que mueren por causa natural
p	$\text{células}^{-1}\text{días}^{-1}$	fracción de la cantidad de células NK que son inactivadas por las células del tumor, es decir, células ineficaces o sin efecto citotóxico
q	$\text{células}^{-1}\text{días}^{-1}$	fracción de la cantidad de células $CD8^+T$ que son inactivadas por las células del tumor, es decir, células ineficaces o sin efecto citotóxico
r_1	$\text{células}^{-1}\text{día}^{-1}$	fracción adicional en la cantidad de células $CD8^+T$ producidas por el sistema inmune, como respuesta a la localización de restos de células del tumor destruidas por las células NK
r_2	$\text{células}^{-1}\text{día}^{-1}$	fracción adicional en la cantidad de células $CD8^+T$ producidas por el sistema inmune, como respuesta a la localización de más células del tumor en otras partes del cuerpo
s	ninguna	coeficiente asociado con la tasa efectiva de las células $CD8^+T$ para matar a las células del tumor
u	$\text{células}^{-2}\text{días}^{-1}$	parámetro que regula la cantidad de células $CD8^+T$. El control de la cantidad se debe a una relación intra-específica entre este tipo de células y las células NK
$K_N, K_L,$ K_C	días^{-1}	fracción de células inmunes que mueren por la aplicación de la quimioterapia
K_T	días^{-1}	fracción de células del tumor que mueren por la aplicación de la quimioterapia
α	$\text{células} \text{ días}^{-1}$	fracción constante de linfocitos en el torrente sanguíneo
β	días^{-1}	fracción de linfocitos que mueren por causa natural
γ	días^{-1}	fracción del medicamento eliminado por el organismo
p_I	días^{-1}	fracción máxima de células $CD8^+T$ producidas por del sistema inmune. como respuesta a la presencia de la interleucina IL-2
g_I	$\text{kDa}^{(1)}$	cantidad de proteína IL-2 asociada con la rapidez del decaimiento de la producción de células $CD8^+T$
μ_I	días^{-1}	fracción de la cantidad de proteína IL-2 eliminada por el organismo

Tabla 2

Esta tabla muestra los valores estimados de los parámetros correspondientes a dos pacientes, mismos que fueron utilizados en el sistema de ecuaciones diferenciales para el desarrollo del modelo, así, como fuente de su procedencia proporcionada en el artículo. El estudio comprendió un total de trece pacientes. Los resultados que se obtuvieron mediante el modelo matemático fueron comparados con los resultados clínicos, en seis de los trece pacientes ambos resultados fueron semejantes, lo que muestra que el modelo matemático presenta una confiabilidad de casi un 50 %.

nota: Para el desarrollo de este trabajo se utilizarán los valores correspondientes al paciente 1, los autores desarrollaron el modelo con valores de los parámetros correspondientes a ratones.

<i>Paciente 1</i>	<i>Paciente 2</i>	<i>Fuente o artículo</i>
$a = 4.31 \times 10^{-1}$	$a = 4.31 \times 10^{-1}$	Diefenbach et al. (2001)
$b = 1.02 \times 10^{-9}$	$b = 1.02 \times 10^{-9}$	Diefenbach et al. (2001)
$c = 6.41 \times 10^{-11}$	$c = 6.41 \times 10^{-11}$	Diefenbach et al. (2001); Dudley et al. (2002)
$d = 2.34$	$d = 2.34$	Dudley et al. (2002)
$e = 2.08 \times 10^{-7}$	$e = 2.08 \times 10^{-7}$	Kuznetsov et al. (1994)
$f = 4.12 \times 10^{-2}$	$f = 4.12 \times 10^{-2}$	Kuznetsov et al. (1994)
$g = 1.25 \times 10^{-2}$	$g = 1.25 \times 10^{-2}$	Diefenbach et al. (2001); Dudley et al. (2002)
$h = 2.02 \times 10^7$	$h = 2.02 \times 10^7$	Kuznetsov et al. (1994)
$j = 2.49 \times 10^{-2}$	$j = 2.49 \times 10^{-2}$	Diefenbach et al. (2001); Dudley et al. (2002)
$k = 3.66 \times 10^7$	$k = 5.66 \times 10^7$	Diefenbach et al. (2001); Dudley et al. (2002)
$l = 2.09$	$l = 1.81$	Dudley et al. (2002)
$m = 2.04 \times 10^{-1}$	$m = 9.12$	Yates and Callard (2002)
$p = 3.42 \times 10^{-6}$	$p = 3.59 \times 10^{-6}$	Diefenbach et al. (2001)
$q = 1.42 \times 10^{-6}$	$q = 1.59 \times 10^{-6}$	Kuznetsov et al. (1994)
$r_1 = 1.10 \times 10^{-7}$	$r_1 = 1.10 \times 10^{-7}$	Yates and Callard (2002); Lanzavecchia and Sallusto (2000)
$r_2 = 6.50 \times 10^{-11}$	$r_2 = 6.50 \times 10^{-11}$	No se proporciona la fuente o artículo
$s = 8.39 \times 10^{-2}$	$s = 5.12 \times 10^{-1}$	Dudley et al. (2002)
$u = 3.00 \times 10^{-10}$	$u = 3.00 \times 10^{-10}$	No se proporciona la fuente o artículo
$k_T = 9.00 \times 10^{-1}$	$k_T = 9.00 \times 10^{-1}$	Perry (2001)
$k_N = 6.00 \times 10^{-1}$	$k_N = 6.00 \times 10^{-1}$	Perry (2001)
$k_L = 6.00 \times 10^{-1}$	$k_L = 6.00 \times 10^{-1}$	Perry (2001)
$k_C = 6.00 \times 10^{-1}$	$k_C = 6.00 \times 10^{-1}$	Perry (2001)
$\alpha = 7.50 \times 10^8$	$\alpha = 5.00 \times 10^8$	Bannock (2002); Hauser (2001)
$\beta = 1.20 \times 10^{-2}$	$\beta = 8.00 \times 10^{-3}$	Bannock (2002); Hauser (2001)
$\gamma = 9.00 \times 10^{-1}$	$\gamma = 9.00 \times 10^{-1}$	Calabresi and Schein (1993)
$p_I = 1.25 \times 10^{-1}$	$p_I = 1.25 \times 10^{-1}$	Kirschner and Panetta (1998)
$g_I = 2.00 \times 10^7$	$g_I = 2.00 \times 10^7$	Kirschner and Panetta (1998)
$\mu_I = 1.00 \times 10^1$	$\mu_I = 1.00 \times 10^1$	Kirschner and Panetta (1998)

2.3. Puntos de equilibrio

Primero se determinarán los puntos de equilibrio o soluciones constantes del sistema formado por las ecuaciones (1.12)-(1.15). Los puntos de equilibrio para cada variable de estado serán identificados por un subíndice con la letra E .

Del capítulo precedente, la forma para determinar las soluciones constantes o puntos de equilibrio de un sistema de ecuaciones diferenciales se obtiene igualando a cero cada una de las derivadas. A continuación se resuelve simultáneamente el sistema de ecuaciones algebraicas resultante.

Se puede observar que la ecuación diferencial (1.15) está desacoplada del resto de las ecuaciones. Por lo tanto, el valor de equilibrio para esta función se obtiene igualando a cero la derivada de la ecuación (1.15)

$$\frac{dC}{dt} = 0.$$

Es decir,

$$1 - \beta C = 0. \tag{2.1}$$

Resolviendo la ecuación (2.1) para C , se obtiene el valor de equilibrio para la función $C(t)$.

$$C_E(t) = \frac{1}{\beta}. \tag{2.2}$$

De manera similar, igualando a cero la derivada de la ecuación (1.12)

$$\frac{dT}{dt} = 0.$$

Es decir,

$$T(1 - T - cN - D) = 0. \tag{2.3}$$

Resolviendo la ecuación (2.3) se obtienen dos soluciones de equilibrio, una para la función $T(t)$ y otra para D .

$$T_E(t) = 0. \quad (2.4)$$

Y

$$D = 1 - T - cN_E. \quad (2.5)$$

A continuación, se determinará la solución de equilibrio de la ecuación (1.13), igualando la derivada a cero

$$\frac{dN}{dt} = 0.$$

Es decir,

$$C - \left(f - \frac{gT^2}{h + T^2} + pT \right) N = 0. \quad (2.6)$$

Antes de continuar con la determinación de los puntos de equilibrio del resto de las ecuaciones diferenciales, se determinará la condición sobre los parámetros de manera que se cumpla la ecuación (2.6). De la ecuación (2.2) obtenida con anterioridad el valor de equilibrio de la función $C_E(t)$ siempre es positiva. se buscan soluciones positivas para las variables de estado, luego, $N(t) > 0$. Por lo tanto, la condición suficiente que hace que se cumpla la igualdad de la ecuación (2.6), es.

$$f - g \left(\frac{T^2}{h + T^2} \right) + pT > 0. \quad (2.7)$$

La desigualdad (2.7) es válida para todo valor de $T \in [0, 1)$.

Resolviendo la ecuación (2.6) para N , se obtiene el valor de equilibrio de la función $N(t)$.

Esta solución de equilibrio está dada por la expresión siguiente:

$$N_E(t) = \frac{C_E}{f - \frac{gT^2}{h + T^2} + pT} = \frac{C_E(h + T^2)}{fh + hpT + (f - g)T^2 + pT^3}. \quad (2.8)$$

La ecuación (2.8), proporciona de manera explícita la solución de equilibrio de la función $N_E(t)$, para $T \in [0, 1)$.

Continuando con el resto de los puntos de equilibrio, se iguala a cero la derivada de la última ecuación diferencial (1.14), para obtener el valor de equilibrio de la función $L(T)$

$$\frac{dL}{dt} = 0.$$

Es decir,

$$-mL + j \left(\frac{D^2 T^2}{k + D^2 T^2} \right) L + (r_1 N_E + r_2 C_E) T - qLT - u N_E L^2 = 0. \quad (v)$$

Sustituyendo la ecuación (2.5) en la ecuación (v), obtenemos

$$u N_E L^2 + \left(m - j \left(\frac{(1 - T - c N_E)^2 T^2}{k + (1 - T - c N_E)^2 T^2} \right) + qT \right) L - (r_1 N_E + r_2 C_E) T = 0. \quad (2.9)$$

2.4. Ecuación de curva $L_{E2}(T)$ en el plano $T - L$, de la superficie $F(T, L) = 0$

La ecuación (2.9), es de la forma siguiente:

$$F(T, L) = 0. \quad (2.10)$$

La ecuación (2.10) es la ecuación de una superficie.

La ecuación (2.9) es una ecuación cuadrática en la variable L . Por lo tanto, tiene dos soluciones, de las cuales solamente interesa aquella que bajo ciertas condiciones en los parámetros, su valor sea positivo.

Despejando la variable L de la ecuación (2.9) se determina la ecuación de la curva de la superficie $F(T, L) = 0$ en el plano T - L , la que se denota como $L_{E2}(T)$ y cuya expresión es la siguiente:

$$L_{E2}(T) = \frac{-\left(m - j \left(\frac{(1 - T - cN_E)^2 T^2}{k + (1 - T - cN_E)^2 T^2} \right) + qT\right) + \sqrt{\left(m - j \left(\frac{(1 - T - cN_E)^2 T^2}{k + (1 - T - cN_E)^2 T^2} \right) + qT\right)^2 + 4uN_E(r_1N_E + r_2C_E)T}}{2uN_E}. \quad (2.11)$$

Como se buscan puntos de equilibrio cuyas coordenadas sean estrictamente positivas, solamente se considera la rama positiva de la curva dada por la ecuación (2.11).

2.5. Ecuación de curva $L_{E1}(T)$ en el plano $T - L$, de la superficie $M(T, L) = 0$

Del sistema de ecuaciones diferenciales (1.12)-(1.15) se determinará una nueva ecuación que exprese una relación entre T y L . Esta se obtiene al sustituir las ecuaciones (i) y (2.8) en la ecuación ((2.5)), es decir:

$$\frac{d(L/T)^2}{s + (L/T)^2} = 1 - T - \frac{c * C_E(h + T^2)}{fh + hpT + (f - g)T^2 + pT^3}. \quad \forall (T, L) \neq (0, 0)$$

Después de llevar acabo el álgebra necesaria en la ecuación anterior, se obtiene una ecuación de la forma siguiente:

$$G_1(T) L^2 - G_2(T) = 0. \quad (2.12)$$

Donde, $G_1(T)$ y $G_2(T)$ son funciones de la variable T y cuyas expresiones son las siguientes:

$$\begin{aligned}
G_1(T) &= (1 - T - d) \alpha(T) - cC (h + T^2) \\
G_2(T) &= sT^2 [cC(h + T^2) - (1 - T) \alpha(T)]
\end{aligned}$$

con

$$\alpha(T) = fh + hpT + (f - g)T^2 + pT^3.$$

La ecuación (2.12) es la ecuación de una superficie de la forma:

$$M(T, L) = 0. \tag{vi}$$

La ecuación (2.12) es una ecuación cuadrática en la variable L . Por lo tanto, tiene dos raíces. De esta ecuación, solamente interesa la solución que bajo ciertas condiciones en los parámetros la rama de la curva sea no negativa, luego, el signo del radical se tomará positivo.

Despejando la variable L de la ecuación (2.12) se determina la curva de la superficie $M(T, L) = 0$ en el plano $T - L$, la que se denota como $L_{E1}(T)$.

$$L_{E1}(T) = \sqrt{\frac{G_2(T)}{G_1(T)}}. \tag{2.13}$$

2.6. Condiciones analíticas en los parámetros

Hasta donde sea posible, se determinarán condiciones analíticas en los parámetros que garanticen que las curvas $L_{E1}(T)$ y $L_{E2}(T)$ dadas por las ecuaciones (2.11) y (2.13) se intersecten fuera del origen en al menos dos puntos cuyas coordenadas sean estrictamente positivas.

2.6.1. Análisis de la función $\alpha(T)$

Se comenzará por determinar bajo qué condiciones en los parámetros el término de la izquierda de la desigualdad (2.7) siempre es estrictamente positivo

$$f - g \left(\frac{T^2}{h + T^2} \right) + pT > 0.$$

Reescribiendo la desigualdad anterior, se tiene:

$$hf + phT + (f - g)T^2 + pT^3 > 0. \quad (vii)$$

Cuando se definieron las expresiones para las funciones $G_i(T)$, también se definió el término de la izquierda de la desigualdad (vii) como $\alpha(T)$.

Es decir,

$$\alpha(T) = hf + phT + (f - g)T^2 + pT^3. \quad (2.14)$$

La ecuación (2.14) es un polinomio cúbico. Por la forma de su expresión su gráfica se puede comportar de una de las dos forma que se muestran a continuación:

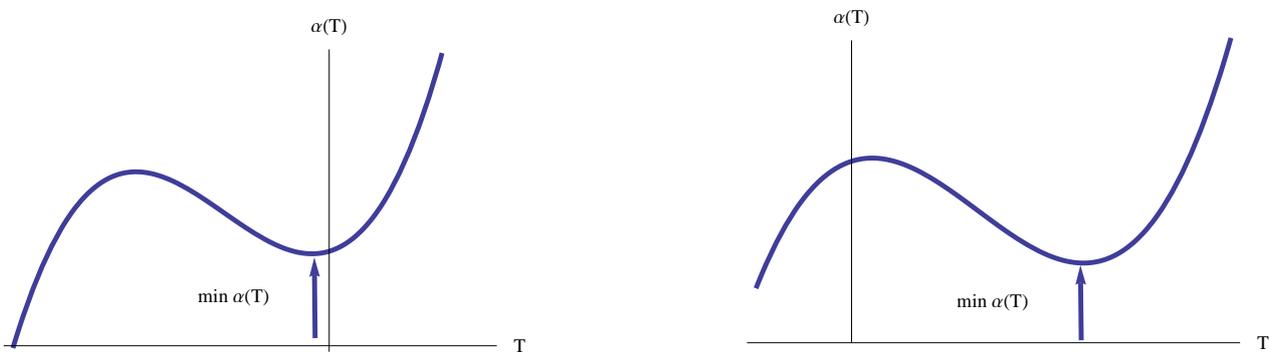


Figura 2.1: posición relativa de los valores máx. y mín. de la función $\alpha(T)$

Ambas gráficas son similares, las dos cruzan el eje vertical en su parte positiva en el valor $\alpha(0) = hf$, la única diferencia es la ubicación de los puntos donde la función alcanza su valor máximo y mínimo.

La gráfica izquierda de la fig.2.1, muestra que ambos puntos se localizan a la izquierda del eje vertical, a medida que la variable independiente T crece, la función también crece hacia infinito. Por lo tanto, las intersecciones de la curva con el eje horizontal si es que existen, se presentarán en la parte negativa y la gráfica de la función $\alpha(T)$ nunca más intersectará al eje horizontal, es decir, para todo valor de $T \geq 0$ el valor de la función siempre será positivo.

Observe que la gráfica derecha de la fig.2.1 alcanza sus valores máximo y mínimo del lado derecho del eje vertical. En este caso, pueden ocurrir dos situaciones:

i) Cuando la función $\alpha(T)$ alcance su valor mínimo, su gráfica intersectará al eje T de forma tangente dando como resultado una intersección doble.

ii) Pero, puede ocurrir que la función $\alpha(T)$ alcance su valor mínimo por debajo del eje T , lo que nos dará dos intersecciones diferentes, luego, la función tomará valores negativos en este intervalo de intersecciones.

Se requiere que la función $\alpha(T)$ sea siempre positiva para valores de $T \in [0, 1)$. Para que tal situación se presente se necesita que, cuando la función $\alpha(T)$ alcance su valor mínimo, éste nunca intersecte al eje T en su parte positiva.

Es decir,

$$\alpha(T_{min}) > 0. \quad (2.15)$$

En la siguiente sección se determinará la relación que debe existir entre los parámetros f, g, h y p en la desigualdad (vii) de forma que se garantice que la gráfica de la función dada por la ecuación (2.8) siempre sea positiva.

2.6.2. Casos a considerar para garantizar que $\alpha(T) > 0$

Se quiere que $\alpha(T)$ dada por la ecuación (2.14) sea siempre positiva, si:

i) $f - g > 0$

ó

ii) $f - g < 0$

Primeramente se considera que $(f - g) > 0$

Derivando dos veces la ecuación (2.14) se obtienen las expresiones de su derivada primera y segunda, las que se denotan como $\alpha'(T)$ y $\alpha''(T)$, respectivamente:

$$\alpha'(T) = hp + 2(f - g)T + 3pT^2. \quad (viii)$$

$$\alpha''(T) = 2(f - g) + 6pT. \quad (ix)$$

Los puntos críticos donde la función $\alpha(T)$ puede alcanzar su valor mínimo y máximo local, son aquellos donde la derivada primera de la función $\alpha(T)$ dada por la ecuación (viii) se anula, es decir, los valores de T que hacen que se cumpla la igualdad.

$$\alpha'(T) = 0$$

Igualando la ecuación (viii) a cero y resolviendo, se obtienen los dos valores de T donde la pendiente de la función $\alpha(T)$ es cero. Tales valores están dados por la expresión:

$$T_{1,2} = \frac{-(f - g) \pm \sqrt{(f - g)^2 - 3p^2h}}{3p}. \quad (x)$$

Condición en los parámetros para la existencia de T_1 y T_2

Si el discriminante en la ecuación (x) es positivo, entonces, T_1 y T_2 son reales, es decir, sí:

$$(f - g)^2 - 3p^2h > 0.$$

Entonces, la condición que garantiza la existencia de ambos valores de T es,

$$g > f + \sqrt{3p^2h}. \quad (xi)$$

En la ecuación (x), siempre se cumple que

$$(f - g) > \sqrt{(f - g)^2 - 3p^2h}.$$

Recordar que

$$f - g > 0.$$

Entonces, ambos valores de T donde la función $\alpha(T)$ alcanza su valor máximo y mínimo son negativos, lo cual asegura que la función alcanza sus valores máximo y mínimo en el segundo o cuarto cuadrante del plano T - α .

Por otra parte, el punto de inflexión de la función $\alpha(T)$, corresponde al punto donde la gráfica de la función cambia de cóncava a convexa o viceversa, y se presenta donde la derivada segunda de la función $\alpha(T)$ se anula, es decir, los valores de T que hacen que se cumpla la igualdad

$$\alpha''(T) = 0.$$

Igualando la ecuación (ix) a cero y resolviendo, se obtiene el valor de T donde la razón de crecimiento de la función $\alpha(T)$ es cero. El valor de T para el cual la ecuación (ix) se anula está dado por la expresión:

$$T = -\frac{(f - g)}{3p}. \quad (xii)$$

Recordar nuevamente que

$$f - g > 0,$$

luego, el valor de T donde la función $\alpha(T)$ cambia de cóncava a convexa siempre es negativo, es decir, el punto de inflexión de la curva dada por la ecuación (2.14) está siempre a la izquierda del eje vertical, ver fig. 2.2

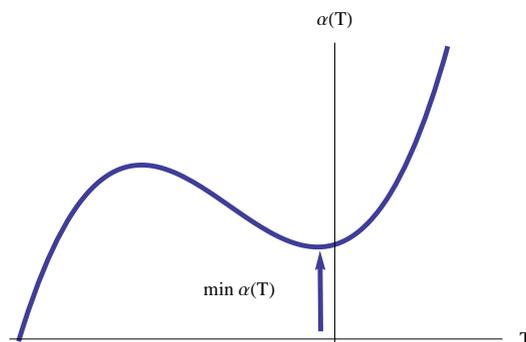


Figura 2.2: La función $\alpha(T)$, dada por la ecuación (2.14) siempre es positiva para toda $T \geq 0$, sujeta a la condición $(f - g) > 0$

Ahora se considera que $(f - g) < 0$

Al igual que en el caso anterior, la función dada por la ecuación (2.14) alcanza su valor máximo y mínimo en los valores de T dados por la expresión siguiente:

$$T_{1,2} = \frac{-(f - g) \pm \sqrt{(f - g)^2 - 3p^2h}}{3p}.$$

También del mismo caso, siempre se cumple que

$$(f - g) > \sqrt{(f - g)^2 - 3p^2h}.$$

Pero en este caso la condición a cumplir es:

$$f - g < 0.$$

Por lo tanto, ambos valores de T donde la función dada por la ecuación (2.14) alcanza su valor máximo y mínimo, son positivos.

Suponer que $T_1 > T_2$, y sea $T = T_1$ el valor donde la función $\alpha(T)$ alcanza su valor mínimo. Se quiere que la función siempre sea positiva para todo $T \in [0, 1)$, sujeta a la condición $f - g < 0$.

El siguiente paso es encontrar condiciones en los parámetros f, g, h y p de manera que cuando la función $\alpha(T)$ alcance su valor mínimo, éste sea estrictamente positivo. Esto nos garantiza que la función $\alpha(T)$ siempre será positiva (ver fig. 2.3).

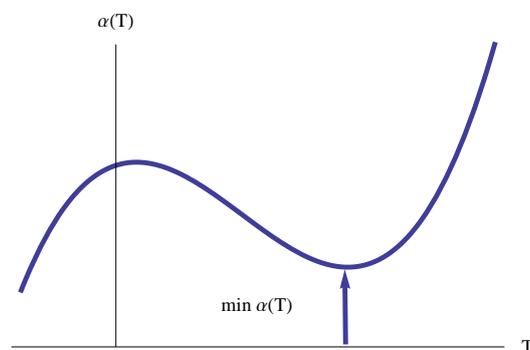


Figura 2.3: La función $\alpha(T)$ dada por la ecuación (2.14) siempre es positiva para toda $T \geq 0$, sujeta a la condición $(f - g) < 0$

El valor mínimo de la función $\alpha(T)$ el cual se denota como α_{min} se obtiene evaluando la expresión dada por la ecuación (2.14) en $T = T_1$.

Es decir,

$$\alpha_{min} = fh + hpT_1 + (f - g)T_1^2 + pT_1^3 \quad (2.16)$$

con

$$T_1 = \frac{-(f - g) + \sqrt{(f - g)^2 - 3p^2h}}{3p}. \quad (xiii)$$

Derivando la expresión dada por la ecuación (2.16) con respecto al parámetro g , se obtiene:

$$\frac{d\alpha_{min}(T_1(g))}{dg} = \frac{d\alpha_{min}(T_1)}{dT_1} \frac{dT_1(g)}{dg}. \quad (xiv)$$

Las derivadas de las expresiones del lado derecho de la ecuación (xiv) son, respectivamente,

$$\frac{d\alpha_{min}(T_1)}{dT_1} = hp + 2(f - g)T_1 + 3pT_1^2 \quad (xv)$$

y

$$\frac{dT_1}{dg} = \frac{-(f - g) + \sqrt{(f - g)^2 - 3p^2h}}{3p\sqrt{(f - g)^2 - 3p^2h}} = \frac{T_1}{\sqrt{(f - g)^2 - 3p^2h}}. \quad (xvi)$$

Sustituyendo las expresiones dadas por las ecuaciones (xv) y (xvi) en la ecuación (xiv), se tiene:

$$\frac{d\alpha_{min}(T_1(g))}{dg} = (hp + 2(f - g)T_1 + 3pT_1^2) \left(\frac{T_1}{\sqrt{(f - g)^2 - 3p^2h}} \right).$$

Se buscan los valores de g que aseguren que $\frac{d \alpha_{min}(T_1)}{dg} > 0$, para toda $T \in [0, 1)$ y que cumplan la condición $f - g < 0$.

Es decir,

$$(hp + 2(f - g)T_1 + 3pT_1^2) \left(\frac{T_1}{\sqrt{(f - g)^2 - 3p^2h}} \right) > 0. \quad (xvii)$$

La expresión del lado izquierdo de la desigualdad (xvii) siempre es positiva, si, tanto numerador como denominador poseen el mismo signo.

Luego, existen dos posibles casos a considerar

- i) $hp + 2(f - g)T_1 + 3pT_1^2 > 0$ y $(f - g)^2 - 3p^2h > 0$
- ii) $hp + 2(f - g)T_1 + 3pT_1^2 < 0$ y $(f - g)^2 - 3p^2h < 0$

Caso (ii)

Para este caso, claramente se ve que si la segunda desigualdad es negativa, entonces, existirán raíces complejas en la expresión del lado izquierdo de la desigualdad (xvii). Luego, la gráfica de la curva dada por tal expresión nunca interceptará al eje horizontal y por consecuencia la derivada de la ecuación (xiv) es positiva.

Caso (i)

En este caso y después de realizar el álgebra necesaria en ambas desigualdades, se obtiene:

$$0 = 0 \quad \text{y} \quad g > f + \sqrt{3p^2h}.$$

A continuación se determinará cuál es el valor de la función $\alpha(T = T_1)$, es decir, cuál es su valor mínimo. Este valor esta dado por la ecuación (2.16)

$$\alpha_{min} = \frac{27hfp^2 + (\sqrt{(f-g)^2 - 3hp^2} - (f-g)) \left\{ 9hp^2 + 3(f-g)[\sqrt{(f-g)^2 - 3hp^2} - (f-g)] + [\sqrt{(f-g)^2 - 3hp^2} - (f-g)]^2 \right\}}{27p^2}. \quad (xviii)$$

La condición para garantizar que $\alpha_{min} > 0$ está dada por el signo del numerador de la ecuación (xviii), es decir, si el numerador es estrictamente positivo, entonces, α_{min} es siempre positiva.

$$27hfp^2 + \left(\sqrt{(f-g)^2 - 3hp^2} - (f-g) \right) * (9hp^2 + (f-g)^2) - [(f-g)^2 - 3hp^2] * (f-g) + 9hp^2(f-g) > 0.$$

Finalmente, de esta última desigualdad se obtiene

$$(f-g)^2 > \sqrt{12hp^2}.$$

2.6.3. Conclusión

Si, $(f-g)^2$ es mayor que $\sqrt{12hp^2}$, entonces, el valor de equilibrio de N_E dado por la ecuación (2.8) es positivo para todo valor de T en el intervalo $[0,1)$.

2.7. Dominio e intervalo de definición de la función $L_{E2}(T)$

Determinación de las condiciones en los parámetros que aseguren que tanto el dominio como el intervalo de definición de la función dada por la ecuación (2.11) siempre estén en los números reales positivos.

En la sección anterior se determinó que, para cierta condición que relaciona a los parámetros f, g, h y p , la función $N_E(T)$ siempre es positiva, es decir, en la ecuación (2.11) siempre se cumple que:

$$\left(m - j \left(\frac{(1-T - cN_E)^2 T^2}{k + (1-T - cN_E)^2 T^2} \right) + qT \right) < \sqrt{\left(m - j \left(\frac{(1-T - cN_E)^2 T^2}{k + (1-T - cN_E)^2 T^2} \right) + qT \right)^2 + 4uN_E(r_1N_E + r_2C_E)T}. \quad (2.17)$$

La expresión bajo el signo del radical es positiva. Por lo tanto, los valores de $L_{E2}(T)$ dados por la ecuación (2.11) siempre serán positivos.

2.7.1. Intervalo de definición de la función $L_{E2}(T)$

El intervalo de definición de la función $L_{E2}(T)$ está determinado por los valores de T donde el denominador en la ecuación (2.11) se anula, es decir, donde se cumple la condición

$$2uN_E(T) = 0. \quad (xix)$$

Para cierta condición en los parámetros se encontró que la función $N_E(T)$ siempre es positiva para $T \in [0, 1)$, luego, $L_{E2}(T)$ es continua en $[0, 1)$.

2.7.2. Ceros de la función $L_{E2}(T)$

Los ceros de $L_{E2}(T)$, corresponden a los valores de T donde el numerador de la expresión dada por la ecuación (2.11) se anula, es decir, donde se cumple la condición

$$L_{E2}(T) = 0 = - \left(m - j \left(\frac{(1 - T - cN_E)^2 T^2}{k + (1 - T - cN_E)^2 T^2} \right) + qT \right) + \sqrt{\left(m - j \left(\frac{(1 - T - cN_E)^2 T^2}{k + (1 - T - cN_E)^2 T^2} \right) + qT \right)^2 + 4uN_E(r_1N_E + r_2C_E)T}. \quad (2.18)$$

La ecuación anterior se anula siempre que

$$4uN_E (r_1N_E + r_2C_E) T = 0. \quad (xx)$$

La ecuación (xx) solamente se anula en $T = 0$. Luego, el único cero de la función dada por la ecuación (2.11) es en $T = 0$,

es decir,

$$L_{E2}(0) = 0. \quad (xxi)$$

2.8. Dominio e intervalo de definición de la función $L_{E1}(T)$

Se determinarán las condiciones en los parámetros que aseguren que tanto el dominio como el intervalo de definición de la función dada por la ecuación (2.13), siempre existan en los números reales positivos.

La existencia en los reales tanto del dominio como del intervalo de definición de la función (2.13), depende de las expresiones que definen a $G_1(T)$ y $G_2(T)$.

2.8.1. Análisis de las funciones $G_i(T)$, para $i=1,2$

La función $L_{E1}(T)$ dada por la ecuación (2.13) tomará valores reales positivos, siempre que, tanto $G_1(T)$ como $G_2(T)$ tengan el mismo signo.

Es decir, si

$$\text{i) } G_1(T) > 0 \quad \text{y} \quad G_2(T) > 0$$

ó

$$\text{ii) } G_1(T) < 0 \quad \text{y} \quad G_2(T) < 0.$$

Caso (i)

Se considerará primeramente que, ambas funciones $G_1(T)$ y $G_2(T)$ son positivas, es decir:

$$G_1(T) = (1 - T - d) \alpha(T) - cC(h + T^2) > 0 \quad \text{y} \quad G_2(T) = sT^2 [cC(h + T^2) - (1 - T) \alpha(T)] > 0$$

Después de realizar el álgebra en cada una de las desigualdades anteriores, se obtiene que ambas desigualdades, están relacionadas por la única expresión:

$$(1 - T) \alpha(T) < cC(h + T^2) < (1 - T - d) \alpha(T). \quad (xxii)$$

Como $d > 0$ y $\alpha(T) > 0$ para todo valor de $T \in [0, 1)$, la relación entre el primero y el tercer término en la desigualdad (xxii) no se cumple. Por lo tanto, las dos funciones $G_1(T)$ y $G_2(T)$ no pueden ser simultáneamente positivas.

Caso (ii)

De manera similar al caso (i). Ahora se consideran ambas funciones $G_1(T)$ y $G_2(T)$ negativas, es decir:

$$G_1(T) = (1 - T - d) \alpha(T) - cC(h + T^2) < 0 \quad \text{y} \quad G_2(T) = sT^2 [cC(h + T^2) - (1 - T) \alpha(T)] < 0$$

Después de realizar el álgebra necesaria, se obtiene que ambas desigualdades están relacionadas por la única expresión

$$(1 - T - d) \alpha(T) < cC(h + T^2) < (1 - T) \alpha(T). \quad (xxiii)$$

Como $d > 0$ y $\alpha(T) > 0$, la relación entre el primero y el tercer término en la desigualdad (xxiii) siempre se cumple. Por lo tanto, las dos funciones $G_1(T)$ y $G_2(T)$ han de ser negativas.

Conclusión

Si, ambas funciones $G_1(T)$ y $G_2(T)$ son negativas, entonces, el valor de la función $L_{E1}(T)$ dado por la ecuación (2.13) siempre es no negativo para todo valor de $T \in [0, 1)$.

2.8.2. Intervalo de definición de la función $L_{E1}(T)$

El intervalo de definición de la función $L_{E1}(T)$ está determinado por los valores de T donde la ecuación dada por $G_1(T)$ se anula, es decir, donde se cumple la condición

$$G_1(T) = 0.$$

Es decir,

$$G_1(T) = (1 - T - d) \alpha(T) - cC (h + T^2) = 0. \quad (xxiv)$$

La expresión que define a $G_1(T)$ en la ecuación (xxiv) nunca se anula para $T \in [0, 1)$. Luego, $L_{E1}(T)$ siempre es continua en este intervalo.

2.8.3. Ceros de la función $L_{E1}(T)$

Los ceros de $L_{E1}(T)$ corresponden a los valores de T donde la expresión $G_2(T)$ se anula, es decir, donde se cumple la condición.

$$G_2(T) = 0.$$

Es decir,

$$G_2(T) = sT^2 [cC(h + T^2) - (1 - T) \alpha(T)] = 0. \quad (xxv)$$

La expresión entre corchetes de la ecuación (xxv) nunca se anula para toda $T \in [0, 1)$. Luego, el único valor de T donde $G_2(T)$ es cero, ocurre en $T = 0$.

Por lo tanto,

$$L_{E1}(0) = 0.$$

2.9. Comportamiento de la gráfica de $L_{E1}(T)$ y $L_{E2}(T)$ en el plano T - L

En la sección anterior, se determinó que las curvas dadas por las ecuaciones (2.11) y (2.13), parten del origen.

Ahora, se determinarán condiciones en los parámetros que muestren cuál de las dos funciones crece más rápidamente en una vecindad cerca del origen. Esta condición es proporcionada por el valor de su derivada con respecto a T , la derivada de cada una de las funciones será denotada como, $L'_{E1}(T)$ y $L'_{E2}(T)$, respectivamente.

2.9.1. Derivada de la función $L_{E2}(T)$ en el origen

La derivada de la función $L_{E2}(T)$ en $T = 0$, tiene la forma

$$L'_{E2}(0) = \frac{C(r_1 + r_2 f)}{b_0 m f}. \quad (xxvi)$$

Observar que $L'_{E2}(0)$ dada por la ecuación (xxvi), siempre es estrictamente positiva. Por lo tanto, la función $L_{E2}(T)$ es creciente, cerca del origen.

2.9.2. Derivada de la función $L_{E1}(T)$ en el origen

La derivada de la función $L_{E1}(T)$ en $T = 0$, tiene la forma

$$L'_{E1}(0) = \frac{\sqrt{s}}{b_0} \sqrt{\frac{cC - f}{f(1 - d) - cC}}. \quad (xxvii)$$

El valor de $L'_{E1}(0)$, dada por la ecuación (xxvii), siempre es estrictamente positivo si el numerador y el denominador del radicando tienen signos iguales, es decir, si se cumple uno de los dos casos siguientes:

i) $cC - f > 0$ y $f(1 - d) - cC > 0$

ó

$$\text{ii) } cC - f < 0 \quad \text{y} \quad f(1 - d) - cC < 0.$$

Caso (i)

El primer caso es una contradicción, dada por la desigualdad equivalente siguiente

$$1 - d > \frac{cC}{f} > 1.$$

Por lo tanto, ambas expresiones no pueden ser simultáneamente positivas.

Caso (ii)

El segundo caso nos conduce a la desigualdad equivalente

$$1 - d < \frac{cC}{f} < 1$$

la cual siempre se cumple. Por lo tanto, ambas expresiones deberán ser negativas para garantizar que la gráfica de la función $L_{E1}(T)$ sea creciente, al menos en una vecindad cerca del origen.

En la siguiente sección se determinarán las condiciones analíticas en los parámetro s y d , que nos proporcionen el intervalo de valores en el que cada uno de ellos está definido, ya sea inferior o superiormente. Así, como también la forma de las gráficas correspondientes a las funciones $L_{E1}(T)$ y $L_{E2}(T)$ en una vecindad cerca del origen.

2.10. Comparación de la derivada de las funciones $L_{E1}(T)$ y $L_{E2}(T)$

Se comenzará primero por determinar y evaluar la derivada de cada una de las funciones $L_{E1}(T)$ y $L_{E2}(T)$ en el origen.

Se considera primero el caso en que $L'_{E2}(0) > L'_{E1}(0)$

es decir,

$$\frac{C(r_1 + r_2f)}{mf} > \sqrt{\frac{s(cC - f)}{f(1 - d) - cC}}. \quad (xxviii)$$

De la desigualdad (xxviii), se obtiene una condición para cada uno de los parámetros d y s .

$$d > 1 - \left(\frac{sm^2f^2 (cC - f)}{fC^2 (r_1 + r_2f)^2} + \frac{cC}{f} \right)$$

y

$$s < C^2 (r_1 + r_2f)^2 \left(\frac{f(1 - d) - cC}{m^2f^2 (cC - f)} \right).$$

Ahora, se considera el caso en que $L'_{E2}(0) < L'_{E1}(0)$

es decir,

$$\frac{C(r_1 + r_2f)}{mf} < \sqrt{\frac{s(cC - f)}{f(1 - d) - cC}}. \quad (xxix)$$

De la desigualdad (xxix), se obtiene una condición para cada uno de los parámetros d y s .

$$d < 1 - \left(\frac{sm^2f^2 (cC - f)}{fC^2 (r_1 + r_2f)^2} + \frac{cC}{f} \right)$$

y

$$s > C^2 (r_1 + r_2f)^2 \left(\frac{f(1 - d) - cC}{m^2f^2 (cC - f)} \right).$$

2.10.1. Resumen

1.- Recordar que, el parámetro \mathbf{d} denota la tasa máxima a la que podrían morir las células del tumor, si el sistema inmune fuera capaz de producir tantas células $CD8^+T$ como fuera posible.

2.- También, recordar que el parámetro \mathbf{s} , denota la rapidez con la que se alcanza la tasa máxima \mathbf{d} a la que podrían morir las células del tumor.

3.- De acuerdo a los dos puntos anteriores. El valor del parámetro \mathbf{s} ha de ser pequeño, de forma que la tasa máxima \mathbf{d} se alcance lo antes posible y el valor del parámetro \mathbf{d} ha de ser más grande respecto del valor del parámetro \mathbf{s} , de manera que la cantidad de células del tumor que mueren por efecto de cualesquiera de los tratamientos antes descritos sea lo más grande posible.

4.- De acuerdo a los puntos anteriores, el valor del parámetro \mathbf{d} ha de estar acotado por abajo, mientras que el parámetro \mathbf{s} estará acotado superiormente. Por lo tanto, el valor de ambos parámetros estará dado por la desigualdad (xxviii).

Conclusión

Sí,

$$d > 1 - \left(\frac{sm^2f^2 (cC - f)}{fC^2 (r_1 + r_2f)^2} + \frac{cC}{f} \right),$$

ó

$$s < C^2 (r_1 + r_2f)^2 \left(\frac{f(1 - d) - cC}{m^2f^2 (cC - f)} \right),$$

entonces,

$$L'_{E2}(0) > L'_{E1}(0).$$

Esta última condición, afirma que la rapidez de crecimiento de la función $L_{E2}(T)$ en una vecindad cerca del origen, es mayor que la correspondiente a la función $L_{E1}(T)$. Por lo tanto, la gráfica de la función $L_{E2}(T)$ sale por arriba de la correspondiente a la función $L_{E1}(T)$.

En la siguiente sección se analizará la concavidad o convexidad de la gráfica de las funciones $L_{E1}(T)$ y $L_{E2}(T)$ en una vecindad cerca del origen.

2.10.2. Concavidad de las gráficas de las funciones $L_{E1}(T)$ y $L_{E2}(T)$

La concavidad o convexidad que presenta la gráfica de cada una de las funciones $L_{E1}(T)$ y $L_{E2}(T)$ cerca del origen, es proporcionada por el valor de su derivada segunda en $T = 0$, la cual se denota como $L''_{E1}(T)$ y $L''_{E2}(T)$, respectivamente.

Derivada segunda de la función $L_{E1}(T)$

Se comenzará por determinar la forma que tiene la derivada segunda de la función $L_{E1}(T)$ en $T = 0$, la que a continuación se muestra

$$L''_{E1}(0) = \frac{d\sqrt{s}}{bo} \left(\frac{pcC - f^2}{\sqrt{(cC - f)(f(1-d) - cC)^3}} \right). \quad (xxx)$$

Las expresiones dentro del radical en la ecuación (xxx) fueron analizadas en la sección anterior y se determinó que ambas han de ser negativas. Por lo tanto, el signo de $L''_{E1}(0)$ estará determinado por el signo que tome la expresión del numerador localizada dentro del paréntesis.

Dependiendo del signo que tome $L''_{E1}(0)$, la gráfica de la función $L_{E1}(T)$ en una vecindad cerca del origen puede ser convexa o cóncava.

i) Si, $pcC - f^2 > 0$, es decir, $0 < f < \sqrt{pcC}$.

ó

ii) Si, $pcC - f^2 < 0$, es decir, $f > \sqrt{pcC}$.

El parámetro f en la ecuación (1.13) denota la tasa a la que mueren las células NK por muerte natural o por apoptosis, así, la cantidad de células NK que mueren por una de esas causas depende del valor de f . Por lo tanto, el valor de tal parámetro será lo más pequeño posible y acotado superiormente, luego, su valor estará dado por la condición del caso (i).

Dado que se cumple la condición (i), la gráfica de la función $L_{E1}(T)$ será convexa cerca del origen.

Derivada segunda de la función $L_{E2}(T)$

Para el caso de la función $L_{E2}(T)$, su derivada segunda en $T = 0$ tiene la forma siguiente:

$$L''_{E2}(0) = -\frac{2C}{b_0} \left[\frac{u}{mf} \left(\frac{C(r_1 + r_2 f)}{mf} \right)^2 + \frac{mpr_1 + qfr_1 + f^2qr_2}{m^2f^2} \right]. \quad (xxxi)$$

El valor de la expresión del lado derecho de la ecuación (xxxi) siempre es estrictamente negativo. Por lo tanto, la gráfica de la función $L_{E2}(T)$ cerca del origen es cóncava.

Conclusión

De acuerdo a las condiciones que se han determinado en algunos de los parámetros, las que impusieron a las funciones $L_{E1}(T)$ y $L_{E2}(T)$, así, como a sus derivadas primera y segunda, y a las simulaciones numéricas realizadas para cada una de ellas variando todos y cada uno de los parámetros; se encontró que existen dos parámetros que afectan de manera considerable el comportamiento de las gráficas de las funciones $L_{E1}(T)$ y $L_{E2}(T)$ en el plano $T-L$. Estos parámetros son \mathbf{s} y \mathbf{d} , en particular, ambos forman parte de la expresión que define la función $L_{E1}(T)$. Conforme el parámetro \mathbf{s} crece la gráfica de la función $L_{E1}(T)$ también crece, mientras que el parámetro \mathbf{d} hace lo contrario, es decir, a medida que éste crece, la gráfica de la función $L_{E1}(T)$ decrece.

2.11. Cantidad y tipo de intersecciones que se presentan las gráficas de la funciones $L_{E1}(T)$ y $L_{E2}(T)$

En las figuras 2.4 a 2.6 se muestran tres comportamientos diferentes de las gráficas de las funciones $L_{E1}(T)$ y $L_{E2}(T)$, para tres diferentes valores del parámetro \mathbf{s} . En ellas, se muestra

la existencia del número y tipo de intersecciones dentro del primer cuadrante, con significado biológico.

A continuación se hace una breve descripción de cada una de las gráficas.

i) La figura 2.4 muestra el comportamiento de las gráficas de ambas funciones, en ella se observa la existencia de una sola intersección, corresponde a la solución trivial.

ii) La figura 2.5 muestra cómo a medida que el parámetro s crece, la gráfica de la función $L_{E1}(T)$ también crece hasta llegar a ser tangente con la gráfica de la función $L_{E2}(T)$, en ese momento se tienen tres intersecciones, la correspondiente a la solución trivial y una doble diferente de cero que ocurre en el punto de tangencia.

iii) La figura 2.6 muestra la posición final de ambas gráficas, en ésta, ambos parámetros s y d toman el valor dado en la tabla 2 correspondiente al paciente 1. En esta figura se puede ver que las gráficas de ambas funciones se intersectan en tres puntos diferentes, la solución trivial y dos diferentes de cero.

Conclusión

El comportamiento de las gráficas de las funciones $L_{E1}(T)$ y $L_{E2}(T)$ mostrado en las figuras 2.4 a 2.6 y el número de intersecciones que puede presentarse entre ellas en el primer cuadrante, depende del valor que tome el parámetro s . Ambas curvas pueden intersectarse en uno, dos o tres puntos.

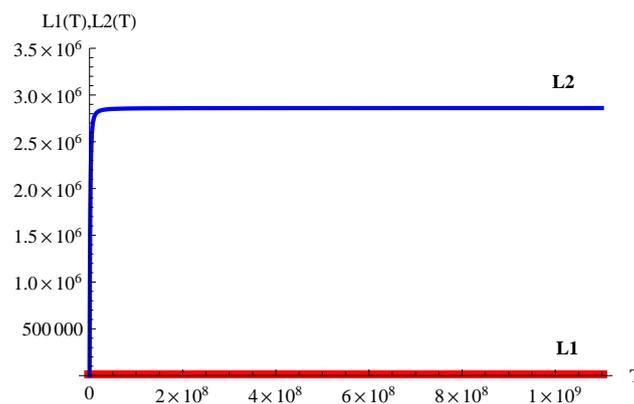


Figura 2.4: Comportamiento de las gráficas de las funciones $L_{E1}(T)$ y $L_{E2}(T)$, con $d = 5,42923$ y $s = 0$, para este valor del parámetro s solamente existe la intersección correspondiente a la trivial.

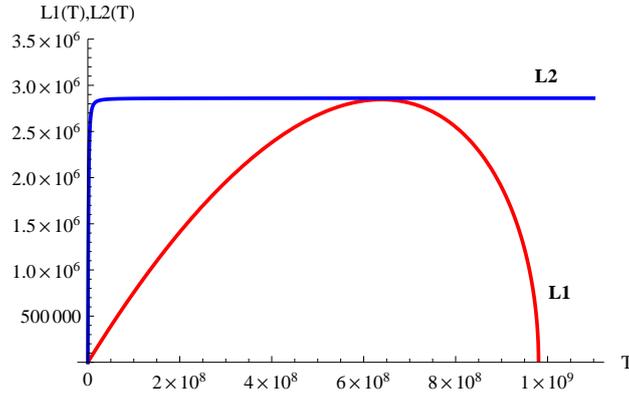


Figura 2.5: Comportamiento de las gráficas de las funciones $L_{E1}(T)$ y $L_{E2}(T)$, con $d = 5,42923$ y $s = 2,994185 * 10^{-4}$, para este valor del parámetro s existen tres intersecciones, una correspondiente a la trivial y otra doble en el punto de tangencia.

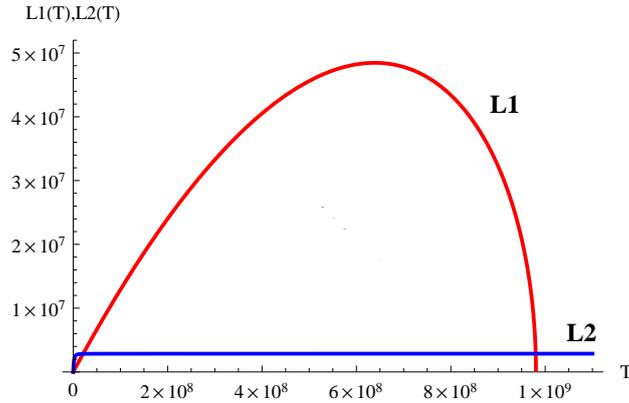


Figura 2.6: Comportamiento de las gráficas de las funciones $L_{E1}(T)$ y $L_{E2}(T)$, con $d = 5,42923$ y $s = 8,39 * 10^{-2}$, ambos parámetros toman el valor proporcionado en la tabla 2 correspondiente al paciente 1. El número de intersecciones para este caso son tres, la trivial y dos diferentes de cero.

2.12. Derivadas parciales de la función $L_{E1}(s, d)$

A continuación, se determinarán las derivadas parciales de la función $L_{E1}(s, d)$, respecto a a cada uno de los parámetros s y d , con el propósito de ver el comportamiento de la gráfica de la función.

2.12.1. Primera y segunda derivada parcial de la función $L_{E1}(s, d)$ con respecto al parámetro s

La primera y segunda derivada parcial de la función $L_{E1}(s, d)$ con respecto al parámetro s son denotadas como $\frac{\partial L_{E1}(s, d)}{\partial s}$ y $\frac{\partial^2 L_{E1}(s, d)}{\partial s^2}$, respectivamente. A continuación se muestran las expresiones de ambas derivadas:

$$\frac{\partial L_{E1}(s, d)}{\partial s} = \frac{T}{2} \sqrt{\frac{cC (h + T^2) - (1 - T) \alpha(T)}{s [(1 - d - T) \alpha(T) - cC (h + T^2)]}} = \frac{T}{2s} \sqrt{\frac{G_2(T)}{G_1(T)}}. \quad (xxxi)$$

La expresión del lado derecho de la ecuación (xxxii), siempre es positiva estricta. Por lo tanto, la gráfica de $L_{E1}(s)$ crece conforme el parámetro s recorre todo el intervalo $(0, 0.0839]$, para $T \in [0, 1)$.

$$\frac{\partial^2 L_{E1}(s, d)}{\partial s^2} = -\frac{T}{4} \sqrt{\frac{cC(h + T^2) - (1 - T)\alpha(T)}{s^3 [(1 - d - T)\alpha(T) - cC(h + T^2)]}} = -\frac{T}{4s^2} \sqrt{\frac{G_2(T)}{G_1(T)}}. \quad (xxxiii)$$

La expresión del lado derecho de la ecuación (xxxiii) siempre es negativa estricta. Por lo tanto, la gráfica de la función $L_{E1}(s)$ es cóncava en una vecindad cerca del origen y para $T \in [0, 1)$.

2.12.2. Primera y segunda derivada parcial de la función $L_{E1}(s, d)$ con respecto al parámetro d

La primera y segunda derivada parcial de la función $L_{E1}(s, d)$ con respecto al parámetro d son denotadas como $\frac{\partial L_{E1}(s, d)}{\partial d}$ y $\frac{\partial^2 L_{E1}(s, d)}{\partial d^2}$, respectivamente. A continuación se muestran las expresiones de ambas derivadas:

$$\frac{\partial L_{E1}(s, d)}{\partial d} = \frac{T\alpha(T)}{2} \sqrt{\frac{s [cC(h + T^2) - (1 - T)\alpha(T)]}{[(1 - d - T)\alpha(T) - cC(h + T^2)]^3}} = \frac{T\alpha(T)}{2G_1(T)} \sqrt{\frac{G_2(T)}{G_1(T)}}. \quad (xxxiv)$$

La expresión del lado derecho de la ecuación (xxxiv) siempre es negativa estricta. Por lo tanto, la gráfica de $L_{E1}(d)$ decrece conforme el parámetro d recorre todo el intervalo $[0, 5.42923]$, para $T \in (0, 1)$.

$$\frac{\partial^2 L_{E1}(s, d)}{\partial d^2} = \frac{3}{4} \left(\frac{\alpha(T)}{G_1(T)} \right)^2 \sqrt{\frac{G_2(T)}{G_1(T)}}. \quad (xxxv)$$

la expresión del lado derecho de la ecuación (xxxv) siempre es positiva estricta. Por lo tanto, la gráfica de la función $L_{E1}(d)$ es convexa para $T \in [0, 1)$.

En la siguiente subsección se darán las condiciones en los parámetros o en las funciones, o en ambos para que existan las intersecciones de las gráficas presentadas en las figuras 2.4 a 2.6

2.12.3. Existencia y número de intersecciones entre las gráficas de las funciones $L_{E1}(T)$ y $L_{E2}(T)$

El número de intersecciones, corresponde a igual número de puntos de equilibrio o soluciones constantes del sistema dado por las ecuaciones diferenciales (1.12)-(1.15) y la existencia de estos, depende de los valores de los parámetros \mathbf{s} y \mathbf{d} .

De acuerdo al comportamiento de las gráficas de las funciones $L_{E1}(T)$ y $L_{E2}(T)$ dado en las figuras 2.4 a 2.6, el número de intersecciones entre ambas gráficas puede variar desde una hasta tres; tales intersecciones se pueden presentar de cuatro formas diferentes, a continuación se describe cada una de las formas.

Existencia de una única intersección entre las gráficas de las funciones $L_{E1}(T)$ y $L_{E2}(T)$

La existencia de un único punto de intersección entre las gráficas de las funciones $L_{E1}(T)$ y $L_{E2}(T)$ se presenta para valores del parámetro $\mathbf{s} \in [0, \mathbf{s}^*)$, siendo \mathbf{s}^* el valor correspondiente al punto donde las dos curvas son tangentes, es decir, el valor donde existe una intersección doble, ver figura 2.4

El punto de equilibrio para un estado libre de enfermedad, es decir, cuando no existe tumor, corresponde al valor de $T_E = 0$, y se obtiene sustituyendo este valor en las ecuaciones (2.8) y (2.9), respectivamente, obteniendo el valor correspondiente a las otras dos variables de estado, $N_E = \frac{1}{\beta f}$ y $L_E = 0$. Este punto es conocido como punto trivial y sus coordenadas son $(0, \frac{1}{\beta f}, 0)$.

Existencia de dos puntos de equilibrio entre las gráficas de las funciones $L_{E1}(T)$ y $L_{E2}(T)$

La existencia de dos puntos de equilibrio entre las gráficas de las funciones $L_{E1}(T)$ y $L_{E2}(T)$, uno para $T_E = 0$ y otro para $T_E \neq 0$ (ver figura 2.5), el primero de ellos ya se describió en el párrafo anterior, la condición para que exista un punto diferente del trivial, se alcanza cuando el parámetro \mathbf{s} se incrementa hasta tomar el valor de \mathbf{s}^* . Para este valor de \mathbf{s} ambas funciones y su respectiva primera derivada deben cumplir las condiciones siguientes:

a) $L_{E1}(T) = L_{E2}(T)$, para $T \in [0, 1)$

y

$$b) L'_{E1}(T)=L'_{E2}(T), \text{ para } T \in [0, 1).$$

Por la cantidad de parámetros (16) y dada la complejidad de las dos ecuaciones que resultan al hacer cumplir las dos condiciones anteriores, el valor de \mathbf{s}^* se determinó numéricamente. El valor de \mathbf{s} donde las dos curvas son tangentes es aproximadamente $\mathbf{s}^*=2.99418566123611 * 10^{-4}$ y el correspondiente a T , es $T = 6.38997055 * 10^8$.

Existencia de tres intersecciones entre las gráficas de las funciones $L_{E1}(T)$ y $L_{E2}(T)$

La existencia de tres puntos de equilibrio entre las gráficas de las funciones $L_{E1}(T)$ y $L_{E2}(T)$, uno en $T_E = 0$ y dos más para $T_E \neq 0$ (ver figura 2.6), este caso se presentan para valores del parámetro $\mathbf{s} > \mathbf{s}^*$, es decir, $\mathbf{s} \in (2.99418566123611 * 10^{-4}, 8.39 * 10^{-2}]$. Hay que mencionar, que aunque el parámetro \mathbf{s} toma el valor máximo de su intervalo, aún se sigue cumpliendo la condición dada por la ecuación (xxviii), es decir:

$$L'_{E2}(0) > L'_{E1}(0).$$

Caso particular de la existencia de tres intersecciones entre las gráficas de las funciones $L_{E1}(T)$ y $L_{E2}(T)$

Este caso al igual que el anterior considera la existencia de tres puntos de equilibrio entre las gráficas de las funciones $L_{E1}(T)$ y $L_{E2}(T)$, a diferencia de aquel, en este existe una intersección doble en $T_E = 0$ y otro para $T_E \neq 0$, esto se presenta cuando ambas funciones y sus respectivas derivadas cumplen simultáneamente las condiciones siguientes:

$$a) L_{E1}(0) = L_{E2}(0)$$

y

$$b) L'_{E1}(0) = L'_{E2}(0).$$

La condición dada por el inciso (a) es que ambas funciones valen cero para todo valor de los parámetros \mathbf{s} y \mathbf{d} . La condición dada por el inciso (b), se cumple igualando las expresiones dadas por las ecuaciones (xxvi) y (xxvii).

$$\frac{\sqrt{s}}{b_0} \sqrt{\frac{cC - f}{f(1-d) - cC}} = \frac{C(r_1 + r_2f)}{b_0mf}. \quad (xxxvi)$$

En la siguiente subsección se determinará la condición que cumplen los parámetros \mathbf{s} y \mathbf{d} , de forma que se cumpla la condición dada por el inciso (b).

2.12.4. Condición en los parámetros s y d para que se presente una intersección doble en el origen

Resolviendo la ecuación (xxxvi), ya sea para \mathbf{s} o para \mathbf{d} , se obtienen expresiones que nos proporcionan el valor de cada parámetro donde el punto trivial es un punto de equilibrio doble.

El valor para cada uno de los parámetros se denota como \mathbf{s}^{**} y \mathbf{d}^{**} , respectivamente.

$$s^{**} = \frac{C^2(r_1 + r_2f)^2}{m^2f^2} \left(\frac{f(1-d) - cC}{cC - f} \right) \quad (xxxvii)$$

y

$$d^{**} = 1 - \left(\frac{s(cC - f)m^2f}{C^2(r_1 + r_2f)^2} + \frac{cC}{f} \right). \quad (xxxviii)$$

Los valores numéricos correspondientes a cada parámetro dados por las ecuaciones (xxxvii) y (xxxviii) son:

$$s^{**}=1786.77 \quad \text{y} \quad d^{**}=5.42923.$$

Igualando las ecuaciones (2.11) y (2.13), y resolviendo para T con $\mathbf{s} = \mathbf{s}^{**}=1786.77$, o bien utilizando $\mathbf{d} = \mathbf{d}^{**}=5.42923$, se obtiene el valor numérico correspondiente a T^{**} , donde T^{**} es el valor correspondiente a T donde las gráficas de las funciones se interceptan en el punto diferente al trivial.

$$T^{**} = 1.58368 * 10^7.$$

En la siguiente sección, se construirá la matriz Jacobiana para el sistema de ecuaciones diferenciales dado por las ecuaciones (1.12) a (1.14), el objetivo esencial de la construcción de la matriz es, analizar el tipo de estabilidad de los puntos de equilibrio.

2.13. Análisis cualitativo de los puntos de equilibrio

Como ya se mencionó, el propósito de la construcción de la matriz Jacobiana es, analizar la estabilidad de los puntos de equilibrio del sistema de ecuaciones diferenciales y determinar de acuerdo al signo de sus valores propios si, los puntos de equilibrio son estables (tipo a tractor o sumidero) o inestables (tipo repulsor o fuente).

No olvidar que el objetivo es analizar el comportamiento de los puntos de equilibrio no triviales, claro sin dejar de ver que sucede con la estabilidad del punto trivial. Dada la cantidad de parámetros existentes en el sistema de ecuaciones diferenciales, el análisis se llevará a cabo de forma numérica pero en lo posible trataremos de encontrar condiciones en los parámetros de forma analítica.

2.13.1. Definición de la matriz Jacobiana

La matriz Jacobiana, del sistema de ecuaciones diferenciales, es definida como $\mathbf{J}(T(t), N(t), L(t))$, y está dada por la expresión siguiente:

$$\mathbf{J}(T, N, L) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1(T, N, L)}{\partial T} & \frac{\partial f_1(T, N, L)}{\partial N} & \frac{\partial f_1(T, N, L)}{\partial L} \\ \frac{\partial f_2(T, N, L)}{\partial T} & \frac{\partial f_2(T, N, L)}{\partial N} & \frac{\partial f_2(T, N, L)}{\partial L} \\ \frac{\partial f_3(T, N, L)}{\partial T} & \frac{\partial f_3(T, N, L)}{\partial N} & \frac{\partial f_3(T, N, L)}{\partial L} \end{pmatrix}. \quad (2.19)$$

Donde:

$$f_1(T, N, L) = T(1 - T) - cNT - \frac{dT L^2}{sT^2 + L^2}. \quad (2.20)$$

$$f_2(T, N, L) = C - fN + \frac{gNT^2}{h + T^2} - pNT. \quad (2.21)$$

$$f_3(T, N, L) = -mL - qTL + (r_1N + r_2C)T - uNL^2 + \frac{jd^2T^2L^5}{k(sT^2 + L^2)^2 + d^2T^2L^4}. \quad (2.22)$$

Después de calcular las derivadas parciales de cada una de las funciones $f_i(T, N, L)$ para $i=1,2,3$; con respecto a cada una de las variables de estado y sustituyendo en la ecuación (2.19), la matriz Jacobiana $\mathbf{J}(T(t), N(t), L(t))$ toma la forma siguiente:

$$\mathbf{J} = \begin{pmatrix} 1 - cN - 2T + \frac{dL^2(sT^2 - L^2)}{(L^2 + sT^2)^2} & -cT & -\frac{2dsT^3L}{(L^2 + sT^2)^2} \\ \frac{2ghNT}{(h + T^2)^2} - pN & -f - pT + \frac{gT^2}{h + T^2} & 0 \\ A & r_1T - L^2u & B \end{pmatrix}. \quad (2.23)$$

Donde:

$$A = r_1N + r_2C - qL + \frac{2jdk^2L^5T(L^4 - s^2T^4)}{(d^2L^4T^2 + k(L^2 + sT^2)^2)^2}$$

y

$$B = -m - qT - 2uLN + \frac{jd^2L^4T^2 (d^2L^4T^2 + k(L^2 + sT^2)(5sT^2 + L^2))}{(d^2L^4T^2 + k(L^2 + sT^2)^2)^2}.$$

2.13.2. Valor de la matriz Jacobiana en el punto trivial

Teniendo en cuenta la definición de la ecuación (i), la matriz Jacobiana en el punto trivial $(0, \frac{1}{\beta f}, 0)$ es.

$$\mathbf{J}(0, \frac{1}{\beta f}, 0) = \begin{pmatrix} 1 - \frac{c}{\beta f} & 0 & 0 \\ -\frac{p}{\beta f} & -f & 0 \\ \frac{r_1}{\beta f} + \frac{r_2}{\beta} & 0 & -m \end{pmatrix}.$$

Y sus valores propios son:

$$\lambda_1 = 1 - \frac{c}{\beta f}, \quad \lambda_2 = -f \quad \text{y} \quad \lambda_3 = -m.$$

2.13.3. Estabilidad del punto de equilibrio trivial o punto libre de enfermedad

La estabilidad o inestabilidad de un punto de equilibrio está determinada por el signo de los valores propios de la matriz Jacobiana.

Un punto de equilibrio es estable si y sólo si todos los valores propios de la matriz Jacobiana tienen parte real negativa.

Para este modelo, el punto libre de enfermedad, es decir, cuando no existe tumor, en la matriz Jacobiana dos de los tres valores propios son estrictamente negativos. Por lo tanto, éste punto de equilibrio será un punto atractor o estable,

si y sólo si, $\lambda_1 < 0$,

es decir, siempre que

$$c > \beta f$$

De lo contrario, será un punto repulsor o inestable.

En la próxima sección, se construirá y analizará el diagrama de bifurcación para cada uno de los parámetros \mathbf{s} y \mathbf{d} , y para varios puntos de equilibrio de la variable de estado T .

De igual forma, se construirán las curvas solución del sistema de ecuaciones diferenciales para diferentes condiciones iniciales dadas.

2.14. Diagramas de bifurcación del sistema de ecuaciones diferenciales

Como ya se determinó con anterioridad, los parámetros \mathbf{s} y \mathbf{d} permiten que las gráficas de las funciones $L_{E1}(T)$ y $L_{E2}(T)$ se intersecten en uno y hasta en tres puntos diferentes, dando lugar a igual número de puntos de equilibrio, esto se presenta, cuando uno de ellos se fija y el otro se hace variar. Al conjunto de todos estos puntos graficados en el plano $\mathbf{s} - \mathbf{T}$ o en el plano $\mathbf{d} - \mathbf{T}$, se conoce como diagrama de bifurcación.

Por lo tanto, existen dos diagramas de bifurcación, uno por cada parámetro. Este diagrama muestra cómo van cambiando los puntos de equilibrio del sistema de ecuaciones diferenciales a medida que uno de los parámetro cambia de valor.

2.14.1. Diagrama de bifurcación del parámetro s contra T

Se comenzará por mostrar el comportamiento del diagrama de bifurcación del parámetro s contra T , cuando $s \in [2.99418566123611 * 10^{-4}, 8.39 * 10^{-2}]$ y $T \in [0, 9.80392 * 10^8]$.

Descripción de los intervalos tanto del parámetro s como el de la función T

i) El valor numérico del límite inferior del intervalo del parámetro s , corresponde al valor donde la gráfica de la función $L_{E1}(T)$ es tangente a la gráfica de la función $L_{E2}(T)$ por la parte inferior y el valor del límite superior, corresponde al valor del paciente 1, tomado de la tabla 2.

ii) El valor numérico del límite inferior del intervalo de la variable de estado T corresponde al valor libre de enfermedad, es decir, cuando no existe tumor y el valor del límite superior, corresponde al valor de la máxima capacidad del tumor dado por $T = 1/b$.

En las figuras 2.7 a 2.9 se muestra el diagrama de bifurcación del parámetro s para diferentes valores de equilibrio de la variable de estado T .

La figura 2.7 muestra cómo después de que ocurre la intersección entre ambas curvas en el punto de tangencia (intersección doble), inmediatamente después, los valores de los puntos de equilibrio no triviales se van separando uno del otro cada vez más a medida que el valor del parámetro s crece, uno de ellos se aproxima al punto la máxima capacidad del tumor dado por $T = 1/b$ y el otro hacia el valor de $T = 0$.

En la figura 2.9 se observa con claridad el intervalo de valores del parámetro s para el cual solo existe la solución trivial entre ambas curvas. Esta característica no se aprecia en las gráficas de las figuras 2.7 y 2.8

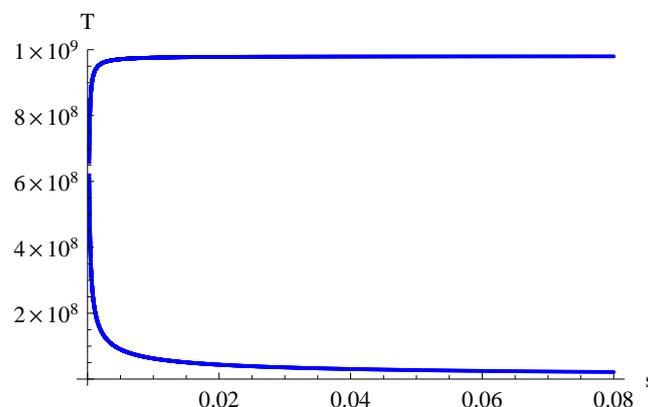


Figura 2.7: En este diagrama, se aprecia como los dos puntos de equilibrio no triviales se van separando conforme el parámetro s recorre el intervalo $[2,8641856612 * 10^{-4}, 8,39 * 10^{-2}]$ y $T \in [0, 9,80392 * 10^8]$. Este diagrama fue generado con 2000 puntos.

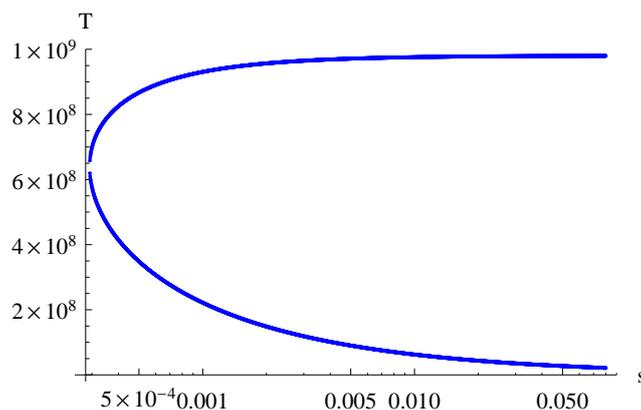


Figura 2.8: En este diagrama, los puntos de la gráfica 2.7 son interpolados mediante un spline de grado 2 y en escala semi-Log, esto hace que la gráfica se vea como si fuera una curva continua.

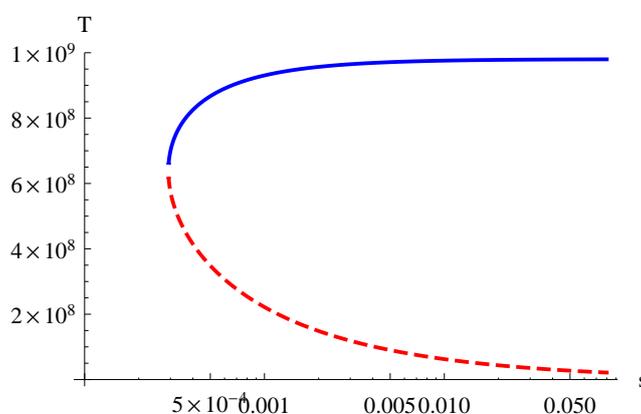


Figura 2.9: Este último diagrama es igual que el mostrado en la figura 2.8 la única diferencia con aquel es que en este se hace un cambio de escala con la finalidad de mostrar que la curva no interseca al eje vertical, como lo muestran las figuras 2.7 y 2.8. Así mismo, se muestra la rama estable (línea continua) e inestable (línea a trazos) de la curva.

Lo que se puede apreciar con claridad en la figura 2.9 es que ambas ramas de la curva del diagrama de bifurcación comienzan a dividirse en el punto donde ocurre la intersección doble. Es decir, el punto donde las gráficas de las funciones $L_{E1}(T)$ y $L_{E2}(T)$ son tangentes. El valor del parámetro s donde ocurre el punto de tangencias es aproximadamente $s = 2.9941856612 * 10^{-4}$, y a medida que el valor del parámetro s crece las dos ramas de la curva se separan cada vez más.

La rama inferior (línea discontinua) de la curva está constituida por un conjunto de puntos inestables, y la rama superior (línea continua) al igual que el eje horizontal están formados por un conjunto de puntos estables. De lo antes definido diremos de manera general que las ramas superior e inferior de la gráfica del diagrama de bifurcación se comportan de forma estable e inestable, respectivamente.

El comportamiento de cada una de las ramas de la curva del diagrama de bifurcación es el que se describe a continuación.

La rama inferior de la gráfica decrece hasta que en algún valor del parámetro s interseca al eje horizontal, es decir, el valor de la función T tiende hacia el valor cero, de hecho la intersección de la gráfica con el eje horizontal ocurre en aproximadamente $s = 1786.77$.

La rama superior de la gráfica tiende hacia el valor de saturación, es decir, el valor de la función T se aproxima al valor de la máxima capacidad del tumor, el valor de máxima capacidad del tumor es aproximadamente $T = 9.80392156 * 10^8$ células.

2.14.2. Diagrama de bifurcación del parámetro d contra T

A continuación, se construirá y describirá el diagrama de bifurcación correspondiente al parámetro \mathbf{d} , para diferentes valores de éste en el intervalo $[0, 5.42923]$ y de la función $T \in [0, 9.80392 * 10^8)$.

Descripción de los intervalos tanto del parámetro \mathbf{d} como de la función T

i) El valor numérico correspondiente al límite inferior del intervalo del parámetro \mathbf{d} es donde las gráficas de las funciones $L_{E1}(T)$ y $L_{E2}(T)$ se intersectan en el punto trivial y en dos más diferentes de cero. El valor del límite superior corresponde al valor adimensionalizado del parámetro y es el valor mínimo para el cual la gráfica de la función $L_{E1}(T)$ vale cero.

ii) El valor numérico del límite inferior del intervalo de la variable de estado T corresponde al valor libre de enfermedad, es decir, cuando no existe tumor y el valor del límite superior, corresponde al valor de la máxima capacidad del tumor dado por $T = 1/b$.

En las figuras 2.10 y 2.11 se muestra el diagrama de bifurcación del parámetro \mathbf{d} para diferentes valores de equilibrio de la variable T .

La figura 2.10 izquierda muestra el conjunto de puntos de equilibrio determinados para diferentes valores del parámetro \mathbf{d} . En figura 2.10 derecha, los puntos de la figura 2.10 izquierda fueron interpolados con un spline de grado dos; esto hace ver a la gráfica de la curva del diagrama de bifurcación de forma continua.

La figura 2.11 muestra cómo a medida que el valor del parámetro \mathbf{d} crece las dos ramas de la curva del diagrama de bifurcación se aproximan cada vez más, hasta que coinciden. La rama inferior (línea discontinua) de la curva está constituida por un conjunto de puntos inestables, y la rama superior (línea continua) al igual que el eje horizontal están formados por un conjunto de puntos estables. De lo antes definido diremos de manera general que las ramas superior e inferior de la gráfica del diagrama de bifurcación se comportan de forma estable e inestable respectivamente.

A continuación, se describe el comportamiento de cada una de las ramas de la curva del diagrama de bifurcación.

La rama inferior de la gráfica tiende a separarse del eje horizontal conforme crece el valor del parámetro \mathbf{d} , y al mismo tiempo el valor de la función T comienza a crecer desde su valor cero hasta alcanzar el valor correspondiente al punto donde las gráficas de las funciones $L_{E1}(T)$ y $L_{E2}(T)$ son tangentes.

Por el contrario, la rama superior de la gráfica comienza en el valor de $T = 1/b$, es decir, en el valor de saturación del tumor y va decreciendo hasta el punto donde las gráficas de las funciones $L_{E1}(T)$ y $L_{E2}(T)$ son tangentes.

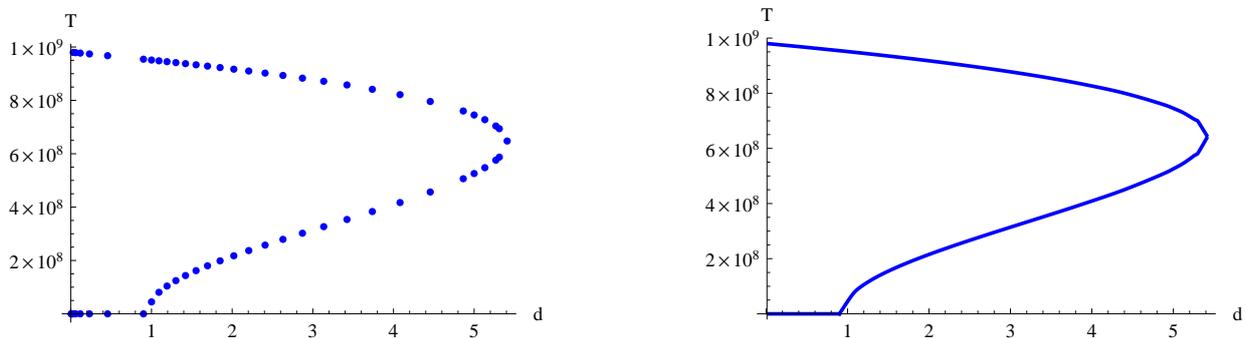


Figura 2.10: **izq.** En este diagrama se puede ver como los dos puntos diferentes de cero se van aproximando conforme el parámetro d recorre el intervalo $[0, 5.42923]$ y $T \in [0, 9.80392 * 10^8]$; **der.** En esta gráfica los puntos de la figura izquierda se han interpolado con un spline-2, lo que nos permite ver la gráfica de forma continua.

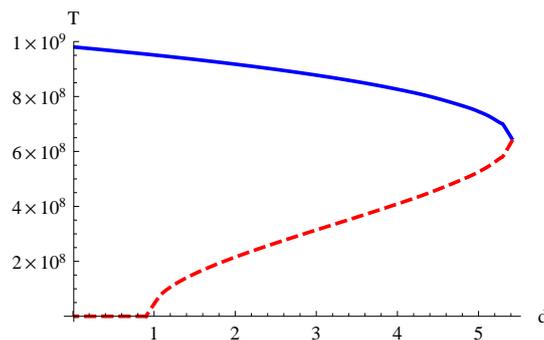


Figura 2.11: En esta gráfica se muestra como las dos ramas de la curva del diagrama de bifurcación se van aproximando hasta el punto donde se juntan (punto correspondiente al punto de tangencia de las gráficas de las funciones $L_{E1}(T)$ y $L_{E2}(T)$), a medida que el parámetro d crece. Así mismo, se muestran las ramas estable (línea continua) e inestable (línea a trazos) de la curva.

Se puede concluir de sendos diagramas de bifurcación lo siguiente:

- 1) en ambos diagramas se observa que existe un intervalo de valores, tanto del parámetro s como del parámetro d , para el cual las gráficas de las funciones $L_{E1}(T)$ y $L_{E2}(T)$ se intersectan solamente en el origen.
- 2) los puntos que forman la rama superior de ambos diagramas son estables, mientras que los correspondientes a la rama inferior son inestables.
- 3) las dos ramas de la curva del diagrama de bifurcación convergen en un mismo valor de T , para un cierto valor del parámetro s o del parámetro d , según sea el caso.

4) la rama inferior de la curva de ambos diagramas de bifurcación se comportan de forma diferente, la correspondiente al diagrama de bifurcación del parámetro s intersecta el eje horizontal a medida que el valor de éste parámetro crece, mientras que, para el diagrama de bifurcación del parámetro d ésta se aleja del eje horizontal conforme éste parámetro recorre el intervalo $[0, 5.42923]$.

5) la rama superior de la curva de ambos diagramas de bifurcación se comportan también de forma diferente, la rama correspondiente al diagrama de bifurcación del parámetro s tiende al valor de saturación conforme éste parámetro crece, mientras que, para el diagrama de bifurcación del parámetro d tiende al valor correspondiente al punto donde las gráficas de las funciones $L_{E1}(T)$ y $L_{E2}(T)$ son tangentes.

2.14.3. Curva solución del sistema de EDO's y curvas de T,N y L contra t, para el diagrama de bifurcación de s-T

Las gráficas de las figuras 2.12 a 2.21 muestran la curva solución en 3D del sistema de ecuaciones diferenciales para cuatro condiciones iniciales diferentes, así como también las curvas correspondientes a las poblaciones de las células del tumor T , de las células asesinas NK y de los linfocitos $CD8^+T$. Las gráficas de las curvas de las poblaciones de T , NK y $CD8^+T$ son contra el tiempo t .

La figura 2.12, muestra los puntos donde se localizan la condición inicial (CI), el punto de equilibrio trivial (PT) y los puntos de equilibrio estable (PE) e inestable (PI). Las dos curvas solución, corresponden a igual número de condiciones iniciales dadas en el sistema de ecuaciones diferenciales.

Observe que la curva solución que inicia en una (CI) dada por debajo de la rama inestable tiende al punto de equilibrio trivial (PT), mientras que para una (CI) dada por encima de la misma rama, la curva solución tiende al punto de equilibrio (PE) localizado sobre la rama superior del diagrama de bifurcación s-T.

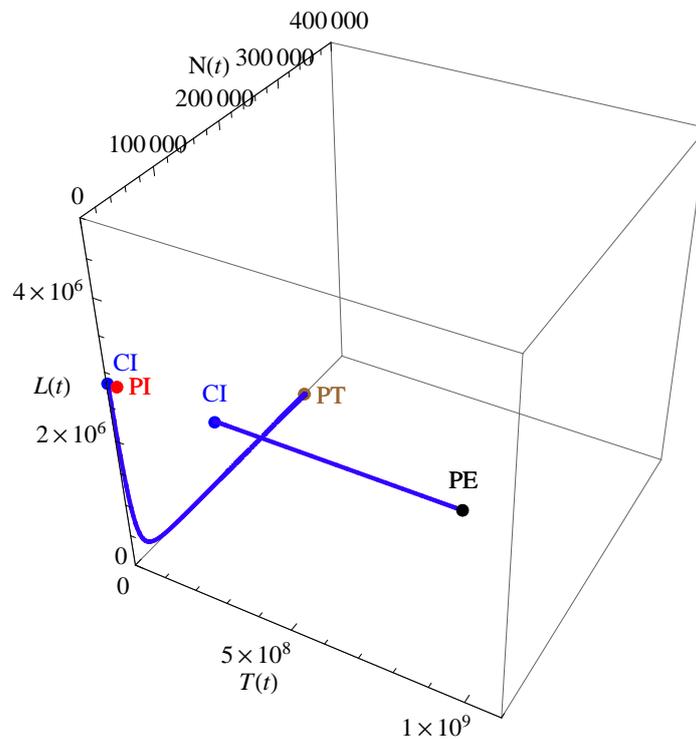


Figura 2.12: Curvas solución en 3D del sistema de EDO's para dos condiciones iniciales dadas, una con valor numérico por debajo del PI y la otra para un valor por encima de este, $CI=(3.2163517532037534 * 10^6, 118.2398804540471, 2.8434944186984645 * 10^6)$ y $CI=(3.2163517532037534 * 10^8, 118,2398804540471, 2,8434944186984645 * 10^6)$, respectivamente, para el PI= $(3.2163534935774874 * 10^7, 118.21140705401777, 2.84349592557502 * 10^6)$ localizado sobre la rama inferior de la curva del diagrama de bifurcación.

Figura 2.13: la gráfica de la izquierda muestra el comportamiento de la curva de la población de las células del tumor contra el tiempo, a medida que transcurre el tiempo éste tipo de células tiende a cero; la gráfica de la derecha muestra el comportamiento de la curva de la población de las células NK y conforme transcurre el tiempo la cantidad de éste tipo de células NK tiene a un cierto valor.

Figura 2.14: la gráfica de la izquierda muestra el comportamiento de la curva de la población de las células $CD8^+T$, a medida que transcurre el tiempo la cantidad de las células $CD8^+T$ tiende hacia cero; la gráfica del lado derecho muestra al mismo tiempo las curvas de las tres poblaciones, en esta misma gráfica se ve cómo la cantidad de células NK tiende a un valor constante, mientras las cantidades correspondientes a las células T y $CD8^+T$ tiende a cero.

Ambas figuras 2.13 y 2.14 son generadas por una (CI) dada por debajo de la rama inestable del diagrama de bifurcación.

En la figura 2.14 derecha se observa que, aproximadamente a partir del día cinco la cantidad de células del tumor ha desaparecido, a partir del día diez la cantidad de células $CD8^+T$ desaparece, mientras que, aproximadamente para el día diez la cantidad de las células NK también se estabiliza en un cierto valor. De todos estos resultados observados se puede concluir que el sistema inmune del paciente es capaz de erradicar al tumor.

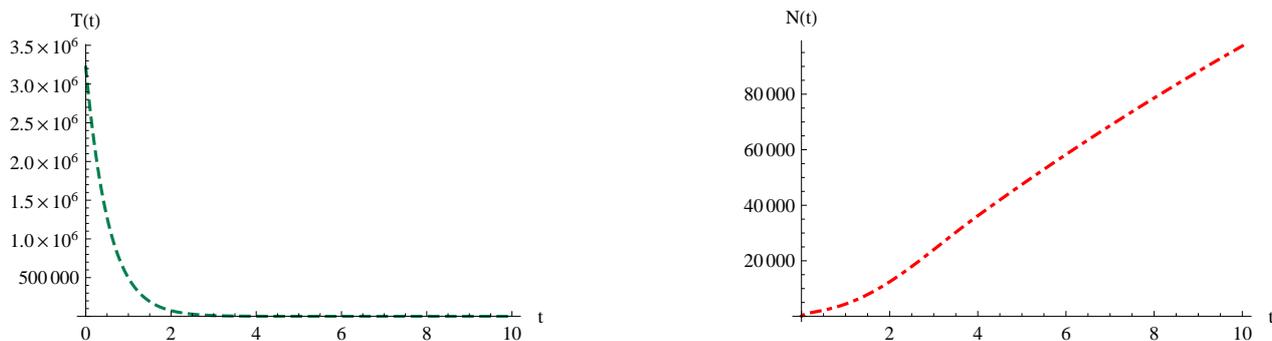


Figura 2.13: **izq.** Población de las células del tumor, $T(0) = 3.2163517532037534 * 10^6$; **der.** Población de las células $NK, N(0) = 118.2398804540471$; $t \in [0, 200]$

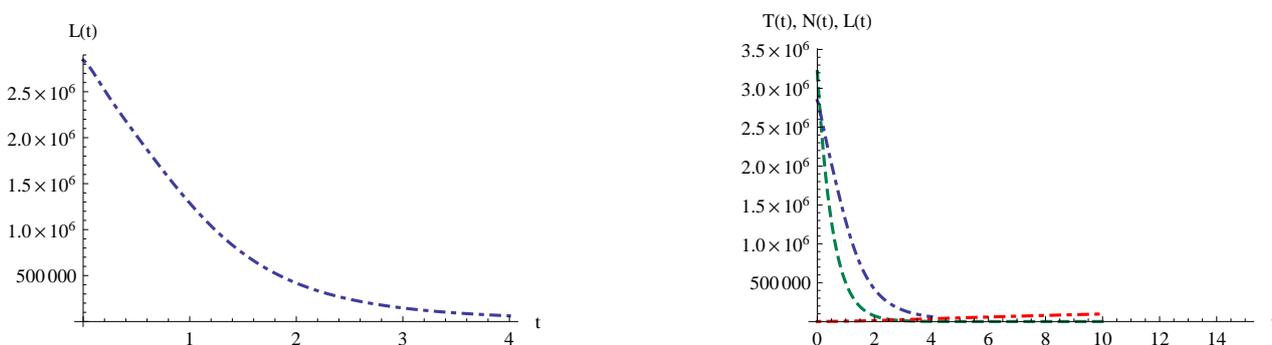


Figura 2.14: **izq.** Población de las células $CD8^+T$, $L(0) = 2.8434944186984645 * 10^6$; $t \in [0, 200]$; **der.** las tres poblaciones en un mismo plano contra el tiempo t .

Figura 2.15: la gráfica izquierda muestra el comportamiento de la curva de la población de las células del tumor, a medida que transcurre el tiempo la cantidad de éste tipo de células crece y tiende a un (PE) localizado sobre la rama superior estable del diagrama de bifurcación; por otra parte la gráfica derecha muestra de igual forma el comportamiento de la curva de la población de las células NK , este tipo de células conforme transcurre el tiempo, también tiende a un valor fijo.

Figura 2.16: la gráfica de la izquierda muestra el comportamiento de la curva de la población de las células $CD8^+T$. Así mismo, se puede observar que a medida que transcurre el tiempo la cantidad de células $CD8^+T$ crece y posteriormente tiende a cero. La gráfica de la derecha muestra al mismo tiempo las curvas de las tres poblaciones. En esta misma gráfica se aprecia cómo la cantidad de células NK tiene a un cierto valor y las células $CD8^+T$ tiende a cero, mientras la cantidad de células del tumor alcanza un valor grande sobre la rama estable del diagrama de bifurcación.

Ambas figuras 2.15 y 2.16 corresponden a una (CI) dada por encima de la rama inestable del diagrama de bifurcación.

En la figura 2.16 derecha se observa que, aproximadamente a partir del día diez la cantidad de células del tumor se estabiliza en un valor grande, mientras que para el mismo periodo las cantidades de las células $CD8^+T$ y NK también se estabilizan, pero lo hacen para un valor muy por debajo del correspondiente al de las células del tumor. Por lo tanto, se puede concluir, que el sistema inmune del paciente no es capaz de controlar el tamaño del tumor ni mucho menos de erradicarlo y por consecuencia el paciente muere.

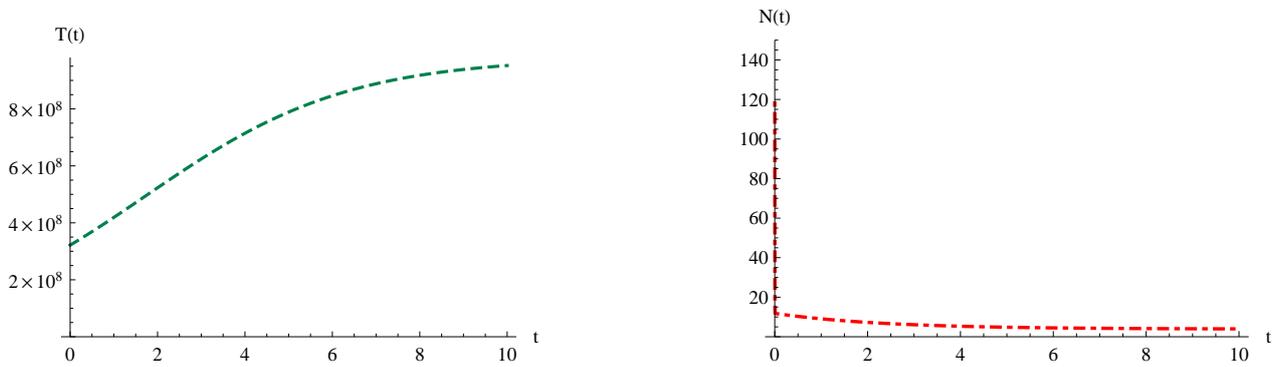


Figura 2.15: **izq.** Población de las células del tumor, $T(0) = 3.2163517532037534 * 10^8$; **der.** Población de las células NK , $N(0) = 118.2398804540471$; $t \in [0, 200]$.

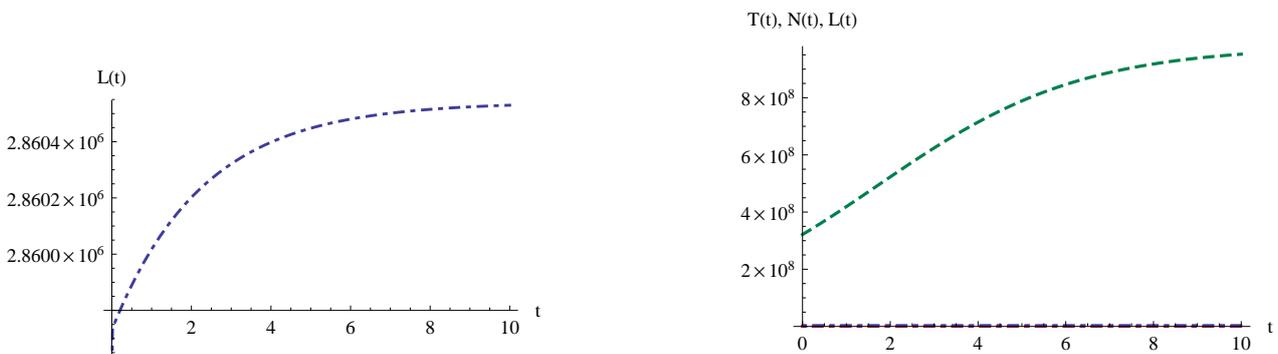


Figura 2.16: **izq.** Población de las células $CD8^+T$, $L(0) = 2.8434944186984645 * 10^6$; $t \in [0, 200]$; **der.** las tres poblaciones en un mismo plano contra el tiempo t .

La figura 2.17 muestra dos curvas solución del sistema de ecuaciones diferenciales. Una de ellas corresponde a una condición inicial (CI) dada por debajo de la rama estable del diagrama de bifurcación $s-T$ y la otra a una condición inicial dada por arriba de la misma. También, muestra la localización del punto trivial (PT), la condición (CI), así como los puntos estable (PE) e inestable (PI).

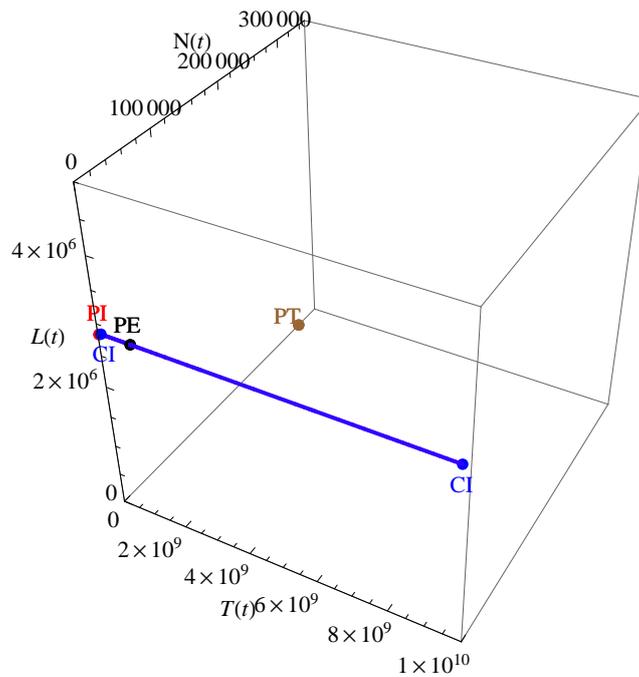


Figura 2.17: Curvas solución en 3D del sistema de EDO's para dos condiciones iniciales dadas, una con valor numérico por debajo del PE y la otra para un valor por encima de este, $CI=(9.791325034942731 \times 10^7, 3.882242719690402, 2.860540452949336 \times 10^6)$ y $CI=(9.791325034942731 \times 10^9, 3.882242719690402, 2.860540452949336 \times 10^6)$, respectivamente, con $PE=(9.791325034942731 \times 10^8, 3.882242719690402, 2.860540452949336 \times 10^6)$ localizado sobre la rama superior de la curva del diagrama de bifurcación.

Figura 2.18: la gráfica de la izquierda muestra cómo a medida que transcurre el tiempo la población de las células del tumor crece y después tiende al punto de equilibrio estable localizado sobre la rama superior del diagrama de bifurcación s-T. La gráfica de la derecha muestra cómo al inicio la población de las células asesinas NK crece hasta un cierto valor, después decrece y posteriormente se estabiliza en un valor constante conforme transcurre el tiempo.

Figura 2.19: la gráfica de la izquierda muestra el comportamiento de la población de los linfocitos $CD8^+T$, la cual crece conforme transcurre el tiempo, posteriormente se estabiliza y finalmente tiende a cero. La gráfica de la derecha muestra las curvas de las tres poblaciones contra el tiempo.

Ambas figuras 2.18 y 2.19 corresponden a una (CI) dada por debajo de la rama estable del diagrama de bifurcación s-T.

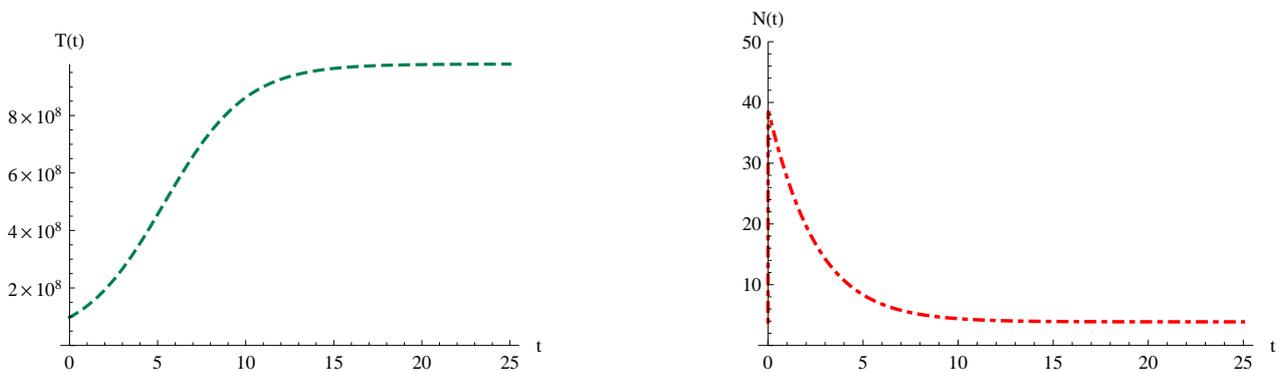


Figura 2.18: **izq.** Población de las células del tumor, $T(0) = 9.791325034942731 \times 10^7$; **der.** Población de las células NK , $N(0) = 3.882242719690402$; $t \in [0, 200]$.

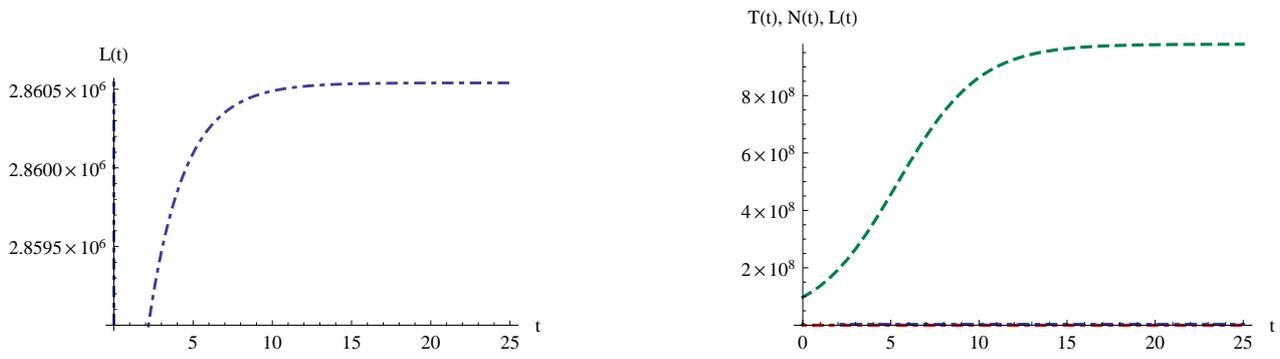


Figura 2.19: **izq.** Población de las células $CD8^+T$, $L(0) = 2.860540452949336 * 10^6$; $t \in [0, 200]$; **der.** las tres poblaciones en un mismo plano contra el tiempo t .

En la figura 2.16 de la derecha se observa que las cantidades de las células NK y de las células $CD8^+T$ se estabilizan en un valor constante a medida que transcurre el tiempo, mientras que la población de las células del tumor alcanza un valor sobre la rama estable del diagrama de bifurcación. De acuerdo al comportamiento de éstas gráficas, se concluye que el sistema inmune del paciente no es capaz de erradicar el tumor y a la postre el paciente ha de morir.

Figura 2.20: la gráfica de la izquierda muestra que a medida que transcurre el tiempo la población de las células del tumor crece y después tiende al punto de equilibrio estable localizado sobre la rama superior del diagrama de bifurcación s-T. La gráfica de la derecha muestra que al inicio la población de las células asesinas NK decrece hasta un cierto valor, después crece y posteriormente se estabiliza en un valor constante conforme transcurre el tiempo.

Figura 2.21: la gráfica de la izquierda muestra cómo a medida que transcurre el tiempo la población de las células $CD8^+T$ crece hasta un cierto valor, posteriormente decrece hasta cero.

La gráfica de la derecha muestra las curvas de las tres poblaciones contra el tiempo.

Ambas figuras 2.20 y 2.21 corresponden a una condición inicial (CI) dada por arriba de la curva estable del diagrama de bifurcación s-T.

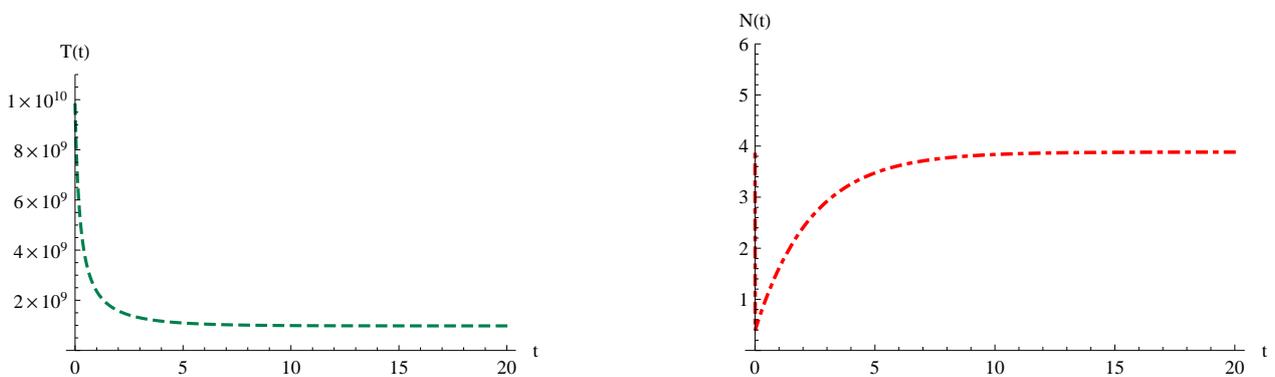


Figura 2.20: **izq.** Población de las células del tumor, $T(0) = 9.791325034942731 * 10^9$; **der.** Población de las células NK , $N(0) = 3.882242719690402$; $t \in [0, 200]$.

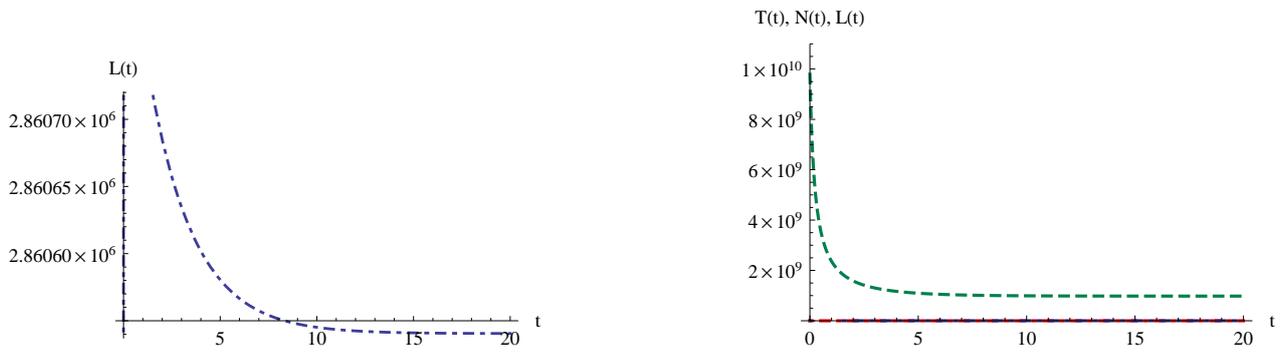


Figura 2.21: **izq.** Población de las células $CD8^+T$, $L(0) = 2.860540452949336 * 10^6$; $t \in [0, 200]$; **der.** las tres poblaciones en un mismo plano contra el tiempo t .

En la figura 2.20 derecha se aprecia que aproximadamente a partir del día ocho la población de las células NK se estabiliza, mientras en la figura 2.21 izquierda se observa que la población de las células $CD8^+T$ es cero aproximadamente para el día ocho, mientras que en la figura 2.20 izquierda la población de las células del tumor al principio decrece, pero a partir del día ocho se mantiene en un valor constante mayor a los valores correspondientes que alcanzan las otras dos poblaciones.

Se concluye que, de acuerdo a los comportamientos de éstas gráficas, el sistema inmune del paciente no es capaz de erradicar el tumor y a la postre el paciente ha de morir.

2.14.4. Curva solución del sistema de EDO's y curvas de T, N y L contra t , para el diagrama de bifurcación $d - T$

Las gráficas de las figuras 2.22 a 2.31 muestran la curva solución en 3D del sistema de ecuaciones diferenciales para cuatro condiciones iniciales diferentes, así como también las curvas correspondientes a las poblaciones de las células del tumor T , de las células asesinas NK y de los linfocitos $CD8^+T$, estas tres últimas curvas se grafican contra el tiempo t .

La figura 2.22, muestra los puntos donde se localiza la condición inicial (CI), el punto de equilibrio trivial (PT) y los puntos de equilibrio estable (PE) e inestable (PI) dentro de la curva solución. Las dos curvas solución corresponden a igual número de condiciones iniciales del sistema de ecuaciones diferenciales.

Observe que la curva solución que inicia en una (CI) dada por debajo de la rama inestable, tiende al punto de equilibrio trivial (PT), mientras que para una (CI) dada por encima de la misma rama, la curva solución tiende al punto de equilibrio estable (PE) localizado sobre la rama superior del diagrama de bifurcación $d-T$.

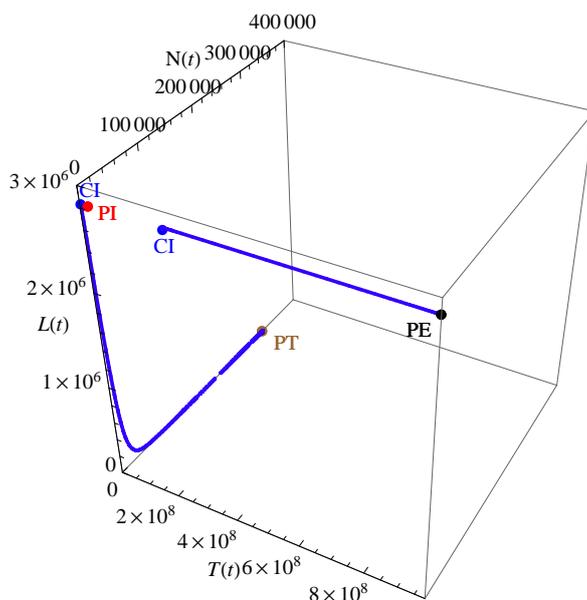


Figura 2.22: Curvas solución en 3D del sistema de EDO's para dos condiciones iniciales dadas, una con valor numérico por debajo del PI y la otra para un valor por encima de este, $CI=(2.4892320678583134 * 10^6, 152.80007777992085, 2.836125593979629 * 10^6)$ y $CI=(2.4892320678583134 * 10^8, 152.80007777992085, 2.836125593979629 * 10^6)$, respectivamente, con $PI=(2.4892320678583134 * 10^7, 152.80007777992085, 2.836125593979629 * 10^6)$, localizado sobre la rama inferior del diagrama de bifurcación.

Figura 2.23: la gráfica izquierda muestra cómo a medida que transcurre el tiempo la población de las células del tumor decrece paulatinamente a cero; mientras la gráfica derecha muestra que al inicio, la población de las células asesinas NK crece y posteriormente se estabiliza en un valor constante a medida que transcurre el tiempo.

Figura 2.24: la gráfica de la izquierda muestra el comportamiento de la población de los linfocitos $CD8^+T$, la cual decrece paulatinamente conforme transcurre el tiempo hacia cero.

La gráfica derecha de la figura 2.24: muestra las curvas de las tres poblaciones de las células T , NK y de las $CD8^+T$ contra el tiempo.

Ambas figuras 2.23 y 2.24 corresponden a una (CI) dada por debajo de la rama estable del diagrama de bifurcación d-T.

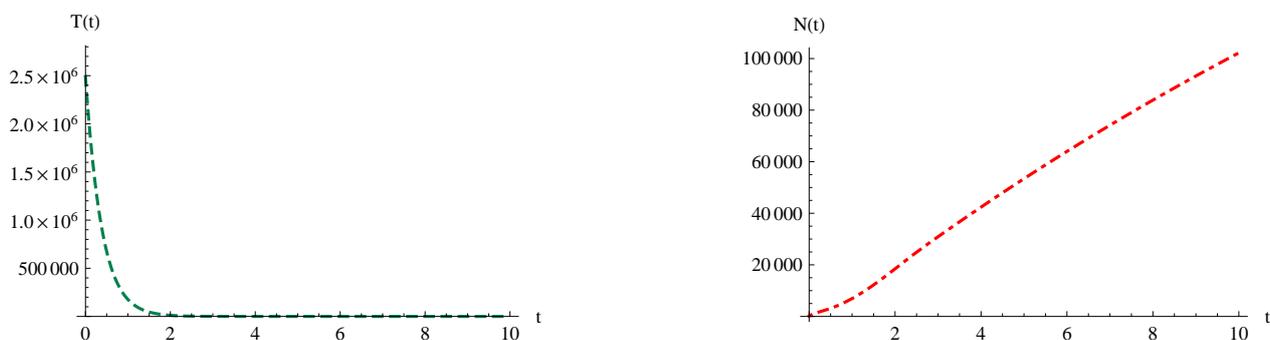


Figura 2.23: **izq.** Población de las células del tumor, $T(0) = 2.4892320678583134 * 10^6$; **der.** Población de las células $NK, N(0) = 152.80007777992085$; $t \in [0, 200]$

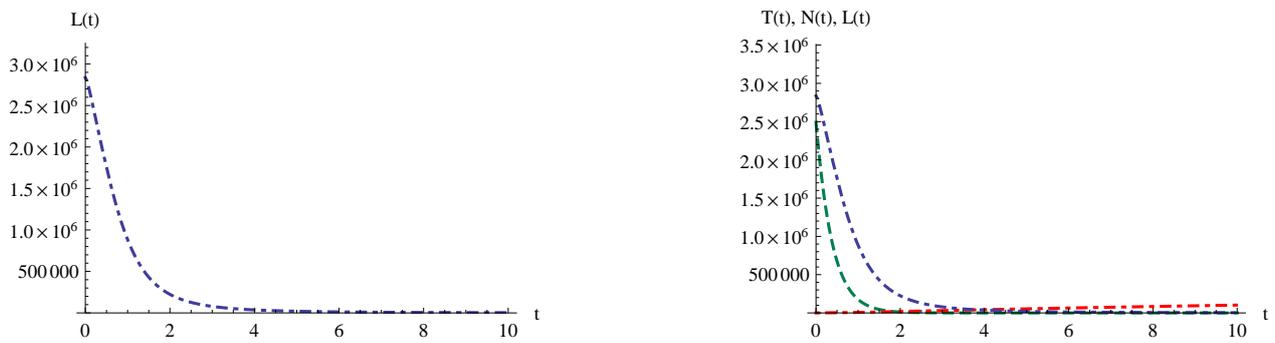


Figura 2.24: **izq.** Población de las células $CD8^+T$, $L(0) = 2.836125593979629 * 10^6$; $t \in [0, 200]$; **der.** las tres poblaciones en un mismo plano contra el tiempo t .

En la figura 2.24 derecha se observa que aproximadamente después del día dos, la población de las células del tumor desaparecen, mientras que a partir del día seis la población de los linfocitos $CD8^+T$ también desaparece; por último, la población de las células asesinas NK se mantiene constante después del día nueve.

Figura 2.25: la gráfica de la izquierda muestra que, a medida que transcurre el tiempo, la población de las células del tumor crece muy rápido y después se estabiliza; mientras la gráfica de la derecha muestra cómo la población de las células asesinas decrece rápidamente y posteriormente se mantiene constante.

Figura 2.26: la gráfica de la izquierda muestra que a medida que transcurre el tiempo, la población de los linfocitos $CD8^+T$ crece muy rápido y después se mantiene constante para finalmente desaparecer; mientras la gráfica de la derecha muestra las curvas de los tres tipos de células T , NK y $CD8^+T$ contra el tiempo t .

Ambas figuras 2.25 y 2.26 corresponden a una (CI) dada por arriba de la rama inestable del diagrama de bifurcación d-T.

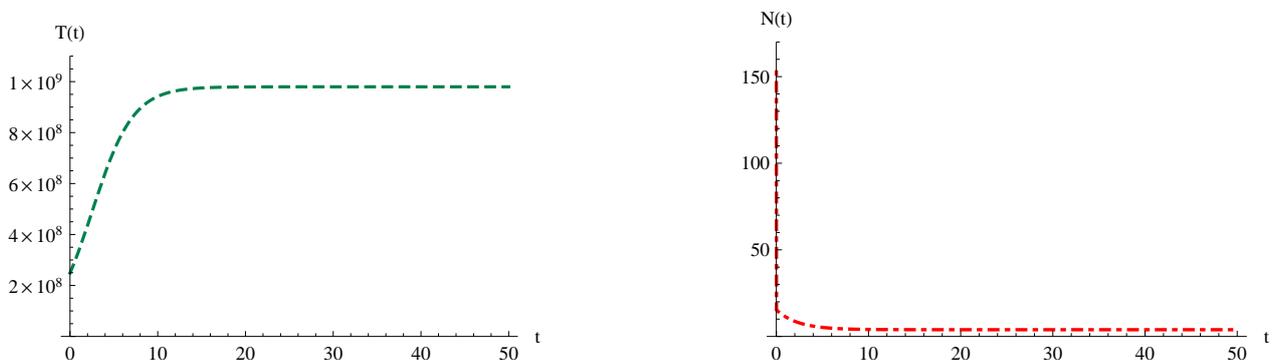


Figura 2.25: **izq.** Población de las células del tumor, $T(0) = 2.4892320678583134 * 10^8$; **der.** Población de las células NK , $N(0) = 152.8000777992085$; $t \in [0, 200]$.

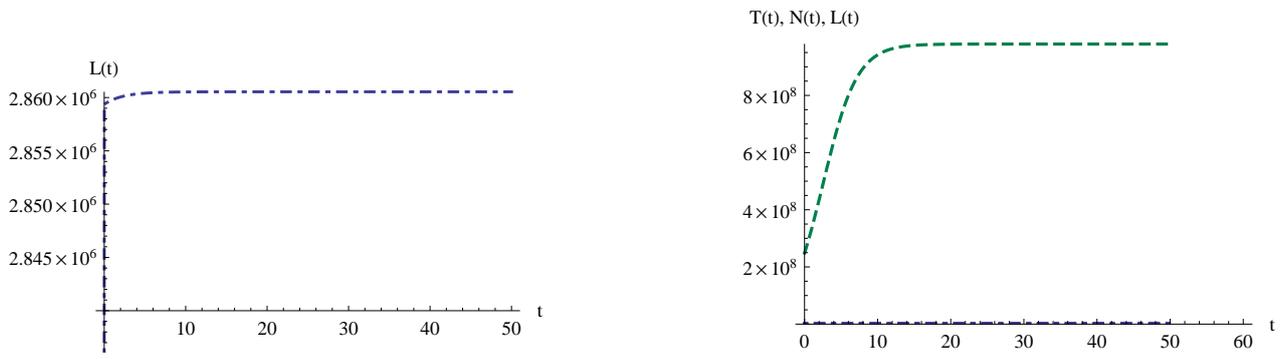


Figura 2.26: **izq.** Población de las células $CD8^+T$, $L(0) = 2.836125593979629 * 10^6$; **der.** las tres poblaciones en un mismo plano contra el tiempo t .

En la figura 2.26 derecha, se observa que la cantidad de las células del tumor crece rápido y posteriormente se mantiene constante; siempre, la población de estas células es mayor que la población correspondiente a las células asesinas NK y a los linfocitos $CD8^+T$. Por lo tanto, para cualquier condición inicial que se presente por encima de la rama inestable del diagrama de bifurcación d-T, el sistema inmune del paciente no será capaz de controlar, ni mucho menos de erradicar el tumor; la enfermedad persiste y progresa hasta que finalmente ocasiona la muerte al paciente.

La figura 2.27 muestra dos curvas solución al sistema de ecuaciones diferenciales, una corresponde a una condición inicial dada por debajo de la curva estable del diagrama de bifurcación de d-T, y la otra, a una condición inicial dada por arriba de la misma.

Se Observa que cualquier curva solución que inicie en una (CI) por debajo o por encima de la rama estable del diagrama de bifurcación d-T, siempre tiende al punto de equilibrio (PE) localizado sobre la rama superior del diagrama.

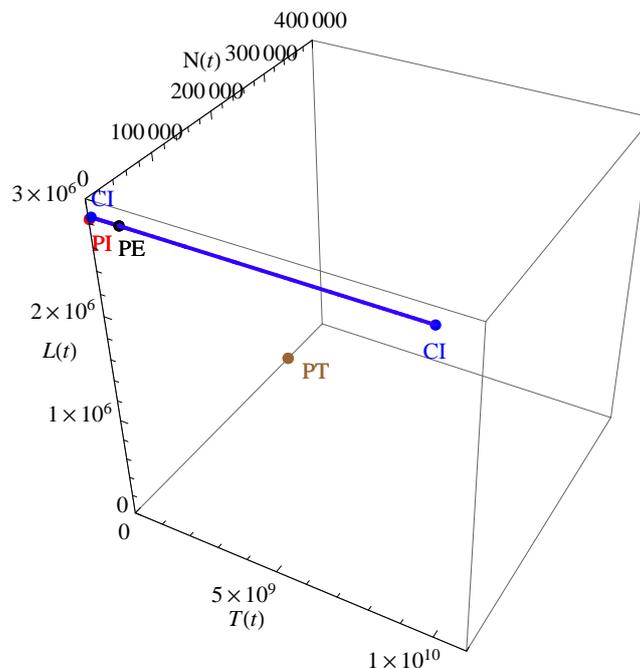


Figura 2.27: Curvas solución en 3D del sistema de EDO's para dos condiciones iniciales dadas, una con valor numérico por debajo PE y la otra para un valor por arriba de este, $CI=(9.796675812642369 * 10^7, 3.8801222710505616, 2.8605406486426103 * 10^6)$ y $CI=(9.796675812642369 * 10^9, 3.8801222710505616, 2.8605406486426103 * 10^6)$, respectivamente, con $PE=(9.796675812642369 * 10^8, 3.8801222710505616, 2.8605406486426103 * 10^6)$ localizado sobre la rama superior del diagrama de bifurcación.

Figura 2.28: la gráfica de la izquierda muestra cómo la población de las células del tumor crece muy rápido, posteriormente se estabiliza en un cierto valor localizado sobre la rama superior del diagrama de bifurcación, esto ocurre aproximadamente a partir del día veinte; mientras que la gráfica de la derecha muestra cómo la población de las células asesinas NK crece muy rápido, después decrece y posteriormente se mantiene en un valor constante.

Figura 2.29: en la gráfica de la izquierda puede verse que la población de los linfocitos $CD8^+T$ es constante y a medida que transcurre el tiempo tiende a desaparecer (esto ocurre aproximadamente por el día ochenta). Por otra parte, la gráfica de la derecha muestra las curvas de los tres tipos de células contra el tiempo t .

Ambas figuras 2.28 y 2.29 corresponden a una (CI) dada por debajo de la rama estable del diagrama de bifurcación d-T.

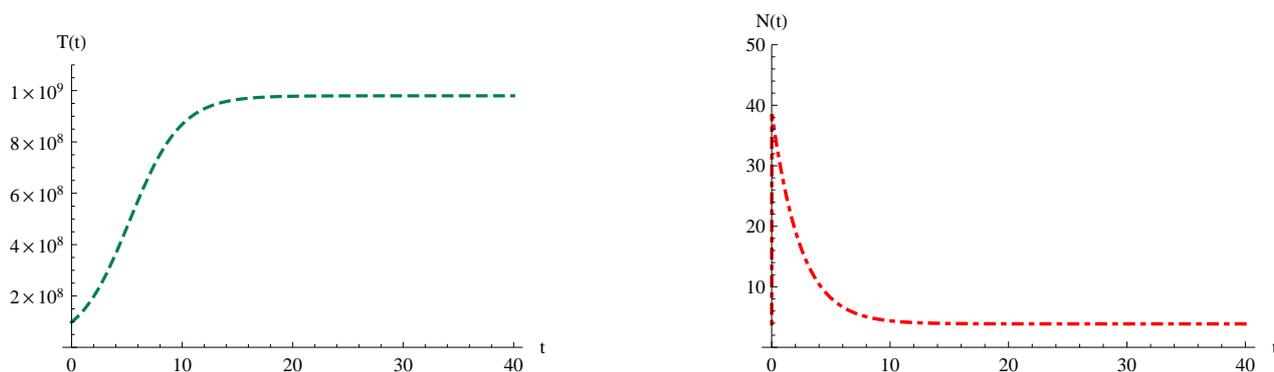


Figura 2.28: **izq.** Población de las células del tumor, $T(0) = 9.796675812642369 * 10^7$; **der.** Población de las células NK , $N(0) = 3.8801222710505616$; $t \in [0, 200]$

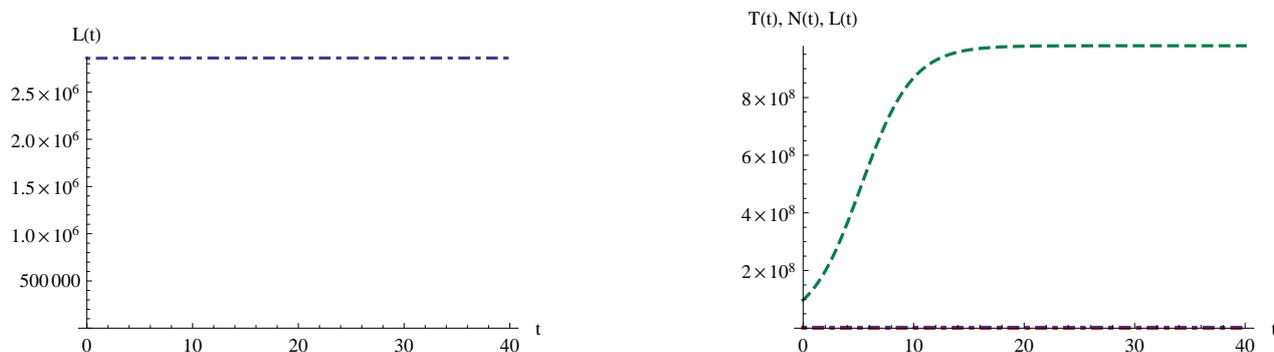


Figura 2.29: **izq.** Población de las células $CD8^+T$, $L(0) = 2.8605406486426103 * 10^6$; $t \in [0, 200]$; **der.** las tres poblaciones en un mismo plano contra el tiempo t .

En la figura 2.29 derecha se observa que la cantidad de las células del tumor crece rápidamente y posteriormente se mantiene constante. Siempre, la población de las células del tumor es mayor que las poblaciones correspondientes a las células asesinas NK y a los linfocitos $CD8^+T$.

Por lo tanto, para cualquier condición inicial que se presente por debajo de la rama estable del diagrama de bifurcación d-T, el sistema inmune del paciente no es capaz de controlar, ni mucho menos de erradicar al tumor. Luego la enfermedad persiste y progresa hasta que finalmente ocasiona la muerte al paciente.

Figura 2.30, la gráfica de la izquierda muestra cómo la población de las células del tumor decrece muy rápido, posteriormente se estabiliza en un valor de algún punto localizado sobre la rama superior estable del diagrama de bifurcación. En la gráfica de la derecha se observa que la población de las células asesinas NK decrece rápidamente, después se incrementa y por último se estabiliza en un cierto valor.

Figura 2.31, la gráfica de la izquierda muestra como la población de los linfocitos $CD8^+T$ crece, conforme transcurre el tiempo decrece rápidamente y finalmente tiende a desaparecer; por otra parte, la gráfica de la derecha muestra las curvas de los tres tipos de células T , NK y $CD8^+T$ contra el tiempo t .

Ambas figuras 2.30 y 2.31 corresponden a una condición inicial (CI) dada por arriba de la curva estable del diagrama de bifurcación d-T.

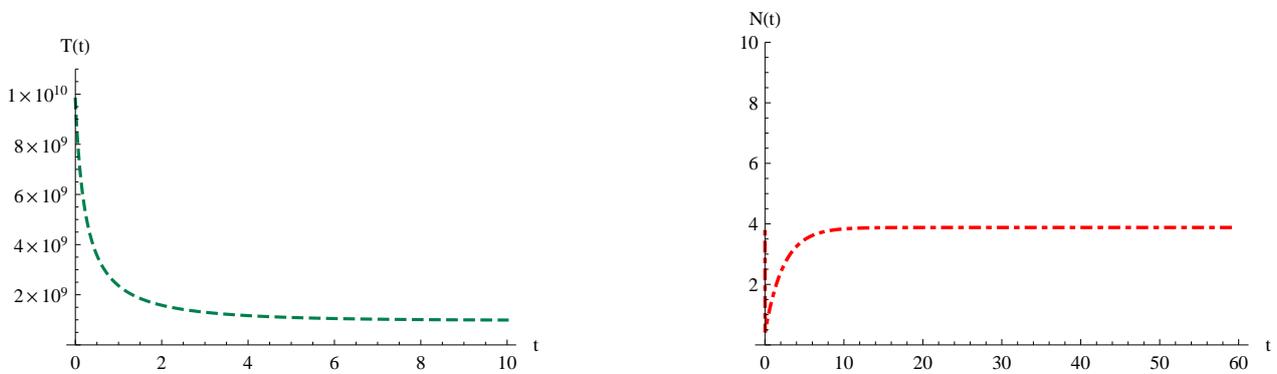


Figura 2.30: Población de las células del tumor, $T(0) = 9.796675812642369 * 10^9$; **der.** Población de las células NK , $N(0) = 3.8801222710505616$; $t \in [0, 200]$.

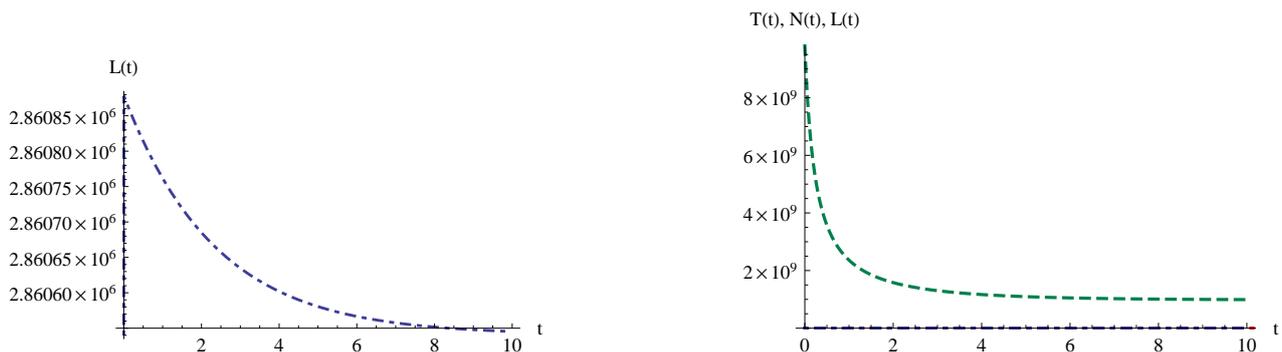


Figura 2.31: **izq.** Población de las células $CD8^+T$, $L(0) = 2.8605406486426103 * 10^6$; $t \in [0, 200]$, **der.** las tres poblaciones en un mismo plano contra el tiempo t .

En la figura 2.31 de la derecha, se observa que aún y cuando la cantidad de las células del tumor decrece rápidamente y posteriormente se estabiliza en un cierto valor, dicho valor siempre es más grande que el correspondiente al de las células asesinas NK y al de los linfocitos $CD8^+T$.

Por lo tanto, para cualquier condición inicial que se presente por arriba de la rama estable del diagrama de bifurcación d - T , el sistema inmune del paciente no es capaz de controlar, ni mucho menos de erradicar al tumor. Por lo tanto, la enfermedad persiste y progresa sin control hasta que finalmente ocasiona la muerte al paciente.

2.15. Conclusiones generales del Modelo

Después de haber mostrado los diagramas de bifurcación correspondiente a los parámetros s y d , las gráficas en 3D de las curvas solución del sistema de ecuaciones diferenciales para ciertas condiciones iniciales dadas, así como las gráficas que muestran el comportamiento de los tres tipos de células (del tumor, las asesinas y los linfocitos) con respecto al tiempo. Ahora se darán las conclusiones de este trabajo.

Este conjunto de conclusiones, serán las que de alguna forma u otra afectan para bien o para mal el estado de salud del paciente. Recordar que el estado anímico y la respuesta del sistema inmune de un paciente dependen de su estado de salud y más aún en enfermedades de este tipo.

Las conclusiones que se enuncian a continuación están basadas en los intervalos de los valores de los parámetros s y d . Así mismo, se especificará para cada uno de los parámetros cuál es el intervalo de valores que garantice al paciente el mejor estado de salud y por consecuencia el mayor tiempo de vida posible.

2.15.1. Conclusiones respecto del parámetro s

Si el valor del parámetro s está relacionado con algún tipo de tratamiento cuyo objetivo sea el de estimular o el de incrementar la población de las células del sistema inmune, entonces, será posible controlar el tamaño del tumor e incluso hasta de erradicarlo.

En la figura 2.9 podemos ver que existen tres intervalos de valores del parámetro s , dentro de los cuales el conjunto de curvas mostradas con anterioridad presentan comportamientos diferentes. A continuación se describen las alternativas:

i) Si el parámetro s toma valores comprendidos entre cero y el extremo de la curva del diagrama de bifurcación, entonces, para cualquier cantidad de células del tumor la curva solución tiende hacia el punto de equilibrio trivial (estable), es decir, el tumor decrece conforme transcurre el tiempo hasta el valor cero. Luego, el sistema inmune del paciente es capaz de controlar y de erradicar al tumor.

ii) Cuando s toma valores comprendidos entre el valor correspondiente al extremo de la curva y el punto donde la rama inferior de la misma toca al eje horizontal, puede presentarse uno de los casos siguientes:

a) para una condición inicial cuyo valor esté por debajo de la rama inferior de la curva, la curva solución del sistema de ecuaciones diferenciales tiende hacia el punto de equilibrio trivial (estable), es decir, el tumor decrece hacia el valor cero a medida que transcurre el tiempo. Luego, el sistema inmune es capaz de controlar y hasta de erradicar al tumor.

b) si la cantidad de células del tumor es tal que su valor nos lleva a una condición inicial por encima de dicha rama, la curva solución del sistema de ecuaciones diferenciales tiende hacia el punto de equilibrio estable localizado sobre la rama superior de la curva. Por lo tanto, el tumor crecerá hasta su tamaño máximo y el sistema inmune no será capaz de controlar al tumor y finalmente el paciente muere.

iii) si s toma valores mayores al punto correspondiente donde la rama inferior de la curva del diagrama de bifurcación intersecta al eje horizontal, entonces, para cualquier condición inicial no trivial la curva solución tiende hacia el punto de equilibrio estable localizado sobre la rama superior, luego, ningún tipo de tratamiento podrá controlar el crecimiento del tumor y éste a medida que transcurre el tiempo, alcanzará su tamaño máximo. El periodo de vida del paciente ahora depende de las condiciones del sistema inmune y en general de su estado físico, aunque a la postre el paciente muere.

La mejor recomendación respecto del parámetro s será que tome valores menores o iguales al valor del extremo de la curva del diagrama de bifurcación. Luego, se puede afirmar que para éste intervalo de valores del parámetro s y con la cantidad de células asesinas NK que exista en el torrente sanguíneo y con la producción de linfocitos $CD8^+T$ que el sistema inmune sea capaz de producir y sin importar que cantidad de células del tumor este presente, el sistema inmune del paciente siempre es capaz de controlar e inclusive de erradicar por completo al tumor y por consecuencia el paciente disfrutará de un mayor tiempo de vida.

2.15.2. Conclusiones respecto del parámetro d

Al igual que como se mencionó respecto al parámetro s , si este parámetro d está relacionado con algún tipo de tratamiento que ayude a estimular o a incrementar la cantidad de células del sistema inmune del paciente, de manera que el sistema inmune sea capaz de controlar el tamaño del tumor y de ser posible erradicarlo, las conclusiones que se darán a continuación respecto de éste parámetro son con el único propósito de lograr que el paciente disfrute de un mayor y mejor tiempo de vida.

En la figura 2.11 correspondiente al diagrama de bifurcación de este parámetro, se observa que existen dos intervalos de valores en los cuales el conjunto de curvas mostradas con anterioridad presentan comportamientos diferentes, a continuación se describe cada uno de estos intervalos:

i) Si el parámetro d toma valores comprendidos entre cero y el punto extremo de la curva del diagrama de bifurcación y dependiendo de la cantidad de células del tumor que exista, puede presentarse una de las dos situaciones siguientes:

a) si el estado de salud del paciente es bueno, entonces, el nivel de células asesinas NK estará al 100%; y si la producción de células $CD8^+T$ por parte del sistema inmune es normal ante la presencia del tumor, entonces, para cualquier cantidad de células del tumor cuyo valor se encuentre por debajo de la rama inferior de la curva del diagrama de bifurcación, la curva solución del sistema de ecuaciones diferenciales tiende hacia el punto de equilibrio trivial estable, es decir, la cantidad de células del tumor decrece a cero a medida que transcurre el tiempo y por lo tanto, el sistema inmune del paciente no solo es capaz de controlar el tamaño del tumor sino hasta de erradicarlo por completo.

b) al igual que en el caso anterior, considerando que el estado de salud del paciente sea bueno, luego, el nivel de células asesinas NK estará al 100%; y si la producción de células $CD8^+T$ por parte del sistema inmune es normal ante la presencia del tumor, entonces, para cualquier cantidad de células del tumor cuyo valor se encuentre por encima de la rama inferior de la curva del diagrama de bifurcación, la curva solución del sistema de ecuaciones diferenciales tiende hacia el punto de equilibrio estable localizado sobre la rama superior de la curva del diagrama de bifurcación, es decir, el tumor crecerá hasta alcanzar casi su tamaño máximo. Si esta situación se llega a presentar, entonces el sistema inmune del paciente no es capaz, bajo ningún tipo de tratamiento, de controlar el tamaño del tumor y a la postre ocasionará la muerte al paciente.

ii) Al igual que en el apartado (i), si las condiciones son tales que el estado de salud del paciente sea bueno y si el parámetro d toma valores mayores que el correspondiente al extremo de la curva del diagrama de bifurcación, entonces, para cualquier cantidad de células del tumor la curva solución del sistema de ecuaciones diferenciales tiende hacia el punto de equilibrio trivial estable, es decir, el tumor decrece conforme transcurre el tiempo hasta el valor cero.

Por lo tanto, el sistema inmune del paciente es capaz de controlar y hasta de erradicar por completo al tumor.

La mejor recomendación respecto del parámetro d será que tome valores mayores o iguales al valor correspondiente al extremo de la curva del diagrama de bifurcación. Luego, para éste intervalo de valores del parámetro d , con la cantidad de células asesinas NK que exista en la sangre, con la producción de células $CD8^+T$ que el sistema inmune sea capaz de producir y sin importar la cantidad de células del tumor que exista, el sistema inmune del paciente siempre será capaz de controlar e inclusive hasta de erradicar al tumor. Por lo tanto, el paciente disfrutará de un mayor tiempo de vida.

Trabajo a futuro para este modelo

Finalmente, como trabajo a futuro para este modelo quedará pendiente.

Analizar el modelo considerando conjuntamente los dos tipos de tratamientos y ver primero, que tan rápido se restablecen los niveles de las células del sistema inmune y segundo, cuál será la cantidad máxima de células del tumor que bajo esta situación el sistema inmune es capaz de controlar y de erradicar al tumor.

Tratar de construir y de agregar al sistema original de ecuaciones diferenciales del modelo, una nueva ecuación que describa un tratamiento por radioterapia.

Bibliografía

- [1] de Pillis, L.G., Gu, W. and Radunskaya, A.E. *Mixed immunoteraphy and chemotherapy of tumors*. modelling, applications and biological interpretations, 2006, p. 841-862
- [2] Preziosi, Luigi. *Cancer Modeling and Simulation*. Mathematical Biology and Medicine, Series Chapman and Hall/CRC, 2003, p. 97-142
- [3] Perry, Michael C. *The Chemotherapy Source Book*, 3rd edition, by Lippincott Williams and Wilkins Publisher, 2001, cap. 7, 8 y 16
- [4] Murray, J.D. *Mathematical Biology, An introduction*, 2002, p.79-118
- [5] Edelstein-Keshet, Leah *Mathematical Models in Biology*. SIAM, 2005, cap. 1-2-3-4-5-6-7-8
- [6] Hollinshead, W.H. *Anatomía Humana*, Harla, 2005
- [7] Braun, Martin *Differential Equations and their Applications*. An Introduction to Applied Mathematics, Springer, 3rd. edition, 1983, p. 370-463
- [8] Boyce, William E. and DiPrima, Richard C. *Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems*. John Wiley and Sons, Inc. 8th. edition, 2005, cap. 7-8-9
- [9] Henry, Ricardo *A Modern Introduction to Differential Equations*. Houghton Mifflin Company, 2003
- [10] Seydel, Rüdiger *Practical bifurcation and Stability Analysis*. Interdisciplinary Applied Mathematics, Springer, 8th. edition, 2010