



UNIDAD IZTAPALAPA  
División de Ciencias Básicas e Ingeniería  
Maestría en Ciencias (Matemáticas)

“Modelos matemáticos en tratamientos de cáncer mediante el  
uso de virus”

Tesis

Que para obtener el grado de Maestro en Ciencias (Matemáticas)

PRESENTA:

Marcos Jair López Diego  
Matrícula: 2212801568  
marcoslpzj09@gmail.com

Director:

Dr. Mario Gerardo Medina Valdez

Jurado:

Presidenta:

Dra. Martha Alvarez Ramírez

Secretario:

Dr. Gamaliel Blé González

Vocal:

Dr. Mario Gerardo Medina Valdez

Iztapalapa, Ciudad de México a 22 de Julio de 2024

# Agradecimientos

Le agradezco infinitamente a mi familia, por todo su apoyo y confianza, a mi madre por estar siempre conmigo, a mi padre y mis hermanos, espero nunca defraudarlos.

Agradezco de manera muy especial a la Dra. Martha Alvarez Ramírez, gracias por compartir sus conocimientos conmigo, por la ayuda que me brindo. Quiero dar gracias al Dr. Gamaliel Blé González, sin duda, gracias a sus valiosas observaciones me han permitido enriquecer más mi trabajo y así poder culminar mi tesis de maestría. Gracias también a mi director de tesis Dr. Mario Gerardo Medina por aceptarme como su estudiante. A todos aquellos que compartieron su tiempo con un servidor muchas gracias.

# Índice general

<b>1. Modelos de crecimiento tumoral</b>	<b>11</b>
1.1. Modelo de Malthus . . . . .	13
1.2. Modelo logístico . . . . .	14
1.3. Modelo de Mendelsohn . . . . .	19
1.4. Modelos de crecimiento con respecto a la superficie del tumor . . . . .	20
1.5. Modelo de crecimiento respecto de la superficie con pérdida de masa del tumor . . . . .	22
1.6. Modelo de Von Bertalanffy . . . . .	24
1.7. Crecimiento de tipo Gompertz . . . . .	26
1.8. Comentarios sobre el análisis comparativo de varios modelos de crecimiento de tumores . . . . .	28
<b>2. Modelo con crecimiento de tipo Gompertz</b>	<b>31</b>
2.1. Punto de equilibrio de tratamiento fallido . . . . .	36
2.2. Punto de equilibrio de coexistencia . . . . .	36
2.3. Estabilidad del punto $Q_1$ . . . . .	38
2.4. Estabilidad del punto $Q_2$ con $\gamma \neq 1$ . . . . .	39
2.5. Estabilidad del punto $Q_1$ con $\gamma = 1$ . . . . .	41
2.6. Estudio de la bifurcación en el punto $Q_1$ . . . . .	43
<b>3. Estudio numérico del modelo de viroterapia con crecimiento tumoral tipo Gompertz</b>	<b>46</b>

3.1. Bifurcaciones con respecto del parámetro $\xi$ y $\gamma$ . . . . .	47
3.1.1. Cálculo del primer coeficiente de Lyapunov $\ell_1$ para la bifurcación de Hopf en el punto de coexistencia del sistema (2.3) . . . . .	55
<b>4. Modelo con crecimiento logístico</b>	<b>58</b>
4.1. Planteamiento del modelo . . . . .	58
4.2. Puntos de equilibrio . . . . .	61
4.3. Estabilidad lineal de los puntos de equilibrio . . . . .	62
4.4. Estudio de la bifurcación en $P_1$ . . . . .	64
<b>5. Bifurcaciones en el modelo logístico</b>	<b>67</b>
5.1. Bifurcaciones con respecto del parámetro $\beta$ . . . . .	67
5.1.1. Cálculo del primer coeficiente de Lyapunov para la bifurcación de Hopf obtenida en el (4.3) con $\beta$ como parámetro de bifurcación	70
5.2. Bifurcaciones con respecto del parámetro $\delta_V$ . . . . .	72
5.3. Bifurcaciones con respecto del parámetro $\delta_I$ . . . . .	75
<b>6. Conclusiones</b>	<b>77</b>
<b>Apéndice A. Modelos compartimentales</b>	<b>79</b>
<b>Apéndice B. Sistemas de ecuaciones diferenciales</b>	<b>81</b>
<b>Apéndice C. Cálculo del primer coeficiente de Lyapunov</b>	<b>84</b>
<b>Apéndice D. Criterio de Routh-Hurwitz</b>	<b>87</b>
<b>Apéndice E. Bifurcaciones en puntos de equilibrio no hiperbólicos</b>	<b>89</b>
<b>Apéndice F. Cálculo del límite <math>(U_S, V_S, I_S) \rightarrow (1, 0, 0)</math> cuando <math>\beta \rightarrow \frac{\delta_V}{(\alpha - 1)}</math></b>	<b>91</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>92</b>

# Índice de figuras

1.1.	Curvas solución de la ecuación logística con $a = 0.5$ y $K = 5$ . . . . .	16
1.2.	Gráficas de diferentes soluciones de la ecuación logística, con misma condición inicial $C(0) = 1mm^3$ para $K = 10$ , $a = 0.02, 0.05, 0.1, 0.3$ . . . . .	17
1.3.	Comparativo de distintas soluciones de la ecuación malthusiana ( $a = 0.02$ ), logística ( $a = 0.02, K = 20$ ), logística general ( $a = 0.02, K = 20, \alpha = 0.5$ ; $a = 0.02, K = 20, \alpha = 1.5$ ; $a = 0.02, K = 20, \alpha = 5.0$ ), con misma condición inicial $C_0 = 1mm^3$ . . . . .	18
1.4.	Curvas de crecimiento proporcional a la superficie tumoral, con $b = 0.1$	21
1.5.	Curvas de crecimiento proporcional a la superficie del tumor y muerte proporcional al tamaño del tumor. . . . .	22
1.6.	Gráfica de la solución del modelo de Bertalanffy con $\alpha - \beta < 0$ , donde $W(t)$ es decreciente. . . . .	25
2.1.	Diagrama de flujo de las interacciones de las células tumorales mediante la inyección de un virus oncolítico descrito por el modelo (2.1). . . . .	32
2.2.	Diagrama de la interacción de células tumorales descrito por el sistema (2.3). . . . .	35
3.1.	Diagrama de bifurcación en el plano $(\xi, U)$ , con $\gamma = m = 0.1$ , $K = 100$ .	47
3.2.	Ciclo límite estable en espacio $(U, I, V)$ , para $m = \gamma = 0.1$ , $K = 100$ y $\xi_H = 0.0428964$ . . . . .	49
3.3.	Diagrama de bifurcación en plano $(\gamma, U)$ con valores de los parámetros $m = 0.1$ , $\xi = 0.01$ y $K = 100$ . . . . .	49
3.4.	Ampliación del diagrama de bifurcación en plano $(\gamma, U)$ con valores de los parámetros $\gamma = 1$ , $m = 0.1$ , $\xi = 0.01$ y $K = 100$ . . . . .	51
3.5.	Ciclo límite estable en plano $(\gamma, U)$ , para $\gamma_H = 0.0235026$ . . . . .	51

3.6. Ciclo límite estable para $m = 0.1$ , $\xi = 0.01$ , $K = 100$ y $\gamma_H = 0.0235026$ .	52
3.7. Diagrama de bifurcación en plano $(\xi, U)$ , para valores de los parámetros $m = 0.5$ , $\gamma = 0.1$ y $K = 100$ .	53
3.8. Ampliación del ciclo límite inestable en plano $(\xi, U)$ , con $m = 0.5$ , $\gamma = 0.1$ , $K = 100$ y $\xi_H = 0.138811$ .	54
3.9. Ciclo límite inestable en $(U, I, V)$ , para el parámetro $\xi_H = 0.138811$ .	54
5.1. Diagrama de bifurcación en plano $(\beta, U)$ con los valores de parámetros dados en la tabla 5.1, donde las líneas discontinuas (rojas) representa los valores donde $P_1$ es inestable, mientras que las líneas continuas (azules) son valores donde es estable.	69
5.2. Ciclo límite estable originado por la bifurcación de Hopf para $r_U = 0.3$ , $\alpha = 3500$ , $\delta_V = 4$ , $\delta_I = 1$ y $\beta_H = 0.00871$ .	70
5.3. Diagrama de bifurcación en el plano $(\delta_V, U)$ , para valores $\delta_I = 1.2$ , $\beta = 0.002$ y $\alpha = 3500$ .	74
5.4. Ampliación del ciclo límite en el plano $(\delta_V, U)$ para valores de los parámetros $r_U = 0.3$ , $\beta = 0.002$ , $\delta_I = 1.2$ y $\delta_{V_H} = 1.2766$ .	74
5.5. Ciclo límite en el plano $(U, V, I)$ para valores de los parámetros $r_U = 0.3$ , $\beta = 0.002$ , $\delta_I = 1.2$ y $\delta_{V_H} = 1.2766$ .	75
5.6. Diagrama de bifurcación en el plano $(\delta_I, U)$ , para valores $\beta = 0.002$ , $\delta_V = 5$ , $r_U = 0.3$ y $\alpha = 3500$ .	76
6.1. Diagrama de bifurcación del sistema (4.3) para valores de $r_U = 0.3$ , $\beta = 0.02$ , $\delta_V = 4$ , $\alpha = 3500$ y $\delta_I = 9$ , en el plano $(\delta_V, U)$ .	78
A.1. Modelo unicompartmental	80
A.2. Diagrama con tres compartimentos.	80
C.1. Bifurcación de Hopf supercrítica: $\ell_1 < 0$ .	85
C.2. Bifurcación de Hopf subcrítica: $\ell_1 > 0$ .	86

# Índice de tablas

1.1. Cuadro comparativo de varios modelos matemáticos que se pueden usar para describir la dinámica de crecimiento tumoral de diferentes tipos de cáncer. Tabla tomada de [22]. . . . .	30
2.1. Tabla de Routh-Hurwitz del polinomio (2.13). . . . .	40
3.1. Notación de <i>MatCont</i> y caracterización de algunas bifurcaciones. . . . .	46
4.1. Significado biológico de los parámetros. . . . .	59
5.1. Valores de los parámetros para el estudio del diagrama de bifurcación. . . . .	68
D.1. Tabla de Routh-Hurwitz para un polinomio de grado $n$ . . . . .	87

# Resumen

La viroterapia oncolítica es uno de los múltiples tratamientos contra el cáncer. Los virus oncolíticos están diseñados genéticamente para eliminar células tumorales en crecimiento, basados en experimentos en ratones desnudos (ratones de laboratorio calvos que tienen la glándula del timo dañada o carecen de ella), pues estos ratones son capaces de recibir injertos tumorales sin rechazarlos.

Estas modificaciones dieron lugar a una nueva terapia basada en virus para combatir el cáncer, llamada viroterapia. En este trabajo se realiza el estudio de dos modelos mediante sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias de un tratamiento tumoral-viral. El principal objetivo de este trabajo es el estudio de los modelos presentados en [10] y [20], del tratamiento de cáncer mediante el uso de virus oncolíticos usando dos modelos de crecimiento tumoral, el modelo de Gompertz y el modelo logístico.

De esta forma, la presentación del trabajo es la siguiente.

- Se presentan distintos tipos de modelos de crecimiento de un tumor.
- Determinamos los puntos de equilibrio, así como su estabilidad lineal en el modelo donde se considera un crecimiento del tumor de tipo Gompertz.
- Llevamos a cabo un estudio computacional de este modelo, donde se usa el paquete computacional *MatCont* que permite realizar continuación numérica de puntos de equilibrio para determinar la posible existencia de bifurcaciones.
- Se considera un segundo modelo de tratamiento de viroterapia para el cáncer, donde el modelo de crecimiento del tumor es de tipo logístico; asimismo, se determinan los puntos de equilibrio y su estabilidad.
- Con la ayuda del paquete *MatCont* se realiza un estudio de posibles bifurcaciones donde el modelo de crecimiento del tumor considerado es de tipo logístico.
- Finalmente, se presentan conclusiones de este trabajo.

# Introducción

El cáncer es una de las enfermedades que cobra mayor cantidad de muertes al año en el mundo, de hecho es la segunda causa de muerte en el mundo. Información del Instituto Nacional de Geografía y Estadística (INEGI) nos muestra que en 2022 se registraron 89,574 muertes relacionadas con el cáncer, o tumores malignos. La tasa de defunciones aumentó de 62.04 por cada 100 mil personas en 2012, a 68.92 en 2022 de acuerdo a [8].

El cáncer engloba a una gran familia de enfermedades relacionadas con una división celular descontrolada y la propagación de células cancerosas. Un tumor puede ser sólido, estar formado por masas de tejido suave o puede ser no sólido, como la leucemia. Uno de los fenómenos recurrentes en el cáncer es la llamada metástasis que consiste en la propagación de células cancerosas de un primer sitio a otros lugares de un organismo.

Desde hace muchos años se han implementado medidas que buscan restringir el crecimiento de un tumor o llegar a erradicarlo completamente. Existen muchos y variados tipos de cáncer y las terapias que reciben los pacientes dependen en gran medida del tipo de cáncer y el grado de avance que este presenta.

Desde hace casi un siglo los especialistas han documentado casos de pacientes de cáncer que al sufrir de alguna infección viral, el crecimiento del cáncer sufría una disminución o remisión, lo que los llevó a realizar mayores estudios de este tipo de relación entre células tumorales y virales [5].

El desarrollo de la llamada oncología matemática, podemos decir, es bastante reciente y tiene como objetivo integrar y aplicar modelos matemáticos y computacionales que permitan entender y predecir el inicio, crecimiento y la progresión de un cáncer, dichos modelos ayudan a mejorar los tratamientos contra el cáncer.

La terapia de interés en este trabajo es la llamada viroterapia oncolítica, donde el tratamiento consiste en usar un tipo de virus que infecta y provoca la lisis de las células cancerosas, con la ventaja de no hacer esto en las células no cancerosas. Algunas veces esta terapia se usa de manera simultánea con algunas otras terapias. La viroterapia oncolítica puede facilitar la destrucción de las células tumorales cuando se administra quimioterapia y radioterapia. Es un tipo de terapia dirigida. También se llama terapia

vírica, terapia vírica oncolítica o simplemente viroterapia. Se le considera como un tratamiento experimental para el tratamiento de cáncer. Un problema que puede surgir con este tratamiento consiste en que el sistema inmune ataquen a los virus y los eliminen, evitando con ello a que estos lleguen al sitio donde se encuentra el tumor. En visto de lo anterior, estos se deben modificar para mejorar su capacidad para sobrevivir al sistema inmune. En 2005, China aprobó el primer virus oncolítico para el tratamiento contra el cáncer de cuello (H101) [7].

Un buen conocimiento del tumor y su forma en que crece es fundamental en el estudio de los distintos tipos de cáncer. Algunos tipos de funciones usadas para modelarlos son los modelos de crecimiento de Verhulst o también conocido como modelo logístico y otro de ellos es el llamado modelo de crecimiento de Gompertz. Existen otros como los modelos de crecimiento de tipo Bertalanffy. Distintos estudios muestran que dos de los modelos que pueden ser de mayor utilidad al estudiar el crecimiento de diferentes tipos de cáncer son el logístico y el de Gompertz, esto se debe a que, experimentalmente, se adaptan de manera muy precisa a la descripción del crecimiento de células de diferentes tipos de cáncer.

En vista de ello, es que estos modelos de crecimiento de células tumorales con curvas de crecimiento sigmoidales son los que se usarán para estudiar dos modelos diferentes para un tratamiento de cáncer mediante la llamada viroterapia.

En estos, se consideran tres tipos de poblaciones, mutuamente excluyentes: células virales, células tumorales que no han sido infectadas por el virus y aquellas células tumorales que sí han sido infectadas por el virus.

Los modelos matemáticos considerados son sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden, los cuales toman en cuenta solamente los aspectos más elementales en la interacción entre tres especies celulares: células tumorales normales, células virales y células tumorales infectadas por el virus. Un papel fundamental en el estudio dinámico lo juegan los parámetros existentes en cada uno de los modelos, los cuales están relacionados con aspectos fundamentales de los mismos. Estos son los que nos permiten estudiar posibles fenómenos de bifurcaciones que puedan llegar a existir en estos modelos.

Es de observar que en los modelos estudiados no se considera la respuesta inmune del organismo a la aparición de las células tumorales. Esta respuesta inmune de un organismo influirá seguramente en un cambio de la dinámica de la interacción entre las poblaciones. Tampoco se considera la posibilidad de que las células normales (no tumorales) puedan ser también infectadas por el virus. Como consecuencia, se tendría una nueva interacción pues estas células normales infectadas por el virus pueden contribuir al crecimiento de la población viral y a una disminución de las tumorales.

Existen otros modelos (ver, por ejemplo, [1]) para estudiar el tratamiento de cáncer mediante viroterapia, la diferencia radica en el hecho que consideran los tres tipos de

poblaciones mencionados, y además se añaden las células T, que son los linfocitos o células que son parte del sistema inmune del organismo y lo ayudan a proteger de las infecciones así como a atacar las células cancerosas y aparecen más parámetros en el sistema lo que da como resultado un modelo en dimensión cuatro, el cual resulta más complejo desde el punto de vista matemático. Por esto es que se han elegido los modelos mencionados, pues el estudio dinámico resulta menos complicado que este último y se pueda obtener más información sobre los resultados de este tratamiento.

El propósito principal de este trabajo es estudiar desde un punto de vista del modelado matemático la respuesta al tratamiento de cáncer mediante viroterapia, considerando dos modelos diferentes, en el primero el crecimiento del tumor obedece a un comportamiento tipo Gompertz y en el segundo este crecimiento obedece a un modelo logístico. Ya que ambas curvas son muy semejantes, de tipo sigmoideal, se espera haya resultados semejantes al estudiar ambos modelos.

En el capítulo 1 se hace una revisión de distintos tipos de modelos de crecimiento de un tumor. Existen estudios que comparan diferentes modelos y determinan cuales de esos modelos se adaptan mejor para predecir el comportamiento en la manera en que aumentan su tamaño ciertos tipos de tumores. En el capítulo 2 se estudian los equilibrios existentes, así como su estabilidad lineal en el modelo donde se considera un crecimiento del tumor de tipo Gompertz. Un estudio computacional de este modelo se realiza en el capítulo 3, donde se usa el paquete computacional *MatCont* que permite realizar continuación numérica de puntos de equilibrio y órbitas periódicas para determinar la posible existencia de bifurcaciones. Para el capítulo 4 se considera el tratamiento de viroterapia para el cáncer, pero el modelo de crecimiento del tumor es logístico; se determina la existencia de puntos de equilibrio y su estabilidad. En el capítulo 5, con la ayuda del paquete *MatCont* se realiza un estudio de posibles bifurcaciones. Finalmente, se presentan conclusiones de este trabajo.

# Capítulo 1

## Modelos de crecimiento tumoral

Un aspecto importante a tomar en cuenta en el proceso de modelado es que de un problema del mundo real se toman usualmente sus características mas simples, pues a partir de ellos se entiende cuáles procesos son más o menos importantes en el estudio de la dinámica del problema, y de esta forma, tomar en cuenta aquellos que no afecten de manera sustancial la utilidad del modelo. Un modelo no representa cabalmente al fenómeno, no es una reproducción fiel del mismo, sino una herramienta que nos permite entenderlo lo mejor, posible, en la medida que, al contrastar los resultados y la interpretación de ellos y estos reproduzcan información ya sea experimental o *in situ* podemos pensar que tenemos considerados los elementos mas importantes del fenómeno en el modelo, si esto no ocurre, se debe modificar el modelo tomando en cuenta mas información del problema a estudiar y proceder a establecer un nuevo modelo.

El cáncer engloba un conjunto de más de cien enfermedades, cada una de ellas con una naturaleza dinámica distinta y medio ambientes que son únicos; cada uno de ellos posee características propias. Entre los distintos tipos de cáncer, algunos de los más conocidos son la leucemia, el cáncer de mama, de pulmón, de vejiga. Dichos modelos contienen una cierta cantidad de parámetros y cada uno de ellos representan características específicas del tipo de cáncer, las cuales son asignadas a partir de experimentos de laboratorio y de la muy extensa literatura clínica dependiendo el tipo de cáncer que se desee modelar.

La llamada oncología matemática se ha hecho de distintos modelos cuantitativos para estudiar el crecimiento de los tumores y posiblemente proveer de tratamientos. Podemos hallar en la literatura aproximadamente seis modelos que se consideran clásicos y han sido avalados por estudios de laboratorio que los consideran útiles en el estudio de la dinámica de crecimiento de ciertos tipos de cáncer. Entre estos se encuentran los modelos exponencial, logístico, modelo clásico de Bertalanffy, el conocido como modelo clásico de Gompertz y un modelo de Gompertz generalizado. Son parte de innumerables artículos científicos, libros y de cursos curriculares de oncología matemática [12] y [22].

Los modelos llamados homogéneos, deben su nombre a que se supone que los tipos de cáncer se componen de tejido semejante y no toman en cuenta los efectos espaciales para dar una explicación del crecimiento dinámico de los tumores. Estos modelos, que veremos en este capítulo, se presentan a través de una ecuación diferencial o un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias. Debemos enfatizar que estos modelos son obtenidos de manera empírica y no a través de leyes naturales, como los modelos que se estudian en cursos clásicos de matemáticas aplicadas, física o química, entre otros. Por esta misma razón no es posible nos provean de información sobre los mecanismos inherentes de crecimiento de los tumores.

Hemos comentado que un aspecto importante a tomar en cuenta es la forma en que un tumor crece. A lo largo de los años se han desarrollado distintas maneras de explicar la forma en las cuales crecen los tumores, para ello se han propuesto distintos modelos matemáticos que intentan dar respuesta a las interrogantes que se han planteado. Los modelos que se presentarán mediante ecuaciones diferenciales de primer orden, o en su caso, sistemas de ecuaciones diferenciales de primer orden. Es claro que estos son importantes no solo desde el punto de vista de las matemáticas, sino porque nos pueden proveer de material sobre la forma en que crece un tumor, además que pueden ser cotejados con datos experimentales.

De acuerdo a [24], publicado en 1982, un modelo matemático de crecimiento tumoral debe poseer las siguientes características:

1. Tener una base fisiológica.
2. Poseer un número mínimo de parámetros.
3. Las variables que describen el modelo deben ser medibles de modo que sea posible recabar datos experimentales.
4. El modelo debe ajustarse a los datos experimentales.
5. Predecir el comportamiento del crecimiento de un tumor con una precisión razonable.
6. Mejorar la comprensión del crecimiento del tumor a niveles microscópico y macroscópico.
7. Debe ser lo suficientemente amplio de modo que pueda usarse en diferentes pacientes o animales que padezcan el mismo tipo de tumor. Al no ser el cáncer de un solo tipo, no puede ser posible usar un modelo para todos los distintos tipos de tumores.

Un tumor es un sistema terriblemente complejo, ya que involucra un gran número de procesos biológicos, donde se incluye la regulación de la proliferación del ciclo de

una célula, angiogénesis y la forma que el cáncer escapa al proceso inmunitario, solo por mencionar algunos de ellos. Durante los últimos años se han desarrollado distintos modelos, usando ecuaciones diferenciales. Con modelos relativamente simples en apariencia, pero se ha logrado atrapar la esencia del crecimiento de tumores, algunos modelos que veremos son más propicios para estudiar el crecimiento de cierto tipos de cáncer, lo que se ha corroborado con estudios experimentales que han sido publicados en artículos en revistas de investigación. Algunos fueron desarrollados con datos de dos sistemas experimentales *en vivo*: un carcicoma pulmonar de Lewis y un carcicoma de mama, los modelos fueron contrastados con datos experimentales y que permitiesen realizar predicciones de crecimiento tumoral.

Estos modelos comprenden el exponencial-lineal, la ley de las potencias, logístico, de Gompertz, logístico generalizado, de von Bertalanffy y el modelo con capacidad de carga dinámica. Para el caso de cáncer de mama los modelos de Gompertz y el exponencial-lineal tuvieron los mejores resultados. Este último tuvo un éxito de más del 80 % en sus predicciones de hasta 12 días. En el caso de cáncer de pulmón los modelos de potencias y de Gompertz tuvieron resultados bastante interesantes con predicciones de al menos 70 %. Algunas tasas de éxito desde 14.9 % hasta 62 %.

## 1.1. Modelo de Malthus

En esta sección estudiaremos el llamado modelo malthusiano, conocido también como exponencial, así como el exponencial lineal. Este modelo es uno de los primeros modelos que se estudian en un curso de ecuaciones diferenciales,

$$\frac{dN}{dt} = aN, \quad N(0) = N_0, \quad (1.1)$$

donde  $N(t)$  denota el número o concentración de células tumorales,  $a$  es su tasa de crecimiento intrínseco ( $a = n - d$ , donde  $n$  es la tasa de nacimiento y  $d$  es la correspondiente a los decesos) y  $N_0$  es su cantidad inicial. Sabemos que la solución de (1.2) está dada por la función

$$N(t) = N_0 e^{at}. \quad (1.2)$$

Una pregunta, ciertamente natural, consiste en determinar el tiempo que le lleva a un tumor duplicar su tamaño. Es interesante observar que en este modelo el tiempo de duplicación  $\tau_2$  de un tumor es el mismo para cualquier cantidad inicial  $N_0$  de células tumorales. Usando (1.2), un cálculo directo muestra que  $\tau_2 = \frac{\ln 2}{a}$ , valor que es independiente de  $N_0$ . Este valor  $\tau_2$  nos dice qué tan rápido crece un tumor cuando es modelado mediante (1.1).

El modelo (1.1) ha sido contrastado con experimentos *in vitro* de crecimiento de tumores, donde se provee de nutrientes y otros factores de crecimiento de manera abundante. Desafortunadamente, los tumores, experimentalmente y en pacientes no

muestran este comportamiento en su crecimiento para todo tiempo  $t$ . Lo que ocurre realmente es que el tumor tiende a una saturación final. Este modelo no logra capturar la disminución que se observa en la tasa de crecimiento en los experimentos *in vitro* o *in vivo*. ¿cuál es la razón de esto? Al crecer y aumentar el número de células tumorales no todas ellas tienen acceso de igual manera a los nutrientes y otros elementos que les ayudan en su crecimiento.

El modelo exponencial solo captura datos de manera adecuada en las primeras etapas de crecimiento de los tumores.

Un hecho que se ha visto experimentalmente, que no todas las células presentan división celular. Muchas células tumorales tienen un núcleo necrótico<sup>1</sup> que no contribuyen al crecimiento celular total y el crecimiento del tumor presenta un modelo exponencial-lineal

$$\frac{dN}{dt} = \begin{cases} aN, & \text{si } t \leq \tau \\ b, & \text{si } t > \tau \end{cases} \quad (1.3)$$

con condición inicial  $N(0) = N_0$ , donde el instante  $\tau$  es elegido de modo que la solución de (1.3) sea una función continua y representa el instante en el cual el modelo cambia de un comportamiento exponencial a uno lineal.

## 1.2. Modelo logístico

Podría decirse que para el modelo logístico no existe una base fisiológica clara sobre su uso en el modelado de crecimiento de tumores. Sin embargo, no deja de ser sorprendente que se adapta muy bien a distintos conjuntos de datos experimentales y aún su uso continúa en distintos modelos de crecimiento tumoral. De hecho, este fue quizá el primer modelo usado para estudiar la dinámica de crecimiento de células cancerosas en 1923 ([21]).

Este modelo lo hemos encontrado en otras circunstancias. Recordemos que en una población de células cancerosas, cuando su número es pequeño, su crecimiento sigue un modelo malthusiano  $\frac{dC}{dt} = aC$ . Al crecer el número de células o el volumen del tumor, las células no tendrán suficiente alimento o, en su caso, espacio vital para seguir desarrollándose en número o volumen, por lo que habrá enfrentamientos entre ellas, lo que produce cierta cantidad de muertes. Esta cantidad corresponde a una proporción de todos los enfrentamientos posible entre ellas, la cual denotamos por  $bC^2$ .

Siguiendo una ecuación de balance, considerando los elementos ya explicados,

---

<sup>1</sup>La necrosis es un proceso que resulta en la destrucción de células o tejidos después de sufrir un daño irreversible

tenemos que la variación de  $C$ , con respecto del tiempo, está dada por

$$\frac{dC}{dt} = aC - bC^2.$$

Esta ecuación puede reescribirse como

$$\frac{dC}{dt} = aC \left(1 - \frac{C}{K}\right),$$

donde  $K = \frac{a}{b}$  es la *capacidad de carga* del sistema, la constante  $a$  es la constante de crecimiento de las células cuando su número es pequeño y en este caso, el crecimiento de ellas es exponencial. Más aún, si la capacidad de carga es muy grande, entonces el término  $\frac{C}{K}$  es suficientemente pequeño y el término que dicta la dinámica corresponde al crecimiento malthusiano para tiempos pequeños, y a medida que la población crece la tasa de crecimiento de la población disminuye, y la población tiende al valor  $K$ . O también, si la constante  $b$  que es la tasa de muertes de células cancerosas es muy pequeña, entonces  $K$  es muy grande, y efectivamente, el crecimiento exponencial rige en estas circunstancias el crecimiento de las células tumorales.

En [23] se considera una condición inicial fija para el volumen del tumor de  $1 \text{ mm}^3$  donde hay aproximadamente  $10^6$  células tumorales, además la capacidad de carga se mide en  $\text{mm}^3$ , y la tasa de crecimiento se mide en  $\text{días}^{-1}$ . Si imponemos que  $C(0) = C_0$ , tenemos el problema con condición inicial

$$\frac{dC}{dt} = aC \left(1 - \frac{C}{K}\right), \quad C(0) = C_0. \quad (1.4)$$

Antes de resolver esta ecuación, hagamos ciertas consideraciones respecto a este modelo. Primero recordemos que la tasa de crecimiento per cápita  $\frac{1}{C} \frac{dC}{dt}$  está dada por la función

$$g(C) = a \left(1 - \frac{C}{K}\right).$$

Como función de  $C$ ,  $g(C)$  es una función decreciente cuando  $C$  crece. En el caso de que el tamaño (volumen) del tumor sea muy pequeño respecto de la capacidad de carga  $K$ , es decir  $C \ll K$ , tenemos que  $1 - \frac{C}{K} \approx 1$ . En consecuencia, la tasa de crecimiento per cápita es prácticamente constante y el crecimiento de las células tumorales es casi exponencial.

Al crecer el número de células y ser cercano a la capacidad de carga  $K$ , entonces  $1 - \frac{C}{K} \approx 0$  y la tasa de crecimiento per cápita es casi nula y el crecimiento de la población se desacelera.

La solución de (1.4) está dada por

$$C(t) = \frac{k_0 K}{e^{-at} + k_0}, \quad \text{donde} \quad k_0 = \frac{C_0}{K - C_0}.$$

A partir de esta expresión podemos calcular el volumen del tumor cuando  $t$  es suficientemente grande,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} C(t) = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{k_0 K}{e^{-at} + k_0} = K,$$

independientemente de la condición inicial  $C_0$ , siempre y cuando esta constante no se anule.

Siguiendo con el análisis de (1.4), los puntos de equilibrio corresponden a los valores

$$C_1 = 0, \quad \text{y} \quad C_2 = K,$$

es decir, un punto de equilibrio corresponde al origen y el segundo al valor de la capacidad de carga.

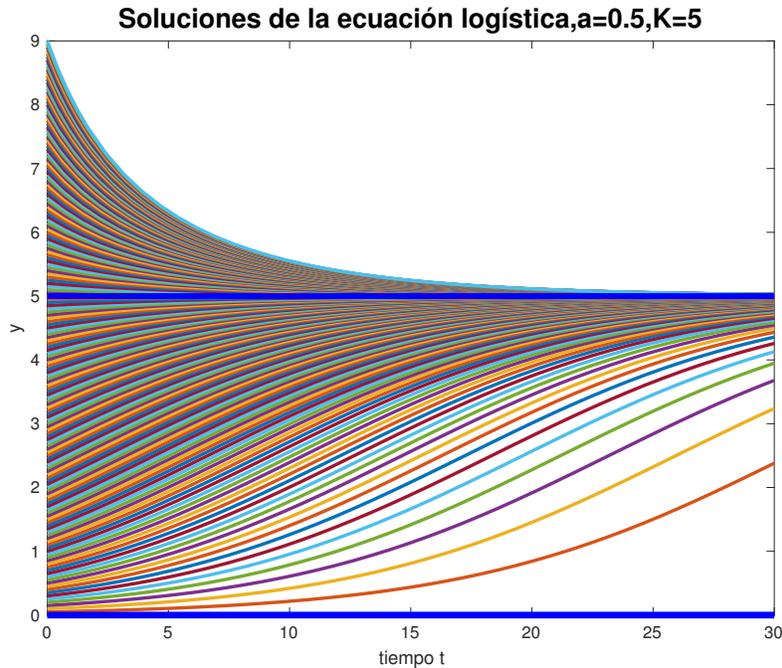


Figura 1.1: Curvas solución de la ecuación logística con  $a = 0.5$  y  $K = 5$ .

Con el fin de determinar la estabilidad del punto de equilibrio calculamos la derivada del campo vectorial real asociado a (1.4), dado por

$$f(C) = aC\left(1 - \frac{C}{K}\right),$$

de donde

$$f'(C) = a - \frac{2aC}{K}.$$

Así, tenemos que

- $f'(C_1) = f'(0) = a > 0$ , y por tanto, el punto de equilibrio  $C_1 = 0$  es inestable. Por otra parte,
- $f'(C_2) = f'(K) = a - \frac{2aK}{K} = a - 2a = -a < 0$ . En consecuencia, el punto de equilibrio  $C_2 = K$  es estable.

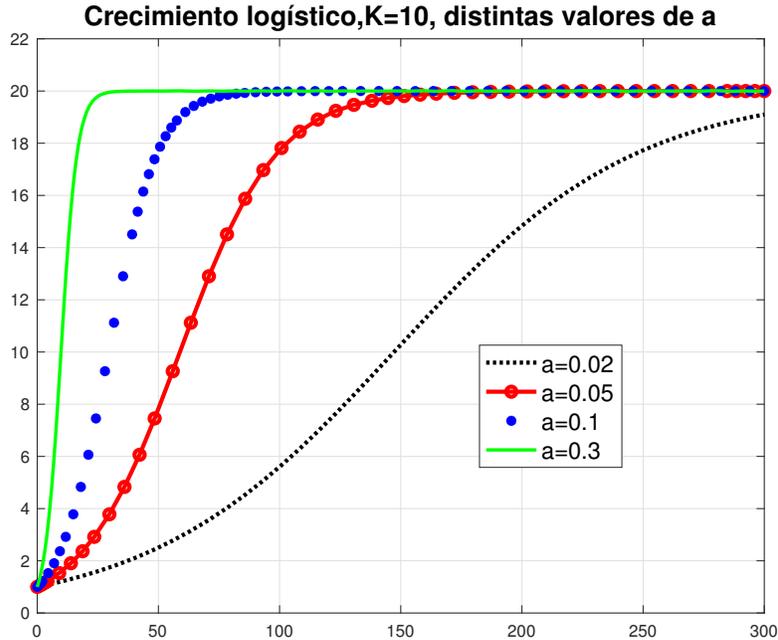


Figura 1.2: Gráficas de diferentes soluciones de la ecuación logística, con misma condición inicial  $C(0) = 1mm^3$  para  $K = 10$ ,  $a = 0.02, 0.05, 0.1, 0.3$ .

En las gráficas de soluciones del modelo logístico, si observamos con cuidado, vemos que las soluciones presentan una simetría en su forma. Dicha simetría se da con respecto al punto de inflexión de la curva misma, el cual está dado por el punto  $(t_*, C(t_*))$  donde  $C'''(t_*) = 0$  y  $C = \frac{K}{2}$ , esto es, cuando se alcanza la mitad de la capacidad de carga del sistema. Esta simetría, no permite mucha flexibilidad del modelo cuando se quiere adaptarlo a mediciones de laboratorio.

Para buscar sobrepasar esta desventaja, se ha propuesto un modelo dependiente de un parámetro más,  $\alpha$ , a los ya existentes en el modelo logístico ( $a$  y  $K$ ), donde se pueden tener una familia de curvas dependiente de tres parámetros las cuales pueden saturarse, ya sea más lenta o más rápidamente a lo mostrado en las soluciones del modelo logístico, dependiendo del valor  $\alpha$  considerado, ver figura 1.3.

Esta familia de modelos, dependiente de los parámetros  $a, \alpha, K$  está dada por

$$\frac{dC}{dt} = \frac{a}{\alpha} C \left[ 1 - \left( \frac{C}{K} \right)^\alpha \right], \quad \alpha \neq 0, \quad \alpha > -1 \quad (1.5)$$

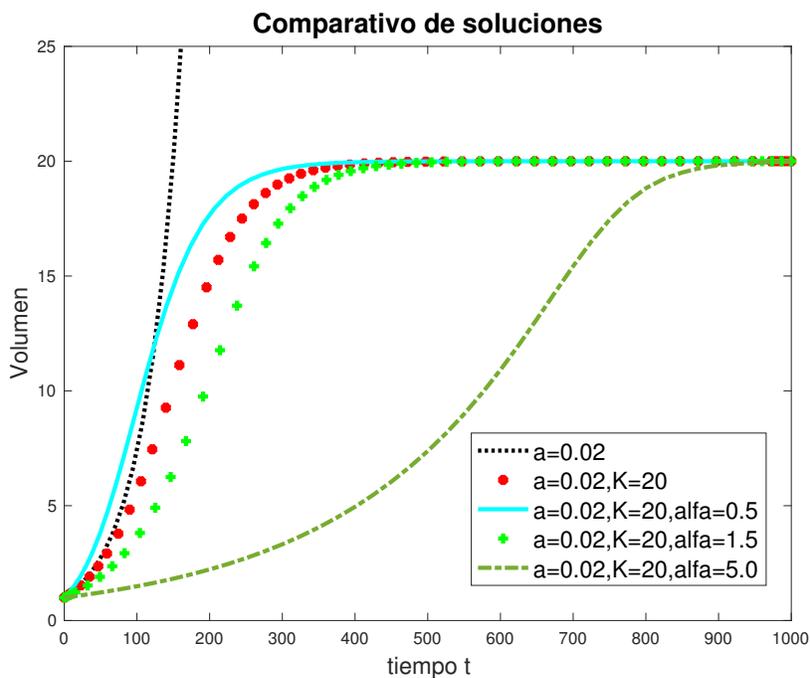


Figura 1.3: Comparativo de distintas soluciones de la ecuación malthusiana ( $a = 0.02$ ), logística ( $a = 0.02, K = 20$ ), logística general ( $a = 0.02, K = 20, \alpha = 0.5$ ;  $a = 0.02, K = 20, \alpha = 1.5$ ;  $a = 0.02, K = 20, \alpha = 5.0$ ), con misma condición inicial  $C_0 = 1 \text{ mm}^3$ .

la cual es una ecuación de Bernoulli. Con el cambio de variable  $u = C^{1-(\alpha+1)} = C^{-\alpha}$  se obtiene la ecuación diferencial lineal

$$\frac{du}{dt} + au = \frac{a}{K^\alpha}$$

cuya solución está dada por

$$u(t) = c_1 e^{-at} + K^{-\alpha}.$$

De esta forma, como  $C = u^{-\frac{1}{\alpha}}$ , entonces

$$C(t) = [c_1 e^{-at} + K^{-\alpha}]^{-\frac{1}{\alpha}},$$

es la solución general. Si se considera la condición inicial  $C(0) = C_0$ , la solución particular que la satisface está dada por la función

$$C(t) = [(C_0^{-\alpha} - K^{-\alpha}) e^{-at} + K^{-\alpha}]^{-\frac{1}{\alpha}}.$$

En [13] se muestra que para algunos valores específicos de  $\alpha$  se obtienen modelos que describen el crecimiento de ciertos tipos de cáncer. Por ejemplo,  $\alpha = \frac{1}{4}$  da un buen ajuste para el estudio del crecimiento de cáncer de mama basado en estudios de grupos

de mamografías, así como datos, tanto *in vivo* como *in vitro*. Notemos que al tomar  $\alpha = 1$ , recuperamos el modelo logístico, ver [2].

A partir de los datos experimentales, los investigadores interesados en el modelado del crecimiento de tumores malignos, dedujeron que la forma sigmoideal de la estructura de estos datos era debida a un decremento en la tasa de crecimiento del tamaño del tumor tiende a la capacidad de carga.

Otro modelo logístico generalizado que aparece en otros trabajos, lo definen mediante la ecuación diferencial

$$\frac{dC}{dt} = rC \left( 1 - \left[ \frac{C}{K} \right]^p \right), \quad (1.6)$$

observemos que el caso  $p = 1$  corresponde al modelo logístico. Este modelo es una ecuación diferencial de Bernoulli además es muy semejante a (1.5).

Para hallar la solución realizamos el cambio de variable  $u = C^{1-(p+1)}$ , obteniendo la ecuación diferencial lineal

$$\frac{du}{dt} + pr u = pr K^{-p}$$

cuya solución está dada por

$$u(t) = c_1 e^{-prt} + K^{-p}.$$

Del cambio de variable propuesto, se tiene que  $C = u^{-\frac{1}{p}}$ . Por lo tanto, la solución de la ecuación original corresponde a la función

$$C(t) = [c_1 e^{-prt} + K^{-p}]^{-\frac{1}{p}}. \quad (1.7)$$

### 1.3. Modelo de Mendelsohn

Este modelo, introducido en [16], el cual es una generalización del modelo malthusiano.

$$\frac{dC}{dt} = aC^p, \quad C(0) = C_0, \quad (1.8)$$

con  $p > 0$  y  $p \neq 1$ , pues en caso  $p = 1$  se tiene el modelo malthusiano.  $C$  representa el volumen del tumor,  $\frac{dC}{dt}$  es su tasa de crecimiento y  $p$  determina el modo de crecimiento, ya sea lineal, cuadrático, exponencial, raíz cúbica, etc.

La solución al problema de valor inicial (1.8) es

$$C(t) = \left[ a(1-p)t + C_0^{\frac{1}{1-p}} \right]^{\frac{1}{1-p}}. \quad (1.9)$$

## 1.4. Modelos de crecimiento con respecto a la superficie del tumor

En cierto tipo de cáncer se ha encontrado que el crecimiento de un tumor depende esencialmente de la superficie del mismo. Si consideramos una hipótesis relativamente sencilla y pensamos que el tumor tiene una forma esférica, entonces debemos buscar una relación entre el volumen de la esfera y su superficie. En ambos casos, estos dependen del radio de la esfera. Así, si  $r$  es el radio de una esfera, su volumen  $V$  está dado por  $V = \frac{4}{3}\pi r^3$ , mientras que la superficie  $S$  o área corresponde a  $S = 4\pi r^2$ . De esta forma podemos relacionar ambas mediante la igualdad

$$S = 4\pi \sqrt[3]{\frac{3}{4\pi}} V^{\frac{2}{3}},$$

es decir,  $S$  es proporcional a  $V^{\frac{2}{3}}$ . Ahora bien, si el crecimiento del volumen del tumor (esférico) es proporcional a la superficie del tumor, entonces debe ser proporcional a la expresión anterior. En resumen, se tiene el modelo de crecimiento dado por

$$\frac{dV}{dt} = bV^{\frac{2}{3}},$$

el cual es un caso particular de (1.22).

Para resolver el problema de valor inicial

$$\frac{dV}{dt} = bV^{\frac{2}{3}}, \quad V(0) = V_0, \quad (1.10)$$

vemos a la ecuación diferencial como una ecuación de variables separables, la solución es

$$V(t) = \left( \frac{bt}{3} + k \right)^3. \quad (1.11)$$

Haciendo uso de la medición inicial del volumen del cáncer  $V(0) = V_0$ , tenemos que

$$V_0 = k^3,$$

por lo que  $k = \sqrt[3]{V_0}$ , y

$$V(t) = \left( \frac{bt}{3} + \sqrt[3]{V_0} \right)^3. \quad (1.12)$$

Sigue presentando un crecimiento no acotado. Es posible calcular el tiempo de duplicación del tamaño del tumor, resolviendo la ecuación

$$2V_0 = V(\tau_2) = \left( \frac{b\tau_2}{3} + \sqrt[3]{V_0} \right)^3.$$

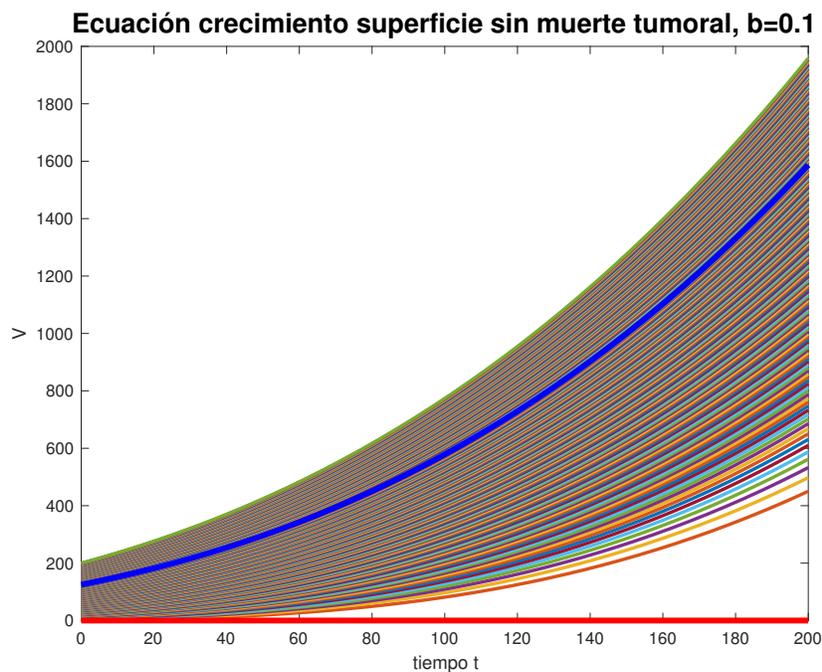


Figura 1.4: Curvas de crecimiento proporcional a la superficie tumoral, con  $b = 0.1$

Así, tenemos que  $\frac{b\tau_2}{3} = (\sqrt[3]{2} - 1) \sqrt[3]{V_0}$ , de donde obtenemos

$$\tau_2 = \frac{3(\sqrt[3]{2} - 1) \sqrt[3]{V_0}}{b},$$

donde  $V_0$  es el volumen inicial del tumor, en el instante  $t = 0$ .

Observamos que mientras en el caso de crecimiento malthusiano, el tiempo de duplicación del volumen del tumor era inversamente proporcional a la constante  $k$  de la velocidad de crecimiento, que no depende del volumen inicial del tumor. Mientras que en este caso el tiempo de duplicación del tamaño del tumor también es inversamente proporcional a la constante de crecimiento  $b$ , pero sí depende del volumen inicial del tumor.

En este modelo donde el crecimiento de las células tumorales depende proporcionalmente del área de la superficie del tumor las soluciones presentan un crecimiento no acotado. A continuación veremos modelos donde el crecimiento que presenta el tumor es acotado.

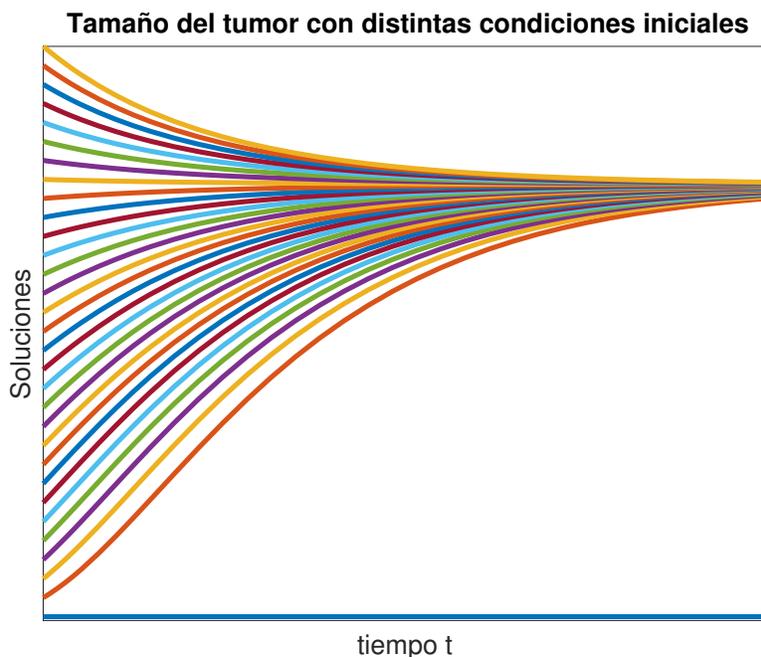


Figura 1.5: Curvas de crecimiento proporcional a la superficie del tumor y muerte proporcional al tamaño del tumor.

## 1.5. Modelo de crecimiento respecto de la superficie con pérdida de masa del tumor

El modelo de la sección anterior, donde la tasa de variación del volumen es proporcional la superficie del mismo, puede ser modificado de modo que incluya la pérdida de la masa del tumor y la muerte de células tumorales sea proporcional a la masa tumoral, lo cual se traduce matemáticamente en la siguiente ecuación

$$\frac{dN}{dt} = aN^{2/3} - bN, \quad N(0) = N_0, \quad (1.13)$$

donde  $a$  y  $b$  son constantes positivas que tienen significado fisiológico. Este modelo es también llamado modelo de Von Bertalanffy en varias referencias, ver [24], es uno de modelos que mejor se ajustan en el estudio de crecimiento de tumores en personas.

Observemos que las curvas solución también tienen una forma sigmoideal, ver la figura 1.5. En otras palabras, el tumor tiende a un volumen límite, es decir, a una capacidad de carga constante. Esto refleja un balance entre el crecimiento del tumor y el término asociado a la muerte de células tumorales.

Existen algunos tipos de cáncer donde las curva de crecimiento del mismo se adaptan, de manera quizá sorprendente a una curva sigmoideal, inclusive con un mejor

ajuste que los modelos logístico o el modelo Gompertz. El modelo (1.13), con condición inicial  $N(0) = N_0 = 1$  tiene como solución a la función

$$N(t) = \frac{1}{b^3} e^{-bt} \left( b - a + a e^{\frac{bt}{3}} \right)^3, \quad (1.14)$$

cuyo comportamiento asintótico cuando  $t \rightarrow \infty$  está dado por

$$\lim_{t \rightarrow \infty} N(t) = \frac{a^3}{b^3}. \quad (1.15)$$

donde  $a, b > 0$ .

No se puede dejar de notar que en varios tipos de cáncer este modelo se ajusta de manera muy precisa a distintas mediciones experimentales. Incluso, en algunos tipo de cáncer esta adaptación a los datos experimentales mejora aquellos asociados a modelos que ha sido más usados como son el logístico y el modelo de Gompertz, ver [24]. Es de observar que (1.13) como modelo de crecimiento de cáncer solo puede representar tumores vasculares (tumores que se forman a partir de células anormales de los vasos sanguíneos o vasos linfáticos) en el que el crecimiento está limitado por los nutrientes, y solo las células que están a una distancia lo suficientemente cercana a un tejido tienen los suficientes nutrientes para crecer.

Sea  $S(t)$  una superficie asociada a un organismo  $N(t)$ . Supongamos que la forma de  $S(t)$  no cambia aunque aumente el número de células que la constituyen. Sea  $N(t) = \gamma S^3$ , donde  $\gamma$  es constante, con potencia tres porque estamos considerando el volumen de  $S$ . Derivando a  $N(t)$  con respecto del tiempo, obtenemos

$$\frac{dN}{dt} = 3\gamma S^2 \left( \frac{dS}{dt} \right).$$

Sustituyendo  $N = \gamma S^3$  en (1.13), tenemos que

$$3\gamma S^2 \left( \frac{dS}{dt} \right) = \alpha N^{\frac{2}{3}} - \beta N,$$

y, en consecuencia

$$3\gamma S^2 \left( \frac{dS}{dt} \right) = \alpha (\gamma S^3)^{\frac{2}{3}} - \beta \gamma S^3$$

Por lo tanto,

$$\frac{dS}{dt} = \frac{1}{3} (\hat{\alpha} - \beta S), \quad \hat{\alpha} = \frac{\alpha}{\gamma^{\frac{1}{3}}}. \quad (1.16)$$

Para resolver (1.16) se usa el factor de integración  $\delta = e^{\beta t}$  y obtenemos

$$\left( \frac{dS}{dt} + \beta S(t) \right) e^{\frac{\beta}{3}t} = \frac{\hat{\alpha}}{3} e^{\frac{\beta}{3}t}.$$

Finalmente llegamos a

$$S(t) = \frac{\hat{\alpha}}{\beta} + ce^{-\frac{\beta}{3}t}. \quad (1.17)$$

Observemos que la condición inicial  $S(0) = S_0 > 0$ , por tanto la solución particular es

$$S(t) = \frac{\hat{\alpha}}{\beta} + \left(S_0 - \frac{\hat{\alpha}}{\beta}\right) e^{-\frac{\beta}{3}t} \quad (1.18)$$

Notemos que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = \frac{\hat{\alpha}}{\beta}.$$

Por otro lado tenemos que el único punto de equilibrio de (1.16) es  $\hat{S} = \frac{\hat{\alpha}}{\beta}$ , luego este es asintóticamente estable.

## 1.6. Modelo de Von Bertalanffy

El modelo de crecimiento de Von Bertalanffy [12] se basa en los proceso anabólicos y catabólicos. Von Bertalanffy planteó la ecuación

$$\frac{dW}{dt} = nS - \beta W, \quad (1.19)$$

donde  $W$  es la masa del organismo,  $nS$  es el resultado de los proceso anabólicos, donde  $S$  es la superficie asociada a la masa del organismo y  $\beta W$  el resultado de los proceso catabólicos. Para una densidad constante  $\rho = \frac{W}{V}$ , se asume que entre la superficie y el volumen hay una relación de proporcionalidad

$$S = \mu V^r \quad 0 \leq r \leq 1.$$

Ya que  $V = \frac{W}{\rho}$ , entonces  $S = \mu \frac{W^r}{\rho^r}$ . Sea  $\alpha = \frac{n\mu}{\rho^r}$ , luego tenemos que (1.19) toma la forma

$$\frac{dW}{dt} = \alpha W^r - \beta W, \quad (1.20)$$

la cual, es una ecuación de Bernoulli.

El modelo generalizado de Bertalanffy está dado por

$$\frac{dW}{dt} = \alpha W^\lambda - \beta W^\mu, \quad (1.21)$$

donde  $\alpha W^\lambda$  corresponde a la tasa de crecimiento celular y  $\beta W^\mu$  representa la muerte celular, con  $\alpha$  y  $\beta$  las tasas de natalidad y mortalidad, respectivamente. Se obtienen

distintos modelos al ir variando los parámetros  $\lambda$  y  $\mu$ . Un caso particular es  $\lambda = \mu = 1$ , de tal forma que (1.21) se transforma en

$$\frac{dW}{dt} = \alpha W - \beta W = (\alpha - \beta)W.$$

La solución a esta ecuación es  $W(t) = Ce^{(\alpha-\beta)t}$ , la cual es una función creciente o decreciente, dependiendo del signo de  $\alpha - \beta$ . En la figura 1.6 mostramos la gráfica de  $W(t)$  para valores de  $\alpha$  y  $\beta$  que satisfacen  $\alpha - \beta < 0$ .

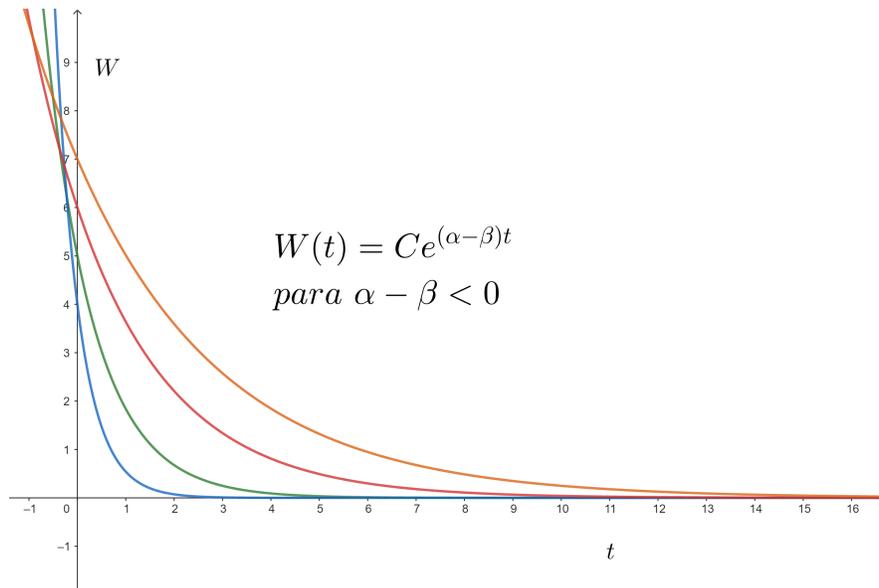


Figura 1.6: Gráfica de la solución del modelo de Bertalanffy con  $\alpha - \beta < 0$ , donde  $W(t)$  es decreciente.

Es claro que si tomamos  $\lambda = 1$  y  $\mu = 2$  tenemos el modelo logístico

$$\frac{dW}{dt} = \alpha W - \beta W^2 = \alpha W \left(1 - \frac{W}{k}\right),$$

donde  $\alpha$  es la tasa de crecimiento,  $\beta$  es la tasa de mortalidad y  $k = \frac{\alpha}{\beta}$  es la capacidad de carga. Fijando  $\mu = 1$  y variando  $\lambda$  obtendríamos una ecuación tipo Bernoulli en cuyo caso (1.21) se transforma en

$$\frac{dW}{dt} = \alpha W^\lambda - \beta W. \tag{1.22}$$

Bertalanffy planteó la hipótesis de que la tasa de mortalidad es proporcional a la masa del organismo ( $W$ ).

Notemos que considerando  $\lambda \neq 0, 1$ , y  $n = \lambda$ , además del cambio de variable  $u = W^{1-\lambda}$ , obtenemos que la ecuación (1.22) es de tipo Bernoulli y se transforma

$$\frac{du}{dt} + \beta(1-\lambda)u = \alpha(1-\lambda).$$

Esta es una ecuación diferencial lineal que podemos resolver con el factor integración  $z = e^{\beta(1-\lambda)t}$ , y la solución general está dada por

$$W(t) = \left( \frac{\alpha}{\beta} - ce^{-\beta(1-\lambda)t} \right) \frac{1}{1-\lambda}, \quad \lambda \neq 0, 1.$$

Si tomamos la condición inicial  $W(0) = W_0$  la solución particular está dada por

$$W(t) = \left( \frac{\alpha}{\beta} + \left( (W_0)^{1-\lambda} - \frac{\alpha}{\beta} \right) e^{-(1-\lambda)\beta t} \right) \frac{1}{1-\lambda}, \quad \lambda \neq 0, 1. \quad (1.23)$$

## 1.7. Crecimiento de tipo Gompertz

El modelo de Gompertz es uno de los modelos más usados al describir el crecimiento de tumores. En particular, se ha usado en el modelado de crecimiento en el cáncer de mama, ver [18], donde se comenta que este modelo se adapta a datos clínicos de pacientes que no recibieron tratamiento alguno. Más aún, el modelo Gompertziano de crecimiento cinético de un tumor ha sido un piedra angular teórica en la historia del tratamiento de este tipo de cáncer y ha sido usado para implementar algunos tratamientos.

El modelo de Gompertz tienen la forma

$$\begin{aligned} \frac{dN}{dt} &= G(t)N(t), \\ \frac{dG}{dt} &= -\alpha G(t), \end{aligned} \quad (1.24)$$

con condiciones iniciales  $N(0) = N_0 > 0$ ,  $G(0) = G_0 > 0$  donde  $N(t)$  es el número de individuos en la población,  $G(t)$  representa la tasa de crecimiento. En este modelo la tasa de crecimiento decrece exponencialmente con el tiempo con una tasa  $\alpha$ , por el aumento en las tasas de mortalidad.

Para resolver la segunda ecuación diferencial en (1.24) separamos variables y usamos la condición inicial  $G(0) = G_0$ , con lo que obtenemos

$$G(t) = G_0 e^{-\alpha t}. \quad (1.25)$$

Al sustituir  $G(t) = G_0 e^{-\alpha t}$  en la primera ecuación en (1.24) se obtiene

$$\frac{dN}{dt} = N(t) G_0 e^{-\alpha t}.$$

Nuevamente aplicamos separación de variables para resolver esta ecuación, obteniendo

$$N(t) = C e^{-\frac{G_0}{\alpha} e^{-\alpha t}},$$

además, con la condición inicial  $N(0) = N_0$ , la solución particular está dada por

$$N(t) = N_0 e^{\left(\frac{G_0}{\alpha}(1-e^{-\alpha t})\right)} = N_0 e^{\alpha^{-1}(G_0 - G(t))}. \quad (1.26)$$

Calculemos el límite

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} N(t) = \lim_{t \rightarrow +\infty} N_0 e^{\left(\frac{G_0}{\alpha}(1-e^{-\alpha t})\right)},$$

obtenemos

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} N(t) = N_0 e^{\frac{G_0}{\alpha}}.$$

Denotemos  $K = N_0 e^{\frac{G_0}{\alpha}}$ , observemos que  $\lim_{t \rightarrow +\infty} G(t) = 0$ . Con estas observaciones consideremos nuevamente la expresión (1.26) para  $N(t)$ ,

$$N(t) = N_0 e^{\alpha^{-1}(G_0 - G(t))},$$

aplicando logaritmo natural a ambos lados

$$\ln(N(t)) = \ln(N_0) + \alpha^{-1}(G_0 - G(t)).$$

Luego, tomando el límite cuando  $t \rightarrow +\infty$ , obtenemos que  $G_0 = \alpha \ln\left(\frac{K}{N_0}\right)$ . Como consecuencia (1.25) toma la forma  $G(t) = \alpha \ln\left(\frac{K}{N(t)}\right)$ . En otras palabras, tenemos la siguiente ecuación diferencial autónoma para  $N(t)$ ,

$$\frac{dN}{dt} = \alpha N(t) \ln\left(\frac{K}{N(t)}\right), \quad (1.27)$$

la cual es conocida como el modelo de Gompertz. En lo que sigue vamos a resolver la ecuación (1.27), que reescribimos como

$$\frac{1}{N} \frac{dN}{dt} = \alpha (\ln K - \ln N),$$

con el cambio de variable

$$x(t) = \ln N,$$

se tiene

$$\frac{dx}{dt} = \alpha \ln K - \alpha x, \quad (1.28)$$

la cual es una ecuación lineal de primer orden. Para determinar la condición inicial para esta última ecuación diferencial hacemos uso de la igualdad

$$x(0) = \ln N_0,$$

la solución general de (1.28) está dada por la función

$$x(t) = ce^{-\alpha t} + \ln K. \tag{1.29}$$

Aplicando la condición inicial se tiene que  $c = \ln \frac{N_0}{K}$  y

$$x(t) = \ln \left( \frac{N_0}{K} \right) e^{-\alpha t} + \ln K.$$

Solamente queda invertir la igualdad  $x(t) = \ln N$ , en consecuencia,

$$N(t) = K e^{\ln\left(\frac{N_0}{K}\right)e^{-\alpha t}}.$$

## 1.8. Comentarios sobre el análisis comparativo de varios modelos de crecimiento de tumores

En las secciones anteriores hemos visto varios modelos de crecimiento de tumores, lo cuales se han usado para estudiar la evolución de un tumor maligno bajo algún tipo de tratamiento para combatirlo, ya sea para disminuir su crecimiento o en el mejor de los casos producir su lisis. Entre estos tratamientos se encuentra uno de los tratamientos más recientes llamado viroterapia, así como los tratamientos tradicionales, como son la radioterapia o la quimioterapia, entre otros.

Una de las preguntas de interés es determinar cuál de los modelos de crecimiento tumoral es el más adecuado según el tipo de tumor. Esto es todavía un área de investigación de muy obvia importancia. En 2014, se publicó un estudio donde se determinó el mejor ajuste de la dinámica de crecimiento tumoral y los valores de los tres tipos de parámetros que aparecen en los modelos: la tasa de crecimiento, la capacidad de carga y exponentes [22].

Particularmente, se consideraron cinco diferentes modelos y diez tipos de cáncer, y se tomaron en cuenta al menos cinco distintos tipos de conjuntos de datos publicados sobre crecimiento para cada uno de esos cánceres. Los modelos considerados son el exponencial, el de potencia, Gompertz, logístico y de Von Bertalanffy. Por otro lado, los diez tipos de cáncer considerados en el estudio de referencia fueron el cáncer de vejiga, mama, colon, hígado, pulmón, melanoma, ovarios, páncreas, carcinoma escamoso de cabeza y cuello (HNSCC, por sus siglas en inglés), así como el carcinoma hepatocelular o cáncer de hígado y el carcinoma renal (RCC, por sus siglas en inglés). Ver la tabla 1.1.

En el estudio realizado se llevaron a cabo ajustes en cada uno de los conjuntos de datos proporcionados, para los cuales se ajustaron los parámetros necesarios (tasa de crecimiento intrínseco, exponentes y capacidad de carga), de acuerdo a los modelos considerados. Los autores del estudio determinaron un conjunto de valores de los parámetros, así como el orden de prioridad de los diferentes modelos para describir el tipo de cáncer en cuestión. En la tabla [1.1](#) resumimos el resultado del estudio, donde se puede apreciar cuál modelo describe mejor la dinámica del crecimiento del tumor maligno según el tipo de cáncer.

Adaptación de modelos a tipos de cáncer por rango					
Cáncer	Rango 1	Rango 2	Rango 3	Rango 4	Rango 5
Vejiga	Potencia	Gompertz	Logístico	Exponencial	Von Bertalanffy
Mama	Logístico	Gompertz	Potencia	Exponencial	Von Bertalanffy
Colon	Potencia	Von Bertalanffy	Gompertz	Logístico	Exponencial
HCC	Gompertz	Potencia	Exponencial	Logístico	Von Bertalanffy
Hígado	Logístico	Gompertz	Potencia	Von Bertalanffy	Exponencial
Pulmón	Logístico	Potencia	Gompertz	Von Bertalanffy	Exponencial
Melanoma	Potencia	Logístico	Exponencial	Gompertz	Von Bertalanffy
Ovarios	Potencia	Exponencial	Gompertz	Logístico	Von Bertalanffy
Páncreas	Potencia	Gompertz	Logístico	Exponencial	Von Bertalanffy
RCC	Potencia	Logístico	Exponencial	Gompertz	Von Bertalanffy

Tabla 1.1: Cuadro comparativo de varios modelos matemáticos que se pueden usar para describir la dinámica de crecimiento tumoral de diferentes tipos de cáncer. Tabla tomada de [22].

## Capítulo 2

# Modelo de tratamiento con viroterapia oncolítica de un tumor con crecimiento tipo Gompertz

Como se ha comentado, existen distintos tipos de tratamientos para cáncer y el uso de virus oncolíticos es uno de ellos. El objetivo de los tratamientos es disminuir el tamaño del tumor o en su caso, provocar la lisis o muerte de las células tumorales. En este capítulo se considera uno de los modelos matemáticos existentes para estudiar la dinámica de la enfermedad bajo el tratamiento con viroterapia.

En particular, se considera un modelo matemático mediante ecuaciones diferenciales introducido en [9] y estudiado en [10], el cual describe la relación dinámica entre células tumorales infectadas mediante un virus, aquellas no infectadas por el virus y el virus mismo en un tratamiento tumoral mediante el uso de un adenovirus, el cual es un virus oncolítico. Este modelo fue ajustado en [9] de manera que reprodujera datos experimentales obtenidos en [11] y tal que los parámetros existentes en el modelo estuvieran optimizados.

En este modelo,  $\tau$  denota el tiempo,  $\hat{V}$  representa la cantidad o proporción de partículas de virus en el sitio del tumor,  $U$  son las células tumorales susceptibles al virus pero no infectadas,  $I$  corresponde a las células infectadas por el virus y el término  $U + I$  es la población total de células tumorales.

En el modelo mediante ecuaciones diferenciales el crecimiento del tumor se describe mediante una función de tipo Gompertz,  $r \ln \left( \frac{K}{U} \right) U$ , donde  $K$  es la capacidad de carga del tumor y  $r$  su tasa de crecimiento, esta función representa la lucha que se da entre las células tumorales no infectadas ya sea por los nutrientes o el espacio vital. En [15] se demostró que el crecimiento de un tumor se puede medir mediante una función de Gompertz. Es de notar que la forma en que las partículas virales infectan a las células

cancerosas no es obedeciendo a la ley de acción de masas, sino que el término  $\beta U \hat{V}$ , asociado a la ley de acción de masas se normaliza usando la población total de células tumorales, tanto las infectadas como las no infectadas. La probabilidad de que un virus infecte una célula tumoral depende del número total de células tumorales disponibles para infectar. Así, en el modelo esto se usa para obtener la expresión  $\frac{\beta U \hat{V}}{U+I}$ , donde  $\beta$  es la tasa de contagio, este término está completamente justificado pues se supone que el virus se encuentra localizado principalmente en el tumor. El mismo término con signo positivo conforma la tasa de crecimiento de las células tumorales infectadas, y por otra parte, las células tumorales infectadas por el virus mueren a una tasa igual a  $d_I$ . De las células infectadas que mueren por unidad de tiempo,  $d_I I$ , una parte proporcional  $\alpha d_I I$  con constante de proporcionalidad igual a  $\alpha$  genera nuevas partículas virales. Por último,  $d_{\hat{V}} \hat{V}$  representa las muertes de virus por unidad de tiempo.

El modelo busca obtener predicciones acerca de cuál es la respuesta del tumor al tratamiento mediante virus oncolíticos y obtener información más allá de los experimentos sobre la disminución o posible remisión del tumor.

Asimismo, debido a la cantidad de parámetros existentes en el sistema de ecuaciones diferenciales, es pertinente realizar un estudio sobre la existencia de bifurcaciones en los posibles puntos de equilibrio u órbitas periódicas del sistema.

En la figura 2.1 mostramos el diagrama de flujo de las tres poblaciones descritas en las ecuaciones. El sistema de ecuaciones diferenciales que describen la interacción

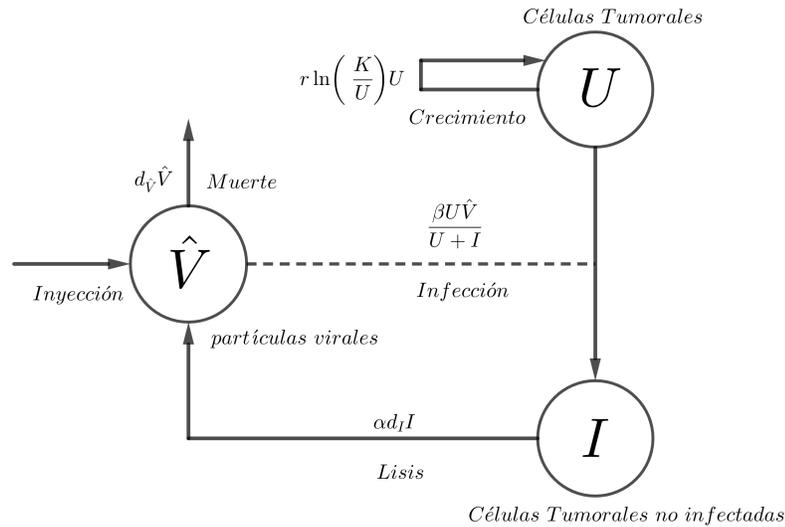


Figura 2.1: Diagrama de flujo de las interacciones de las células tumorales mediante la inyección de un virus oncolítico descrito por el modelo (2.1).

dinámica del virus con las células tumorales infectadas y no infectadas está dado por el sistema de ecuaciones diferenciales

$$\begin{aligned}\frac{dU}{d\tau} &= r \ln\left(\frac{K}{U}\right)U - \frac{\beta U \hat{V}}{U+I}, \\ \frac{dI}{d\tau} &= \frac{\beta U \hat{V}}{U+I} - d_I I, \\ \frac{d\hat{V}}{d\tau} &= \alpha d_I I - d_{\hat{V}} \hat{V}.\end{aligned}\tag{2.1}$$

Con el fin de reducir el número de parámetros involucrados en el sistema se consideran reescalamientos de la variable  $\hat{V}$  y el parámetro  $\alpha$ . Denotemos por

$$[\hat{V}] = \# \text{ viriones},$$

y

$$[\alpha] = \# \text{ viriones por célula}.$$

La variable  $\hat{V}$  se reescala mediante la relación

$$\hat{V} = \alpha V.$$

Luego tenemos que  $\hat{V} = \alpha V$ , y

$$[V] = \frac{[\hat{V}]}{[\alpha]} = \# \text{ virus}.$$

Realizando la sustitución  $\hat{V} = \alpha V$ , en las dos primeras ecuaciones del sistema (2.1) tenemos que

$$\begin{aligned}\frac{dU}{d\tau} &= r \ln\left(\frac{K}{U}\right)U - \frac{\beta \alpha UV}{U+I}, \\ \frac{dI}{d\tau} &= \frac{\beta \alpha UV}{U+I} - d_I I.\end{aligned}$$

Con el fin de determinar  $\frac{dV}{d\tau}$ , derivamos la igualdad  $\hat{V} = \alpha V$  con respecto de la variable temporal  $\tau$ , y obtenemos

$$\frac{d\hat{V}}{d\tau} = \alpha \frac{dV}{d\tau},$$

de donde,

$$\frac{dV}{d\tau} = d_I I - d_{\hat{V}} V.$$

Con el fin de estandarizar la notación, escribimos  $d_V = d_{\hat{V}}$ , por lo que

$$\frac{dV}{d\tau} = d_I I - d_V V.$$

Por tanto, después de reescalar todo el sistema, obtenemos un nuevo sistema de ecuaciones diferenciales, el cual está dado por

$$\begin{aligned}\frac{dU}{d\tau} &= r \ln\left(\frac{K}{U}\right) U - \beta\alpha \frac{UV}{U+I}, \\ \frac{dI}{d\tau} &= \beta\alpha \frac{UV}{U+I} - d_I I, \\ \frac{dV}{d\tau} &= d_I I - d_V V.\end{aligned}$$

Ahora, usamos el parámetro  $\beta$  para reparametrizar la variable temporal  $\tau$ . Observemos que las unidades de  $\beta$  son

$$[\beta] = \frac{1}{\# \text{ viriones}} \times \frac{1}{\text{por unidad de tiempo}}.$$

El reescalamiento adecuado para reparametrizar la variable temporal  $\tau$  está dado por  $\hat{\beta} = \beta\alpha$ , por lo tanto las unidades de  $\hat{\beta}$  son

$$\begin{aligned}[\hat{\beta}] &= [\beta][\alpha] \\ &= \frac{1}{\text{tiempo}}.\end{aligned}$$

Para reescalar el tiempo, definimos  $t = \hat{\beta}\tau$ , con unidades  $[t] = [\hat{\beta}][\tau] = 1$ , el sistema de ecuaciones ahora se puede reescribir adimensionalmente para la variable  $t$ , con  $\tau = \frac{t}{\hat{\beta}}$ ,

y su derivada  $\frac{d\tau}{dt} = \frac{1}{\hat{\beta}}$ .

Usando la regla de la cadena,

$$\begin{aligned}\frac{dU}{dt} &= \left(\frac{dU}{d\tau}\right) \left(\frac{d\tau}{dt}\right) = \left(r \ln\left(\frac{K}{U}\right) U - \beta\alpha \frac{UV}{U+I}\right) \left(\frac{1}{\hat{\beta}}\right), \\ \frac{dI}{dt} &= \left(\frac{dI}{d\tau}\right) \left(\frac{d\tau}{dt}\right) = \left(\beta\alpha \frac{UV}{U+I} - d_I I\right) \left(\frac{1}{\hat{\beta}}\right), \\ \frac{dV}{dt} &= \left(\frac{dV}{d\tau}\right) \left(\frac{d\tau}{dt}\right) = (-d_V V + d_I I) \left(\frac{1}{\hat{\beta}}\right).\end{aligned}$$

En consecuencia, tenemos un nuevo sistema de ecuaciones diferenciales

$$\begin{aligned}\frac{dU}{dt} &= \frac{r}{\hat{\beta}} \ln\left(\frac{K}{U}\right) U - \frac{UV}{U+I}, \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{UV}{U+I} - \frac{d_I}{\hat{\beta}} I, \\ \frac{dV}{dt} &= \frac{d_I}{\hat{\beta}} I - \frac{d_V}{\hat{\beta}} V.\end{aligned}\tag{2.2}$$

Ahora, definimos

$$m = \frac{r}{\hat{\beta}}, \quad \xi = \frac{d_I}{\hat{\beta}} \quad \text{y} \quad \gamma = \frac{d_V}{\hat{\beta}}.$$

Luego, el sistema (2.2) toma la forma

$$\begin{aligned} \frac{dU}{dt} &= m \ln\left(\frac{K}{U}\right) U - \frac{UV}{U+I}, \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{UV}{U+I} - \xi I, \\ \frac{dV}{dt} &= \xi I - \gamma V. \end{aligned} \tag{2.3}$$

En la figura 2.2 mostramos el diagrama de flujo de la interacción entre las células tumorales no infectadas, células tumorales infectadas y los virus, descrito por el sistema (2.3).

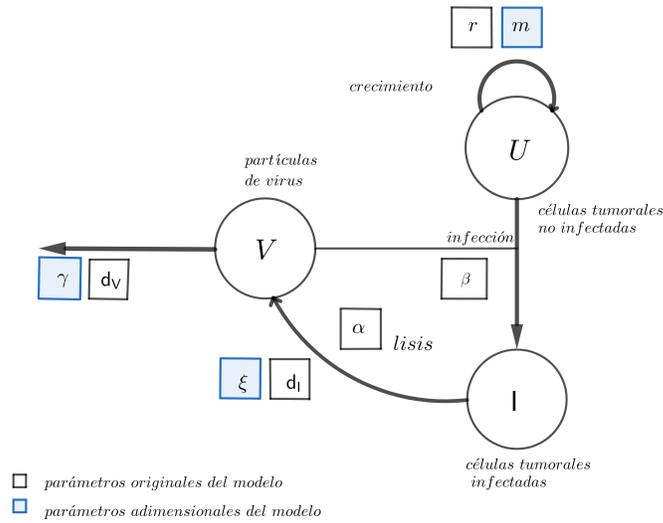


Figura 2.2: Diagrama de la interacción de células tumorales descrito por el sistema (2.3).

El lado derecho asociado a este sistema de ecuaciones diferenciales lo denotaremos por el vector  $F(U, I, V)$ ,

$$F(U, I, V) = \begin{pmatrix} m \ln\left(\frac{K}{U}\right) U - \frac{UV}{U+I} \\ \frac{UV}{U+I} - \xi I \\ \xi I - \gamma V \end{pmatrix}.$$

El siguiente paso en nuestro estudio es determinar los puntos de equilibrio y su estabilidad lineal. Notemos que los puntos de equilibrio son las soluciones simultáneas de las ecuaciones

$$\frac{dU}{dt} = 0, \quad \frac{dI}{dt} = 0, \quad \text{y} \quad \frac{dV}{dt} = 0.$$

## 2.1. Punto de equilibrio de tratamiento fallido

Notemos que  $\frac{dI}{dt}$  y  $\frac{dV}{dt}$  se anulan cuando  $I = V = 0$ . Además, el modelo no está definido cuando  $U = 0$  o  $U + I = 0$ . Luego, consideramos el caso  $U > 0$  y  $V = I = 0$  con el fin de determinar los puntos de equilibrio que satisfacen estas condiciones.

Para hallar estos posibles puntos de equilibrio se requiere determinar cuando

$$m \ln \left( \frac{K}{U} \right) U = 0.$$

Ya que  $U > 0$  y  $m > 0$ , esta igualdad se cumple sólo cuando  $U = K$ . En resumen, el punto de equilibrio está dado por  $Q_1 = (K, 0, 0)$ , el cual depende de la capacidad de carga  $K$ . En este punto de equilibrio están ausentes las células tumorales infectadas y la población de virus. Esta es la razón por la cual nos referiremos a  $Q_1$  como el punto de *equilibrio de tratamiento fallido* (el tumor está libre de la infección por el virus oncolítico).

## 2.2. Punto de equilibrio de coexistencia

En esta sección vamos a identificar los puntos de equilibrio de coexistencia, es decir, aquellos donde todas las coordenadas son diferentes de cero. Iniciemos por considerar el siguiente sistema algebraico

$$m \ln \left( \frac{K}{U} \right) U - \frac{UV}{U+I} = 0, \quad \frac{UV}{U+I} - \xi I = 0, \quad -\gamma V + \xi I = 0. \quad (2.4)$$

Si sumamos la segunda y tercera ecuación de (2.4) obtenemos

$$-\gamma V + \frac{UV}{U+I} = 0,$$

lo cual implica que

$$\gamma = \frac{U}{U+I},$$

siempre que  $V \neq 0$ . Despejando  $I$ , se tiene que

$$I = \frac{U(1 - \gamma)}{\gamma}. \quad (2.5)$$

Por otra parte, sumamos la primera y segunda ecuación de (2.4), y obtenemos

$$m \ln \left( \frac{K}{U} \right) U - \xi I = 0. \quad (2.6)$$

Lo siguiente es sustituir (2.5) en (2.6) y tenemos

$$U \left( m \ln \left( \frac{K}{U} \right) - \frac{\xi}{\gamma} (1 - \gamma) \right) = 0.$$

Ya que que  $U \neq 0$ , en consecuencia, obtenemos que

$$m \ln \left( \frac{K}{U} \right) - \frac{\xi}{\gamma} (1 - \gamma) = 0.$$

De aquí podemos despejamos a  $U$ , la cual está dada por

$$U = K e^{\frac{\xi}{\gamma m}(\gamma-1)}. \quad (2.7)$$

Ahora reemplazamos este valor de  $U$  en (2.5), y obtenemos

$$I = \frac{K(1 - \gamma)}{\gamma} e^{\frac{\xi}{\gamma m}(\gamma-1)}.$$

Finalmente, sustituyendo  $U$  dado en (2.7) en la última ecuación de (2.4), llegamos a

$$V = \frac{\xi K}{\gamma^2} (1 - \gamma) e^{\frac{\xi}{\gamma m}(\gamma-1)}.$$

Como consecuencia, el punto de equilibrio de coexistencia está dado por  $Q_2 = (U^*, I^*, V^*)$ , con

$$\begin{aligned} U^* &= K e^{\frac{\xi}{\gamma m}(\gamma-1)}, \\ I^* &= \frac{K(1 - \gamma)}{\gamma} e^{\frac{\xi}{\gamma m}(\gamma-1)}, \\ V^* &= \frac{\xi K}{\gamma^2} (1 - \gamma) e^{\frac{\xi}{\gamma m}(\gamma-1)}. \end{aligned} \quad (2.8)$$

Es importante notar que, a partir de los valores de  $U^*$ ,  $I^*$  y  $V^*$  de las coordenadas del punto de equilibrio  $Q_2$ , en el caso que el parámetro  $\gamma = 1$ , obtenemos que el punto  $Q_2$  se transforma en el punto  $Q_1 = (K, 0, 0)$ . En otras palabras, el punto  $Q_1 = (K, 0, 0)$  corresponde al caso límite del punto de equilibrio  $Q_2$ , cuando  $\gamma \rightarrow 1$ .

### 2.3. Estabilidad del punto $Q_1$

Para analizar la estabilidad lineal de los puntos de equilibrio requerimos la matriz jacobiana del sistema (2.3), evaluada en dichos puntos de equilibrio. La matriz jacobiana está dada por

$$DF(U, I, V) = \begin{pmatrix} m \ln\left(\frac{K}{U}\right) - m - \frac{VI}{(U+I)^2} & \frac{UV}{(U+I)^2} & -\frac{U}{U+I} \\ \frac{VI}{(U+I)^2} & -\xi - \frac{UV}{(U+I)^2} & \frac{U}{U+I} \\ 0 & \xi & -\gamma \end{pmatrix}, \quad (2.9)$$

y evaluada en  $Q_1 = (K, 0, 0)$ ,

$$DF(K, 0, 0) = \begin{pmatrix} -m & 0 & -1 \\ 0 & -\xi & 1 \\ 0 & \xi & -\gamma \end{pmatrix}. \quad (2.10)$$

El correspondiente polinomio característico es

$$p(\lambda) = -(\lambda + m)(\lambda^2 + (\xi + \gamma)\lambda + \xi(\gamma - 1)), \quad (2.11)$$

y sus raíces son los valores propios,

$$\lambda_1 = -m, \quad \lambda_{2,3} = \frac{-(\xi + \gamma) \pm \sqrt{(\xi + \gamma)^2 - 4\xi(\gamma - 1)}}{2}. \quad (2.12)$$

Estudiaremos el signo del discriminante para determinar si hay valores propios complejos. Ya que  $C(\xi - \gamma)^2 > 0$  y  $4\xi > 0$ , se sigue que

$$(\xi - \gamma)^2 + 4\xi > 0.$$

Ahora sumamos y restamos  $2\xi\gamma$ , es decir,

$$\xi^2 - 2\xi\gamma + \gamma^2 + 4\xi + 2\xi\gamma - 2\xi\gamma > 0,$$

y al factorizar obtenemos

$$(\xi + \gamma)^2 - 4\xi(\gamma - 1) > 0.$$

Por lo tanto, el discriminante es siempre positivo, y como consecuencia  $\lambda_{2,3}$  son raíces reales de  $p(\lambda)$ .

**Proposición 2.1.** *Para el sistema (2.3), los tres valores propios asociados a la linealización del punto de equilibrio  $Q_1$  son reales, y sus expresiones están dadas por (2.12). Si  $\gamma < 1$ , entonces dos de éstos son negativos y uno positivo, es decir,  $Q_1$  es un punto inestable. Si  $\gamma > 1$ , entonces todos los valores propios son negativos, es decir,  $Q_1$  es un punto de equilibrio estable. En el caso  $\gamma = 1$  se tiene un valor propio igual a cero.*

*Demostración.* Es claro que  $\lambda_1 = -m < 0$ , pues  $m > 0$ .

Notemos que si  $\gamma < 1$  tenemos que

$$(\xi + \gamma) < \sqrt{(\xi + \gamma)^2 - 4\xi(\gamma - 1)}.$$

En otras palabras,

$$\lambda_2 = \frac{-(\xi + \gamma) + \sqrt{(\xi + \gamma)^2 - 4\xi(\gamma - 1)}}{2} > 0$$

y

$$\lambda_3 = \frac{-(\xi + \gamma) - \sqrt{(\xi + \gamma)^2 - 4\xi(\gamma - 1)}}{2} < 0,$$

y concluimos que en este caso  $Q_1$  es un punto inestable.

Ahora consideremos  $\gamma > 1$ , para esta condición

$$(\xi + \gamma) > \sqrt{(\xi + \gamma)^2 - 4\xi(\gamma - 1)}.$$

En otras palabras,  $\lambda_{2,3} < 0$ . Ya que los tres valores propios son negativos concluimos que  $Q_1$  es un punto estable.

Para el caso  $\gamma = 1$  se tiene que  $\lambda_2 = 0$ , por lo que no es posible determinar la estabilidad del punto de equilibrio usando los criterios establecidos en el teorema de Hartman-Grobman. Más adelante se realizará un estudio particular para este caso.  $\square$

## 2.4. Estabilidad del punto $Q_2$ con $\gamma \neq 1$

La matriz jacobiana (2.9) en el punto  $Q_2 = (U^*, I^*, V^*)$  está dada por

$$DF(U^*, I^*, V^*) = \begin{pmatrix} \xi(1 - \gamma) - m & \xi(1 - \gamma) & -\gamma \\ \frac{\xi}{\gamma}(1 - \gamma)^2 & \xi(\gamma - 2) & \gamma \\ 0 & \xi & -\gamma \end{pmatrix},$$

con polinomio característico

$$p(\lambda) = \lambda^3 + (\xi + m + \gamma)\lambda^2 + \left( \gamma m(1 - \xi) - \frac{\xi^2}{\gamma} + \xi(2m + \xi) \right) \lambda + \gamma \xi m(1 - \gamma). \quad (2.13)$$

Ya que estamos interesados en el signo de la parte real de los valores propios, vamos a utilizar el teorema de Routh-Hurwitz [6], para lo cual aplicamos el algoritmo dado en el

apéndice D. La condición necesaria para aplicar este criterio es que todos los coeficientes de (2.13) sean positivos, lo cual se satisface si y sólo si

$$\xi > 0, \quad 0 < \gamma < 1, \quad m > \frac{(\gamma - 1)\xi^2}{\gamma[\gamma(\xi - 1) - 2\xi]}. \quad (2.14)$$

Bajo estas condiciones en los parámetros, vamos a calcular el arreglo de Routh-Hurwitz. Sean  $p_0 = 1$ ,  $p_1 = \xi + m + \gamma$ ,  $p_2 = \gamma m(1 - \xi) - \frac{\xi^2}{\gamma} + \xi(2m + \xi)$  y  $p_3 = \gamma \xi m(1 - \gamma)$ . Luego, aplicando el algoritmo de Routh-Hurwitz, y usando la notación del apéndice D, tenemos que

$$b_1 = \frac{(\gamma - 1)\xi^2(\gamma + \xi) + m^2\gamma(\gamma + 2\xi - \gamma\xi) + m(\gamma^3 - \gamma^2(\xi - 2)\xi - \xi^2 + 3\gamma\xi^2)}{\gamma(m + \gamma + \xi)},$$

$c_1 = m(1 - \gamma)\gamma\xi$ ,  $b_2 = 0$  y  $c_2 = 0$ . Finalmente obtenemos el arreglo dado en la tabla 2.1.

$\lambda^3$	1	$\gamma m(1 - \xi) - \frac{\xi^2}{\gamma} + \xi(2m + \xi)$
$\lambda^2$	$\xi + m + \gamma$	$\gamma \xi m(1 - \gamma)$
$\lambda^1$	$b_1$	0
$\lambda^0$	$m(1 - \gamma)\gamma\xi$	0

Tabla 2.1: Tabla de Routh-Hurwitz del polinomio (2.13).

Por el teorema D.2, la condición necesaria y suficiente para que todas las raíces de la ecuación (2.13) tengan parte real negativa es que todos los coeficientes de la ecuación sean positivos y que todos los términos de la primera columna del arreglo en 2.1 tengan signo positivo. Usando el programa *Mathematica* obtenemos que estas condiciones se cumplen si  $\xi > 0$ ,  $0 < \gamma < 1$  y

$$m > \frac{\gamma^3 + 2\gamma^2\xi - \xi^2 + 3\gamma\xi^2 - \gamma^2\xi^2}{2\gamma(-\gamma - 2\xi + \gamma\xi)} + \frac{1}{2} \sqrt{\frac{\gamma^6 + 4\gamma^5\xi + 2\gamma^3\xi^2 + 6\gamma^4\xi^2 - 2\gamma^5\xi^3 + 8\gamma^2\xi^3 - 4\gamma^3\xi^3 + \xi^4 + 2\gamma\xi^4 - \gamma^2\xi^4 - 2\gamma^3\xi^4 + \gamma^4\xi^4}{\gamma^2(\gamma\xi - 2\xi - \gamma)^2}}.$$

Para ilustrar estos resultados, vamos a dar un ejemplo numérico. Sean  $\xi = 0.5$ ,  $\gamma = 1/3$  y  $m = 0.47$ . Para estos valores el punto de equilibrio es  $(0.119116K, 0.238231K, 0.357347K)$  y la respectiva ecuación característica (2.13) es

$$\lambda^3 + 1.30333\lambda^2 + 0.0483333\lambda + 0.0522222 = 0,$$

con valores propios

$$\lambda_1 = -1.29711, \quad \lambda_{2,3} = -0.00311187 \pm 0.200626 i,$$

los cuales tienen parte real negativa, es decir,  $(0.119116K, 0.238231K, 0.357347K)$  es un punto de equilibrio estable, para cualquier valor de  $K$ .

## 2.5. Estabilidad del punto $Q_1$ con $\gamma = 1$

En la sección anterior vimos que la matriz de linealización del punto de equilibrio  $Q_1$  con  $\gamma = 1$  tiene un valor propio cero, luego no es un punto de equilibrio hiperbólico y no podemos determinar su estabilidad haciendo uso del teorema de Hartman-Grobman. Para determinar su estabilidad haremos uso del teorema de la variedad central.

Iniciemos por trasladar el origen de coordenadas al punto de equilibrio, es decir,

$$(U, I, V) \rightarrow (X_1 + K, X_2, Y).$$

El sistema (2.3) queda de la siguiente forma

$$\begin{aligned} \frac{dX_1}{dt} &= m \ln \left( \frac{K}{X_1 + K} \right) (X_1 + K) - \frac{(X_1 + K)Y}{X_1 + X_2 + K}, \\ \frac{dX_2}{dt} &= \frac{(X_1 + K)Y}{X_1 + X_2 + K} - \xi X_2, \\ \frac{dY}{dt} &= \xi X_2 - \gamma Y. \end{aligned} \tag{2.15}$$

La matriz jacobiana de (2.15) con  $\gamma = 1$  en el punto  $(0, 0, 0)$  está dada por

$$J(0, 0, 0) = \begin{pmatrix} -m & 0 & -1 \\ 0 & -\xi & 1 \\ 0 & \xi & -1 \end{pmatrix},$$

cuyos valores propios son  $\lambda_1 = 0$ ,  $\lambda_2 = -m$  y  $\lambda_3 = -(\xi + 1)$ . Con el fin de diagonalizar esta matriz, calculamos la matriz de cambio de base formada por los vectores propios asociados a los valores propios  $\lambda_1 = 0$ ,  $\lambda_2 = -m$  y  $\lambda_3 = -(\xi + 1)$ . Estos son,

$$V_1 = \begin{pmatrix} -\frac{1}{m} \\ \frac{1}{\xi} \\ 1 \end{pmatrix}, \quad V_2 = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad \text{y} \quad V_3 = \begin{pmatrix} -\frac{1}{m - \xi - 1} \\ -1 \\ 1 \end{pmatrix}, \tag{2.16}$$

respectivamente.

Por lo tanto, la matriz de cambio de base es

$$P = \begin{pmatrix} -\frac{1}{m} & 1 & -\frac{1}{m-\xi-1} \\ \frac{1}{\xi} & 0 & -1 \\ 1 & 0 & 1 \end{pmatrix},$$

con inversa

$$P^{-1} = \begin{pmatrix} 0 & \frac{\xi}{\xi+1} & \frac{\xi}{\xi+1} \\ 1 & \frac{\xi}{m(\xi+1-m)} & \frac{m-\xi}{m(m-\xi-1)} \\ 0 & \frac{-\xi}{\xi+1} & \frac{1}{\xi+1} \end{pmatrix}.$$

Luego, las nuevas coordenadas están dadas por

$$\begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{pmatrix} = P^{-1} \begin{pmatrix} X_1 \\ X_2 \\ Y \end{pmatrix},$$

o equivalentemente,

$$\begin{aligned} x_1 &= \frac{(X_2 + Y)\xi}{\xi + 1}, \\ x_2 &= \frac{\xi(X_2 + Y) - m^2X_1 + m(X_1 - Y + X_1\xi)}{m(\xi - m + 1)}, \\ x_3 &= \frac{Y - \xi X_2}{1 + \xi}. \end{aligned}$$

Ahora escribimos las coordenadas  $X_1$ ,  $X_2$  e  $Y$  en términos de la coordenadas  $x_1$ ,  $x_2$  y  $x_3$ ,

$$X_1 = -\frac{x_1}{m} + x_2 + \frac{x_3}{1-m+\xi}, \quad X_2 = \frac{x_1}{\xi} - x_3, \quad Y = x_1 + x_3 \quad (2.17)$$

El sistema (2.15) toma la siguiente forma:

$$\begin{aligned}
\dot{x}_1 &= \frac{\xi\left(\frac{x_1}{\xi} - x_3\right)(x_1 + x_3)}{(1 + \xi)\mathcal{A}}, \\
\dot{x}_2 &= \frac{1}{m\mathcal{A}(1 - m + \xi)} \left[ (\xi x_3 - x_1)(x_1 + x_3) + m^2\left(K - \frac{x_1}{m} + x_2 + \frac{x_3}{1 - m + \xi}\right)\mathcal{B} \right. \\
&\quad - m\xi\left(\frac{x_1}{\xi} - x_3\right)\mathcal{A} - (x_1 + x_3)\mathcal{A} \\
&\quad - \left(K - \frac{x_1}{m} + x_2 + \frac{x_3}{1 - m + \xi}\right)\left((x_1 + x_3 - m)\mathcal{B} + (x_1 + x_2)\right)\mathcal{A} \\
&\quad \left. - \xi\left(K - \frac{x_1}{m} + x_2 + \frac{x_3}{1 - m + \xi}\right)(x_1 + x_3 - m\mathcal{A}\mathcal{B}) \right] \\
\dot{x}_3 &= x_1 - x_3\xi - \frac{(x_1 + x_3)\left(\mathcal{A} + \xi\left(K - \frac{x_1}{m} + x_2 + \frac{x_3}{1 - m + \xi}\right)\right)}{\mathcal{A}(1 + \xi)}.
\end{aligned} \tag{2.18}$$

donde

$$\mathcal{A} = K - \frac{x_1}{m} + x_2 + \frac{x_3}{1 - m + \xi} + \frac{x_1}{\xi} - x_3$$

y

$$\mathcal{B} = x_1 + x_3 - m\mathcal{A} \ln \left( \frac{K}{K - \frac{x_1}{m} + x_2 + \frac{x_3}{1 - m + \xi}} \right).$$

El siguiente paso es calcular el desarrollo de Taylor alrededor del origen, para el lado derecho de las ecuación (2.18), obteniendo un sistema polinómico

$$\begin{aligned}
\dot{x}_1 &= -\frac{1}{K(1 + \xi)}x_1^2 + \frac{1}{K^2(1 + \xi)}x_1x_2 + O(|x_1, x_2, x_3|^3), \\
\dot{x}_2 &= -mx_2 - \frac{m}{K(1 - m + \xi)}x_2x_3 + \frac{1}{K}x_1x_2 + O(|x_1, x_2, x_3|^3), \\
\dot{x}_3 &= -(1 + \xi)x_3 + \frac{(1 - \xi)}{K(\xi + 1)}x_1x_3 + \frac{(\xi - 1)}{K^2\xi}x_1x_2x_3.
\end{aligned}$$

Aplicando el teorema 1, página 151 de [19], podemos concluir que el punto de equilibrio  $(0, 0, 0)$  es una silla-nodo, o equivalentemente,  $Q_1$ , topológicamente es una silla-nodo.

## 2.6. Estudio de la bifurcación en el punto $Q_1$

En la sección anterior vimos que la estabilidad del punto de equilibrio  $Q_1$  cambia cuando el parámetro  $\gamma$  varía. Aquí vamos a clasificar el tipo de bifurcación que presenta el sistema (2.3) cuando el parámetro pasa a través de  $\gamma = 1$ , para lo cual aplicaremos el teorema de Sotomayor enunciado en el apéndice E.

Sea

$$\mathbf{f} = \begin{pmatrix} f_1 \\ f_2 \\ f_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} m \ln \left( \frac{K}{U} \right) U - \frac{UV}{U+I} \\ \frac{UV}{U+I} - \xi I \\ \xi I - \gamma V \end{pmatrix}. \quad (2.19)$$

Luego tenemos que

$$\mathbf{f}_\gamma(U, I, V, \gamma) = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ -V \end{pmatrix},$$

y para  $Q_1 = (K, 0, 0)$  y  $\gamma_0 = 1$  obtenemos

$$\mathbf{f}_\gamma(Q_1, \gamma_0) = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}.$$

Ahora calculamos las derivadas del campo vectorial definido por el sistema (2.3):

$$D\mathbf{f}(U, I, V) = \begin{pmatrix} m \ln \left( \frac{K}{U} \right) - m - \frac{VI}{(U+I)^2} & \frac{UV}{(U+I)^2} & -\frac{U}{U+I} \\ \frac{VI}{(U+I)^2} & -\xi - \frac{UV}{(U+I)^2} & \frac{U}{U+I} \\ 0 & \xi & -\gamma \end{pmatrix}. \quad (2.20)$$

Ahora evaluamos esta matriz jacobiana en el punto  $Q_1$  y  $\gamma_0 = 1$ ,

$$D\mathbf{f}(Q_1, \gamma_0) = \begin{pmatrix} -m & 0 & -1 \\ 0 & -\xi & 1 \\ 0 & \xi & -1 \end{pmatrix}, \quad (2.21)$$

cuyo vector propio asociado al valor propio  $\lambda = 0$  es

$$\mathbf{v} = \begin{pmatrix} v_1 \\ v_2 \\ v_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\frac{1}{m} \\ \frac{1}{\xi} \\ 1 \end{pmatrix}. \quad (2.22)$$

Ahora consideremos la matriz transpuesta de la matriz (2.20) con  $\gamma_0 = 1$ , es decir,

$$(D\mathbf{f})^T(Q_1, \gamma_0) = \begin{pmatrix} -m & 0 & 0 \\ 0 & -\xi & \xi \\ -1 & 1 & -1 \end{pmatrix},$$

con vector propio asociado al valor propio  $\lambda = 0$  dado por

$$\mathbf{w} = \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix}.$$

Con el fin de hacer más simplificada la notación, definimos

$$D^2\mathbf{f}(Q_1)(\mathbf{v}, \mathbf{v}) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 f_1}{\partial U^2} v_1^2 + 2\frac{\partial^2 f_1}{\partial U \partial I} v_1 v_2 + 2\frac{\partial^2 f_1}{\partial U \partial V} v_1 v_3 + 2\frac{\partial^2 f_1}{\partial V \partial I} v_2 v_3 + \frac{\partial^2 f_1}{\partial V^2} v_2^2 + \frac{\partial^2 f_1}{\partial I^2} v_3^2 \\ \frac{\partial^2 f_2}{\partial U^2} v_1^2 + 2\frac{\partial^2 f_2}{\partial U \partial I} v_1 v_2 + 2\frac{\partial^2 f_2}{\partial U \partial V} v_1 v_3 + 2\frac{\partial^2 f_2}{\partial V \partial I} v_2 v_3 + \frac{\partial^2 f_2}{\partial V^2} v_2^2 + \frac{\partial^2 f_2}{\partial I^2} v_3^2 \\ \frac{\partial^2 f_3}{\partial U^2} v_1^2 + 2\frac{\partial^2 f_3}{\partial U \partial I} v_1 v_2 + 2\frac{\partial^2 f_3}{\partial U \partial V} v_1 v_3 + 2\frac{\partial^2 f_3}{\partial V \partial I} v_2 v_3 + \frac{\partial^2 f_3}{\partial V^2} v_2^2 + \frac{\partial^2 f_3}{\partial I^2} v_3^2 \end{pmatrix},$$

donde  $v_1$ ,  $v_2$  y  $v_3$  son las componentes del vector propio  $\mathbf{v}$  dado en (2.22). Ahora vamos a utilizar las componentes del campo (2.19) y obtenemos

$$D^2\mathbf{f}(Q_1, \gamma_0)(\mathbf{v}, \mathbf{v}) = \begin{pmatrix} -\frac{1}{Km} + \frac{2}{K\xi} \\ -\frac{2}{K\xi} \\ 0 \end{pmatrix}.$$

El siguiente paso es calcular las condiciones dadas en (E.2) evaluadas en el punto de equilibrio y parámetro de bifurcación:

$$\mathbf{w}^T \mathbf{f}_\gamma(Q_1, \gamma_0) = 0,$$

y

$$\mathbf{w}^T [D^2\mathbf{f}(Q_1, \gamma_0)(\mathbf{v}, \mathbf{v})] = -\frac{2}{Km} \neq 0.$$

Ya que  $\mathbf{w}^T \mathbf{f}_\mu(Q_1, \gamma_0) = 0$ , debemos aplicar las condiciones dada por (E.3), es decir

$$\mathbf{w}^T \mathbf{f}_\gamma(Q_1, \gamma_0) = 0,$$

$$\mathbf{w}^T [D\mathbf{f}_\gamma(Q_1, \gamma_0)\mathbf{v}] = -1 \neq 0,$$

$$\mathbf{w}^T [D^2\mathbf{f}(Q_1, \gamma_0)(\mathbf{v}, \mathbf{v})] = -\frac{2}{Km} \neq 0.$$

Luego, el teorema de Sotomayor E.1 nos asegura que el sistema (2.3) presenta una bifurcación transcítica en  $Q_1$  para  $\gamma = 1$ . Es decir, hay un cambio en la estabilidad del punto de equilibrio  $Q_1$ , de tal forma que cuando el valor del parámetro cruza por  $\gamma = 1$ ,  $Q_1$  pasa de ser inestable a estable.

# Capítulo 3

## Estudio numérico del modelo de viroterapia con crecimiento tumoral tipo Gompertz

En este capítulo haremos uso del software *MatCont* el cual funciona en el entorno *Matlab*, para llevar a cabo un estudio numérico de continuación de puntos de equilibrio y posibles bifurcaciones. En la tabla 3.1 listamos algunas las abreviaciones para las bifurcaciones que se obtienen en las pantallas de salida al realizar las simulaciones con el software *MatCont*.

Abreviación	Nombre	Propiedades
<i>BP</i>	Punto de ramificación	$\lambda_1 = 0, \quad \lambda_{1,2} \neq 0$
<i>H</i>	Bifurcación de Hopf	$\lambda_1 < 0, \quad \lambda_{2,3} = \pm bi$
<i>SN</i>	Silla Nuetral (Punto silla)	$\lambda_{1,2} < 0, \quad \lambda_3 > 0$
<i>LPC</i>	Punto del ciclo límite	

Tabla 3.1: Notación de *MatCont* y caracterización de algunas bifurcaciones.

En las gráficas obtenidas mediante *MatCont* las líneas discontinuas (rojas) representan puntos de equilibrio inestables u órbitas periódicas inestables, mientras que las líneas continuas (azules) corresponden a puntos de equilibrio estables u órbitas periódicas estables.

Como el sistema de ecuaciones diferenciales (2.3) depende de varios parámetros, sus puntos de equilibrio también dependen de ellos. Nuestro objetivo en este capítulo es estudiar numéricamente la estabilidad de los puntos de equilibrio, y realizar continuación numérica de ellos con respecto de un parámetro adecuado, con el fin de determinar la posible existencia de bifurcaciones.

### 3.1. Bifurcaciones con respecto del parámetro $\xi$ y $\gamma$

El modelo (2.3) depende de cuatro parámetros  $(m, \gamma, K, \xi)$ , pero solamente estudiaremos la continuación de los puntos de equilibrio con respecto a los parámetros,  $\xi$  y  $\gamma$ , por su relevancia biológica. Fijamos los valores de los otros parámetros  $m = \gamma = 0.1$  y  $K = 100$ , los cuales se han obtenido de [10].

En la figura 3.1 se presenta el diagrama de bifurcación que aparece como resultado de realizar la continuación numérica con respecto del parámetro  $\xi$  con *MatCont*.

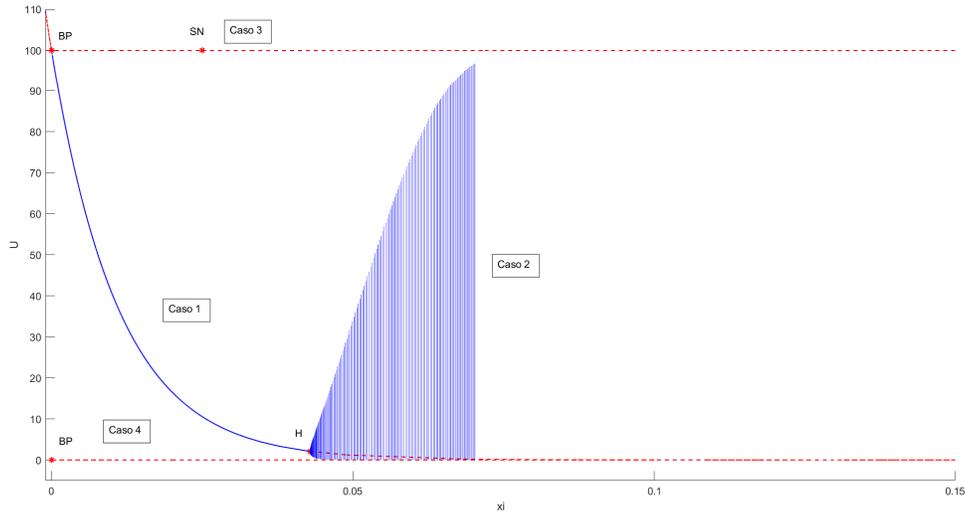


Figura 3.1: Diagrama de bifurcación en el plano  $(\xi, U)$ , con  $\gamma = m = 0.1$ ,  $K = 100$ .

En el diagrama mostrado en la figura 3.1 se muestran 4 diferentes ramas las cuales son:

- Caso 1 (coexistencia de las tres poblaciones)  
Partimos del punto de equilibrio  $(U^*, I^*, V^*) = (40.6569, 365.912, 36.5912)$  y del valor del parámetro  $\xi = 0.01$ , para el estudio numérico del punto de equilibrio, la continuación hacia adelante del punto de equilibrio se muestra estable. Hasta que para el valor de  $\xi = 0.0428964$  tenemos el punto de coexistencia  $(U^*, I^*, V^*) = (2.10538, 18.9484, 8.12818)$  donde se presenta una bifurcación de Hopf y a partir de  $\xi > 0.0428964$  este punto de equilibrio es inestable y aparece una órbita periódica estable, por último la continuación hacia atrás para  $\xi_{BP} = 0$ ,  $Q_2$  se bifurca dando origen a  $Q_1$ .
- Caso 2 (oscilaciones estables)  
El punto de Hopf se puede verificar  $(U^*, I^*, V^*) = (2.10538, 18.9484, 8.12818)$

con el valor del parámetro  $\xi_H = 0.0428964$ , al calcular la matriz jacobiana (2.9) evaluada en este punto de equilibrio

$$DF(2.10538, 18.9484, 8.12818) = \begin{pmatrix} -0.0613936 & 0.0386064 & -0.1 \\ 0.347458 & -0.0815024 & 0.1 \\ 0 & 0.042896 & -0.1 \end{pmatrix}$$

cuyo polinomio característico es

$$p(\lambda) = -\lambda^3 - 0.242896\lambda^2 - 0.00158964\lambda - 0.000386064$$

y sus valores propios

$$\lambda_1 = -0.242896 \quad \text{y} \quad \lambda_{2,3} = \pm 0.039867i.$$

Una de las raíces es real negativa, mientras la segunda y tercera son complejas e imaginarias puras. Por lo tanto, tenemos una bifurcación de Hopf en el parámetro  $\xi_H = 0.0428964$ , donde aparecen ciclos límite estables, los cuales son estables porque el coeficiente de Lyapunov obtenido por medio de *MatCont* es  $\ell_1 = -1.890714 \times 10^{-5}$ , el cual es negativo. El cálculo del primer coeficiente de Lyapunov se obtiene analíticamente siguiendo el procedimiento establecido en el texto de Kuznetsov, para más información ver el apéndice C. El ciclo límite se muestra en la figura 3.2 en el espacio de coordenadas  $(U, I, V)$ .

- Caso 3 (tratamiento fallido)

Es representado por el punto de equilibrio  $Q_1 = (K, 0, 0) = (100, 0, 0)$ . La continuación numérica hacia adelante de  $\xi_{BP} = 0$ , muestra la aparición de un punto silla neutral (punto silla) para  $\xi_{SN} = 0.02500631$ . De las simulaciones numéricas realizadas con *MatCont* muestran que  $Q_1$  es inestable sin importar los valores de  $\xi$ .

- Caso 4 (erradicación completa del tumor)

Corresponde a  $(U, I, V) = (0, 0, 0)$ , que no es un punto de equilibrio del modelo (2.3). Pero, es posible realizar un estudio en una vecindad muy cercana al origen. El punto del cual partimos para la simulación es  $(U, I, V) = (10^{-7}, 10^{-4}, 10^{-5})$ , con valor del parámetro  $\xi = 0.01$ , los resultados de la simulación se muestran en la figura 3.1, el cual es inestable para distintos valores de  $\xi$ .

Ahora estudiaremos los cambios en la estabilidad de los puntos de equilibrio del sistema (2.2) con respecto del parámetro  $\gamma$  donde fijamos los valores de los parámetros  $m = 0.1$ ,  $K = 100$ ,  $\xi = 0.01$ .

En la figura 3.3 se pueden observar los resultados obtenidos de la simulaciones realizadas con *MatCont*.

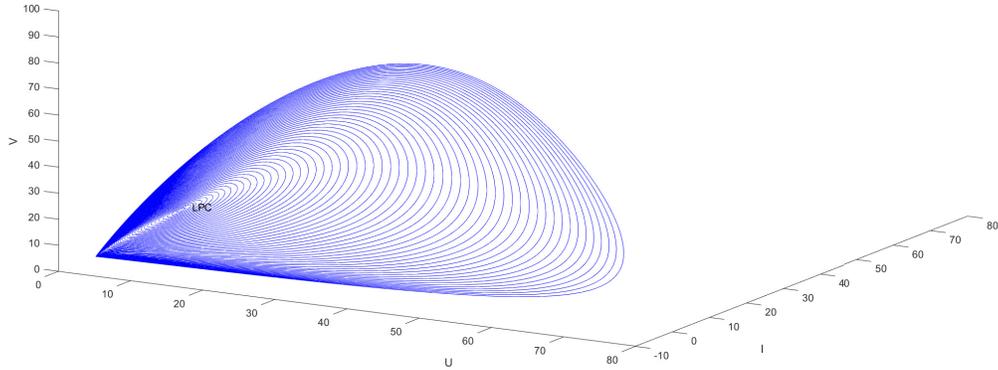


Figura 3.2: Ciclo límite estable en espacio  $(U, I, V)$ , para  $m = \gamma = 0.1$ ,  $K = 100$  y  $\xi_H = 0.0428964$ .

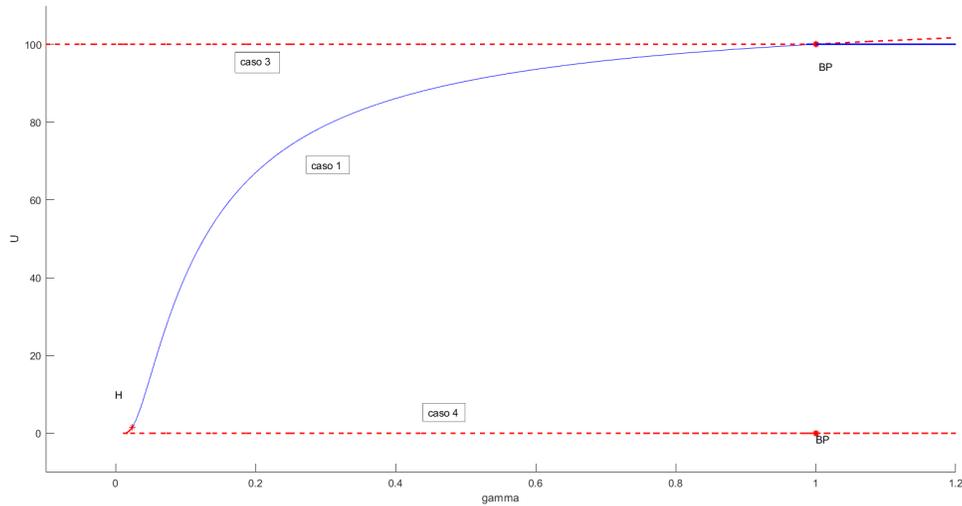


Figura 3.3: Diagrama de bifurcación en plano  $(\gamma, U)$  con valores de los parámetros  $m = 0.1$ ,  $\xi = 0.01$  y  $K = 100$ .

- Caso 1 (coexistencia de las tres poblaciones)

Partiremos nuevamente de  $(U^*, I^*, V^*) = (40.6569, 365.912, 36.5912)$  y  $\gamma = 0.1$  para la simulación con *Matcont*. Al realizar la continuación numérica hacia ade-

lante con respecto del parámetro  $\gamma$  encontramos que el punto de equilibrio se mantiene estable y que para el valor  $\gamma = 0.0235026$  aparece una bifurcación de Hopf correspondiente al punto de equilibrio de coexistencia  $(U^*, I^*, V^*) = (1.56882, 65.182, 27.7339)$ , para  $\gamma < 0.0235026$  es inestable, por último notemos que para  $\gamma_{BP} = 1$ , el punto  $Q_2$  se bifurca en el punto de equilibrio  $Q_1$ .

- Caso 2 (oscilaciones estables)

El punto de Hopf  $(1.56882, 65.182, 27.7339)$  se puede verificar facilmente, al calcular la matriz jacobiana (2.9) evaluada en este punto de equilibrio, está dada por

$$DF(1.56882, 65.182, 27.7339) = \begin{pmatrix} -0.090235 & 0.00976497 & -0.0235026 \\ 0.40572 & -0.019765 & 0.0235026 \\ 0 & 0.01 & -0.0235026 \end{pmatrix},$$

cuyo polinomio característico es

$$\lambda^3 + 0.13350\lambda^2 + 0.00017\lambda + 0.0002 = 0$$

el cual nos proporciona un valor propio real negativo y un par de valores propios complejos puros

$$\lambda_1 = -0.133503, \quad \lambda_{2,3} = \pm 0.013111387253270074i.$$

Tenemos una bifurcación de Hopf, el primer coeficiente de Lyapunov  $\ell_1 = -1.12520017 \times 10^{-6}$  es negativo tenemos un ciclo límite estable. El ciclo límite se puede apreciar en la figura 3.5 en el plano  $(\gamma, U)$  y en la figura 3.6 se pueden apreciar en el espacio de coordenadas.

En la figura 3.3 observamos que para el valor de  $\gamma_{BP} = 1$ , el punto de equilibrio de coexistencia y equilibrio  $Q_1$  (tratamiento fallido) se fusionan, cambiando sus estabildades al pasar por el valor de  $\gamma = 1$ . Estos datos numéricos están concuerdan con los resultados obtenidos en la sección 2.6, donde hemos demostrado que  $Q_1$  presenta una bifurcación transcítica cuando  $\gamma = 1$  ver figura 3.4.

- Caso 3 (tratamiento fallido)

En la sección 2.5 se determinó que el punto de equilibrio  $Q_1$  con  $\gamma_{BP} = 1$  es un silla-nodo. Al realizar la continuación hacia adelante se encontró que el punto de equilibrio es estable para valores de  $\gamma > 1$  e inestable para  $\gamma < 1$ , dicho comportamiento se puede observar en la recta  $U = 100$  en la figura 3.3.

- Caso 4 (erradicación completa del tumor)

El punto  $(U, I, V) = (10^{-7}, 10^{-4}, 10^{-5})$  es inestable para distintos valores de  $\gamma$ .

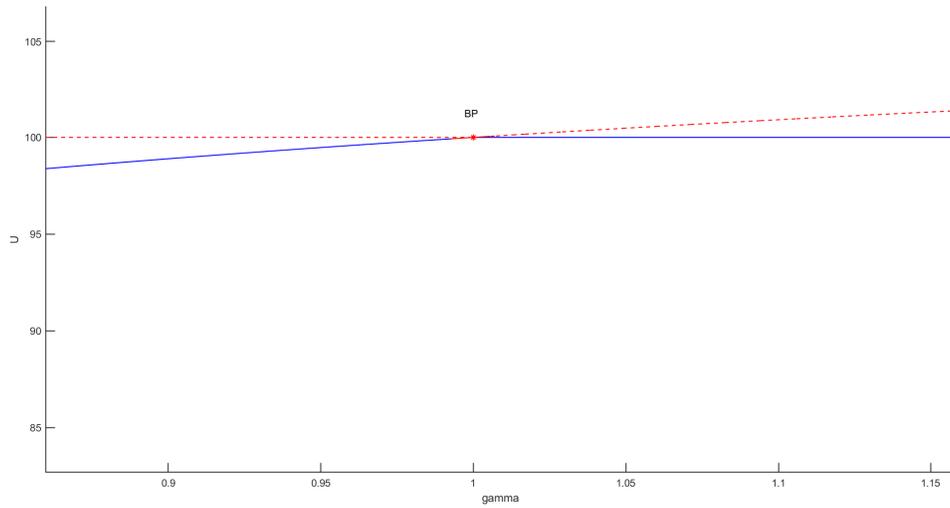


Figura 3.4: Ampliación del diagrama de bifurcación en plano  $(\gamma, U)$  con valores de los parámetros  $\gamma = 1$ ,  $m = 0.1$ ,  $\xi = 0.01$  y  $K = 100$ .

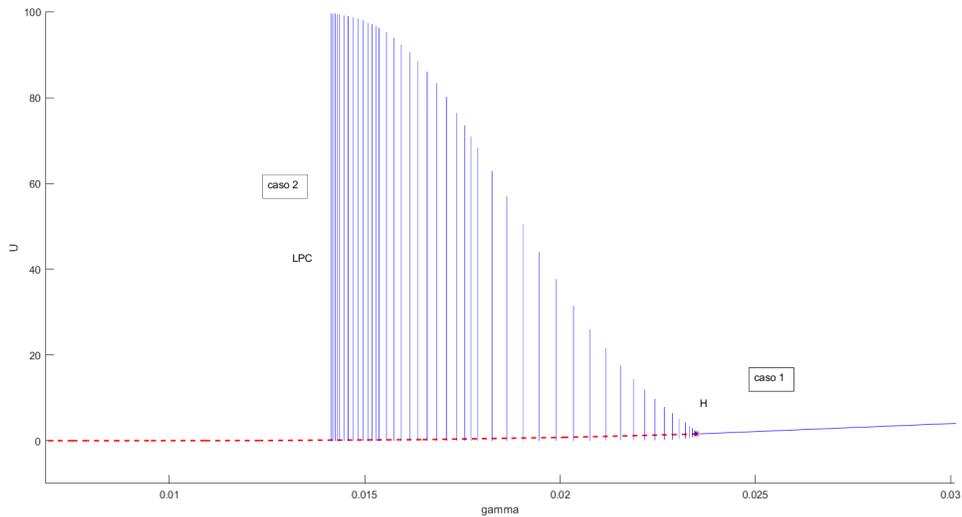


Figura 3.5: Ciclo límite estable en plano  $(\gamma, U)$ , para  $\gamma_H = 0.0235026$ .

En la subsección 3.1.1 utilizaremos el método de Kuznetsov descrito en el apéndice C para verificar la criticidad de la bifurcación de Hopf y por lo tanto la estabilidad del ciclo límite mostrada en la figura 3.4.

Ahora nos interesa estudiar numéricamente los cambios en la estabilidad de los

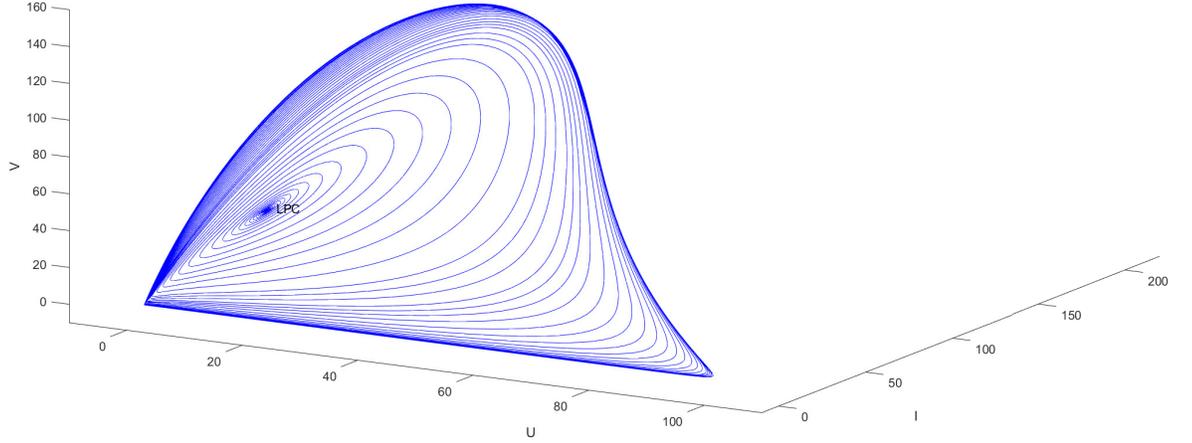


Figura 3.6: Ciclo límite estable para  $m = 0.1$ ,  $\xi = 0.01$ ,  $K = 100$  y  $\gamma_H = 0.0235026$ .

puntos de equilibrio con un valor mayor de  $m$ , tomando  $m = 0.5$ ,  $\xi = 0.136$ , manteniendo sin cambio los valores de  $K = 100$ ,  $\gamma = 0.1$ , los cuales han sido sugeridos en el artículo [9].

En la figura 3.7 presentamos el diagrama de bifurcación, en la cual observamos una dinámica similar al diagrama mostrado en la figura 3.1. De manera semejante a lo que ocurre en la figura 3.1, se muestran 4 ramas de bifurcación.

- Caso 1 (coexistencia de las tres poblaciones)  
 Partiremos de  $(U^*, I^*, V^*) = (8.6466, 77.8197, 105.8348)$  y  $\xi = 0.136$ , para la simulación con *Matcont*. Al realizar la continuación numérica hacia adelante se encontró que es estable para  $\xi \in (0, 0.1388)$  inestable para  $\xi \in (0.1388, 0.25)$ . En  $\xi = 0.1388$ , aparece una silla neutral. En  $\xi_{BP} = 0$ , nace la rama de equilibrio  $Q_1$ .
- Caso 2 (oscilaciones inestables)  
 Para el valor del parámetro  $\xi_H = 0.138811$ , se obtiene el punto de coexistencia  $(U^*, I^*, V^*) = (8.22002, 73.9801, 102.693)$ , el cual corresponde a una bifurcación de Hopf, donde el primer coeficiente de Lyapunov toma el valor de  $\ell_1 = 1.015202 \times 10^{-6} > 0$ , y en consecuencia tenemos una bifurcación de Hopf subcrítica, por ello los ciclos límite son inestables. En la figura 3.8 se muestran dichos ciclos límite en el plano  $(\xi, U)$  y en la figura 3.9 se muestran en las coordenadas  $(U, I, V)$ .

- caso 3 (tratamiento fallido)  
La recta  $U = 100$  representa el punto de equilibrio  $Q_1$ , el cual es inestable para un continuo de valores de  $\xi$ .
- caso 4 (erradicación completa del tumor)  
El punto  $(U, I, V) = (10^{-7}, 10^{-4}, 10^{-5})$  es inestable para distintos valores de  $\xi$ .

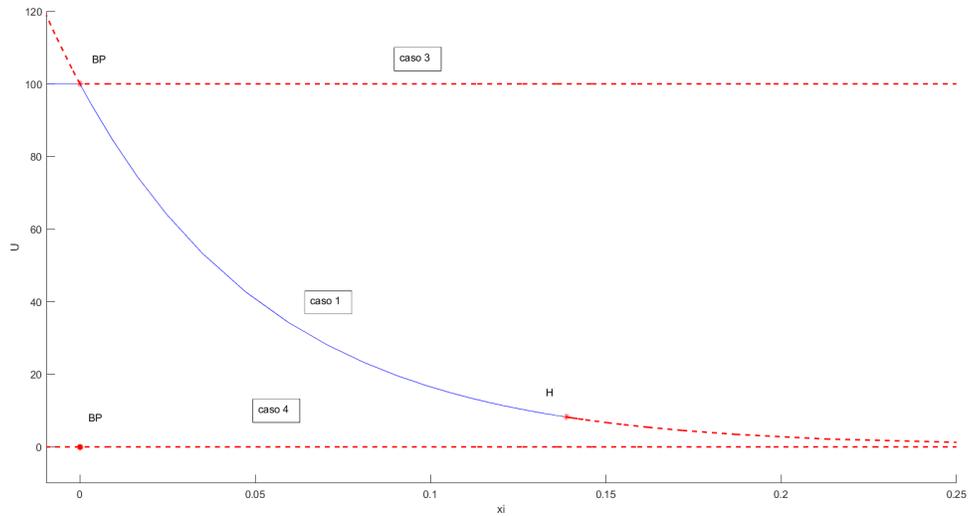


Figura 3.7: Diagrama de bifurcación en plano  $(\xi, U)$ , para valores de los parámetros  $m = 0.5$ ,  $\gamma = 0.1$  y  $K = 100$ .

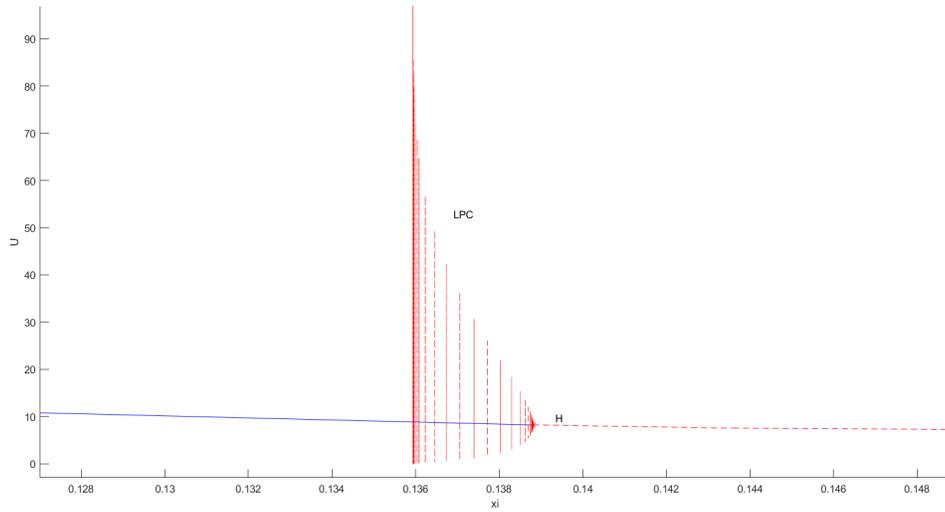


Figura 3.8: Ampliación del ciclo límite inestable en plano  $(\xi, U)$ , con  $m = 0.5$ ,  $\gamma = 0.1$ ,  $K = 100$  y  $\xi_H = 0.138811$

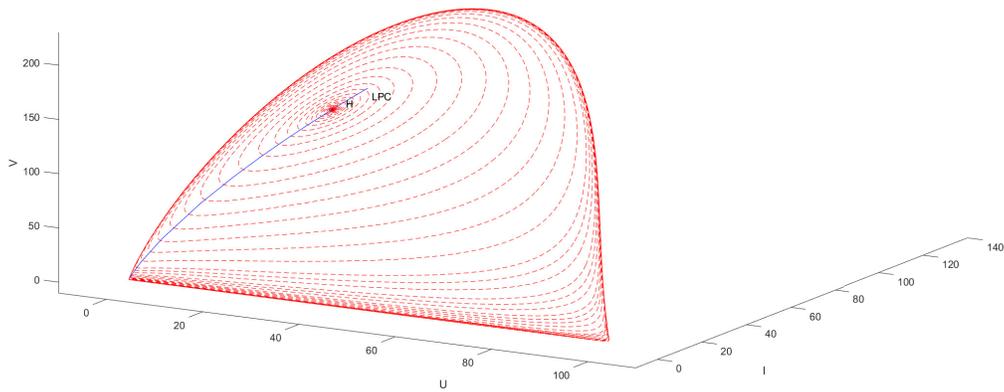


Figura 3.9: Ciclo límite inestable en  $(U, I, V)$ , para el parámetro  $\xi_H = 0.138811$

### 3.1.1. Cálculo del primer coeficiente de Lyapunov $\ell_1$ para la bifurcación de Hopf en el punto de coexistencia del sistema (2.3)

En esta sección realizaremos el cálculo del primer coeficiente de Lyapunov siguiendo el método de Kuznetsov descrito en el apéndice C.

Consideremos los valores de los parámetros  $m = 0.1$ ,  $K = 100$ ,  $\xi = 0.01$  y  $\gamma = 0.0235026$  en el punto de equilibrio de coexistencia  $(U, I, V) = (1.5688, 65.1819, 27.74339)$  donde el sistema (2.3) tiene una bifurcación de Hopf, ver figura 3.5.

Para llevar a cabo el cálculo de  $\ell_1$  iniciamos por trasladar el origen de coordenadas al punto de equilibrio

$$(U, I, V) \rightarrow (U + 1.5688, I + 65.1819, V + 27.74339).$$

Luego el sistema (2.3) toma la forma

$$\begin{aligned} \frac{dU}{dt} &= 0.1 \ln \left( \frac{100}{U + 1.5688} \right) (U + 1.5688) - \frac{(U + 1.5688)(V + 27.74339)}{U + I + 66.7508}, \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{(U + 1.5688)(V + 27.74339)}{U + I + 66.7508} - 0.01I, \\ \frac{dV}{dt} &= 0.01I - 0.0235026V. \end{aligned} \quad (3.1)$$

Ahora calculamos la matriz jacobiana de (3.1):

$$DF(U, I, V) = \begin{pmatrix} 0.1 \ln \left( \frac{100}{U+1.5688} \right) + (U + 1.5688) \left( -\frac{0.1}{U+1.5688} + b \right) - b & (U + 1.5688)b & -\frac{U+1.5688}{U+I+66.7508} \\ \frac{1807.75+65.183V+I(V+27.74339)}{(U+I+66.7508)^2} & -0.01 + (U + 1.5688)b & (U + 1.5688)b \\ 0 & 0.01 & -0.0235026 \end{pmatrix},$$

donde  $b = \frac{V + 27.74339}{(U + I + 66.7508)^2}$ . Esta matriz la evaluamos en  $(U, I, V) = (0, 0, 0)$  para tener

$$A = \begin{pmatrix} -0.090235 & 0.00976497 & -0.0235026 \\ 0.40572 & -0.019765 & 0.0235026 \\ 0 & 0.01 & -0.0235026 \end{pmatrix},$$

cuyos valores propios son

$$\lambda_1 = -0.133503, \quad \lambda_{2,3} = \pm 0.013111387253270074i.$$

Luego el valor de la frecuencia es  $\omega_0 = 0.013111387253270074$ .

Ahora calculemos los vectores propios  $q$  y  $p$ , los cuales satisfacen  $Aq = i\omega_0 q$  y  $A\bar{q} = -i\omega_0 \bar{q}$  y  $A^T p = -i\omega_0 p$  y  $A\bar{q} = i\omega_0 \bar{q}$ . Llevando a cabo los respectivos cálculos obtenemos

$$q = \begin{pmatrix} -0.0280114 - 0.0400746i \\ -0.936259 \\ -0.303812 + 0.169488i \end{pmatrix},$$

y

$$p = \begin{pmatrix} 0.0414647 + 0.479568i \\ 0.00025092 - 0.000108502i \\ 0.876525 \end{pmatrix}.$$

Lo siguiente es calcular las formas bilineal  $B(x, y)$  y trilineal  $C(x, y, z)$  del desarrollo descritas en el apéndice C:

$$B(x, y) = \begin{pmatrix} -0.014629x_3y_1 + 0.000352095x_3y_2 + x_1(-0.051586y_1 + 0.00593184y_2 - 0.014629x_3) + c \\ 0.014629x_3y_1 - 0.000352095x_3y_2 + y_2(-0.00593184x_1 + 0.00029258x_2 - 0.000352095y_3) + d \\ 0 \end{pmatrix},$$

$$C(x, y, z) = \begin{pmatrix} 0.0400845y_1x_1z_1 + 0.0000131495y_2x_2z_2 - 0.000359845(y_2x_1z_1 + y_1x_2z_1 + y_1x_1z_2) - e \\ 0.000546342y_1x_1z_1 - 0.0000131495y_2x_2z_2 + 0.000359845(y_2x_1z_1 + y_1x_2z_1 + y_1x_1z_2) + f \\ 0 \end{pmatrix},$$

donde  $x = (x_1, x_2, x_3)$ ,  $y = (y_1, y_2, y_3)$ ,  $z = (z_1, z_2, z_3)$  y

$$c = x_2(0.00593184y_1 - 0.00029258y_2 + 0.000352095y_3),$$

$$d = x_1(-0.0121563y_1 - 0.00593184y_2 + 0.014629y_3),$$

$$e = 0.000173348(y_2x_2z_1 + y_2x_1z_2 + y_1x_2z_2) + 0.000438317(y_3x_1z_1 + y_1x_3z_1 + y_1x_1z_3) \\ - 0.0000105495(y_3x_2z_2 + y_2x_3z_2 + y_2x_2z_3),$$

$$f = 0.000173348(y_2x_2z_1 + y_2x_1z_2 + y_1x_2z_2) - 0.000438317(y_3x_1z_1 + y_1x_3z_1 + y_1x_1z_3) \\ + 0.0000105495(y_3x_2z_2 + y_2x_3z_2 + y_2x_2z_3).$$

Ahora usaremos la fórmula (C.5) para calcular el primer coeficiente de Lyapunov

$$\ell_1(0) = \frac{1}{2\omega} \left[ \langle p, C(q, q, \bar{q}) - 2\langle p, B(q, -A^{-1}B(q, \bar{q})) \rangle \right. \\ \left. + \langle p, B(\bar{q}, (2i\omega I_N - A)^{-1}B(q, q)) \rangle \right].$$

donde

$$C(q, q, \bar{q}) = \begin{pmatrix} 0.000332113 - 0.000498179i \\ -0.000647661 + 0.000561839i \\ 0 \end{pmatrix},$$

$$B(q, q) = \begin{pmatrix} 0.00170501 + 0.00182822i \\ -0.00404011 - 0.000846058i \\ 0 \end{pmatrix},$$

$$B(\bar{q}, (2i\omega I_N - A)^{-1}B(q, q)) = \begin{pmatrix} 0.0364058 - 0.00812512i \\ 0.0290443 - 0.329747i \\ -0.0642277 - 0.0686411i \end{pmatrix},$$

$$B(\bar{q}, (2i\omega I_N - A)^{-1}B(q, q)) = \begin{pmatrix} -0.0000513428 + 0.0000307281i \\ -0.000128829 + 5.62065 \times 10^{-6}i \\ 0 \end{pmatrix}$$

Finalmente obtenemos que el primer coeficiente de Lyapunov está dado por

$$\ell_1 = -0.010397 < 0,$$

de donde podemos concluir que la bifurcación de Hopf es supercrítica y el ciclo límite es estable.

**Nota 3.1.** Sea  $\ell_1^{\text{Ku}} = -0.010397$  el valor del primer coeficiente de Lyapunov que acabamos de obtener y  $\ell_1^{\text{MC}} = -1.12520017 \times 10^{-6}$  el valor obtenido con *MatCont*. Es claro que estos valores no son iguales, pero como señaló Kuehn en [3], página 4, lo que importa es el signo. Más aún, él hace notar que cuando se calcula  $\ell_1^{\text{MU}}$  con la versión de *MatCont* 2018 se satisface  $\omega \ell_1^{\text{Ku}} = \ell_1^{\text{MC}}$ , sin embargo, en la versión 2022 de *MatCont* esto ya no se cumple.

# Capítulo 4

## Modelo de tratamiento con viroterapia oncolítica de un tumor con crecimiento de tipo logístico

### 4.1. Planteamiento del modelo

En este capítulo estudiaremos un modelo de un tratamiento de viroterapia oncolítica, el cual fue presentado en [20], en este modelo se considera que el tumor presenta un crecimiento de tipo logístico. El modelo es un sistema de ecuaciones diferenciales parciales que describen la interacción de tres poblaciones  $U$ ,  $V$  e  $I$  disjuntas, que describen la propagación del virus del herpes simple cuando es administrado por inyección a un tumor sólido. En el modelo se estudian células no infectadas e infectadas, además se estudia la dinámica del contagio y como afecta al crecimiento del tumor, así mismo se introduce un parámetro de infección que regula la capacidad de los virus para infectar a las células tumorales. Es importante notar que no se toma en cuenta la eliminación del virus debido al sistema inmunitario, sin embargo, se estudian cambios en el comportamiento de nuestro sistema para las tasa de muerte viral y se estudia la dinámica del modelo temporal sin difusión utilizando la teoría de bifurcaciones.

Sean  $U(r, t)$ ,  $V(r, t)$  e  $I(r, t)$  las células no infectadas, las partículas de virus y las células infectadas, respectivamente, a una distancia  $r$  del centro del tumor en el tiempo  $t$ . Suponiendo que la difusión es esféricamente simétrica en dimensión tres, las ecuaciones que describen la interacción entre los miembros de la poblaciones mencionadas

Parámetros	Significado
$r_U$	tasa de crecimiento tumoral
$\beta$	tasa de contagio
$\alpha$	carga de virus
$\delta_I$	tasa de muerte de las células infectadas
$\delta_V$	tasa de muerte del virus

Tabla 4.1: Significado biológico de los parámetros.

son

$$\begin{aligned}
\frac{\partial U}{\partial t} &= \frac{D_u}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 \frac{\partial U}{\partial r} \right) + r_U U \left( 1 - \frac{U + I}{k} \right) - \beta UV, \\
\frac{\partial V}{\partial t} &= \frac{D_V}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 \frac{\partial V}{\partial r} \right) + \alpha \delta_I I - \delta_V V - \beta(U + I)V, \\
\frac{\partial I}{\partial t} &= \frac{D_u}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 \frac{\partial I}{\partial r} \right) + \beta UV - \delta_I I.
\end{aligned} \tag{4.1}$$

En la tabla 4.1 mostramos el significado biológico de cada uno de los parámetros.

En la primera ecuación de (4.1) el término de difusión y el crecimiento de las células tumorales no infectadas se modelan usando la ecuación de Fisher, ver [17], la proliferación del tumor se considera inversamente proporcional al tamaño del tumor, donde  $D_u$  es la tasa de difusión de las células tumorales, la cual se supone constante, mientras que  $r_U$  representa el crecimiento del tumor y  $k$  es la capacidad de carga. Por otro lado, suponemos que el tumor no presenta un sistema vascular, es decir no tiene vasos sanguíneos. Además se considera que el crecimiento del tumor es de tipo logístico.

La segunda ecuación de (4.1) describe la dinámica del virus oncolítico donde el primer término representa la difusión de las partículas virales, el término  $-\beta(U + I)V$ , describe la interacción del virus con las células tumorales que para este modelo puede ocurrir tanto en las células infectadas como en las no infectadas, esto permite describir la pérdida del virus en las células infectadas antes del ciclo lítico, esto ocurre a una tasa  $\beta$ ,  $-\delta_V V$ , representa la muerte de los virus antes de realizar el ciclo lítico, el término  $\alpha \delta_I I$ , describe el nacimiento de nuevos virus debido al ciclo lítico. El parámetro  $\alpha$  representa las nuevas partículas virales al momento de la explosión de una célula tumoral por el ciclo lítico y  $\delta_I$  la tasa de muerte de los virus. En la última ecuación de (4.1) se supone que las células infectadas tienen la misma tasa de difusión que las células no infectadas  $D_u$ , mientras que los otros dos términos representan la infección por el virus y la muerte de las células tumorales infectados.

Con el fin de reducir el sistema (4.1) a un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias, consideraremos que el radio del tumor  $r$  es constante y que los coeficientes de difusión  $D_u$ ,  $D_V$  se anulan. Así tenemos que  $U(r, t) = U(t)$ ,  $V(r, t) = V(t)$  y  $I(r, t) =$

$I(t)$  así, el sistema (4.1) se transforma en

$$\begin{aligned}\frac{dU}{dt} &= r_U U \left(1 - \frac{U + I}{k}\right) - \beta UV, \\ \frac{dV}{dt} &= \alpha \delta_I I - \delta_V V - \beta(U + I)V, \\ \frac{dI}{dt} &= \beta UV - \delta_I I.\end{aligned}\tag{4.2}$$

Para simplificar las ecuaciones anteriores, consideramos los tres reescalamientos son  $\bar{U} = \frac{U}{k}$ ,  $\bar{I} = \frac{I}{k}$  y  $\bar{V} = \frac{V}{k}$ . Obtenemos el sistema de ecuaciones diferenciales

$$\begin{aligned}k \frac{d\bar{U}}{dt} &= r_U k \bar{U} \left(1 - \frac{k(\bar{U} + \bar{I})}{k}\right) - \beta k^2 \bar{U} \bar{V}, \\ k \frac{d\bar{V}}{dt} &= \alpha \delta_I k \bar{I} - \delta_V k \bar{V} - \beta k^2 (\bar{U} + \bar{I}) \bar{V}, \\ k \frac{d\bar{I}}{dt} &= \beta k^2 \bar{U} \bar{V} - \delta_I k \bar{I},\end{aligned}$$

simplificando este sistema, obtenemos

$$\begin{aligned}\frac{d\bar{U}}{dt} &= r_U \bar{U} (1 - \bar{U} + \bar{I}) - \bar{\beta} \bar{U} \bar{V}, \\ \frac{d\bar{V}}{dt} &= \alpha \delta_I \bar{I} - \delta_V \bar{V} - \bar{\beta} (\bar{U} + \bar{I}) \bar{V}, \\ \frac{d\bar{I}}{dt} &= \bar{\beta} \bar{U} \bar{V} - \delta_I \bar{I},\end{aligned}$$

donde  $\bar{\beta} = \beta k$ . Sin pérdida de generalidad, mantendremos las variables originales de tal forma que el sistema está dado por

$$\begin{aligned}\dot{U} &= r_U U (1 - (U + I)) - \beta UV, \\ \dot{V} &= \alpha \delta_I I - \delta_V V - \beta(U + I)V, \\ \dot{I} &= \beta UV - \delta_I I,\end{aligned}\tag{4.3}$$

donde el punto denota la derivada con respecto de  $t$ .

Para simplificar la notación en la siguiente sección, definimos

$$G(U, V, I) = \begin{pmatrix} r_U U (1 - (U + I)) - \beta UV \\ \alpha \delta_I I - \delta_V V - \beta(U + I)V \\ \beta UV - \delta_I I \end{pmatrix},$$

al lado derecho de las ecuaciones diferenciales (4.3).

## 4.2. Puntos de equilibrio

Para encontrar los puntos de equilibrio de (4.3) buscamos la solución del sistema de ecuaciones

$$\dot{U} = 0, \quad \dot{V} = 0, \quad \dot{I} = 0$$

o equivalentemente,

$$r_U U(1-(U+I)) - \beta UV = 0, \quad \alpha \delta_I I - \delta_V V - \beta(U+I)V = 0, \quad \beta UV - \delta_I I = 0. \quad (4.4)$$

Evidentemente, el origen es un punto de equilibrio,  $P_0 = (0, 0, 0)$ . Como los parámetros son positivos y  $U > 0$ , si  $I = V = 0$  el sistema (4.4) se reduce a

$$r_U U(1 - U) = 0,$$

es decir,  $U = 1$ . Luego, otro punto de equilibrio es  $P_1 = (1, 0, 0)$ .

Ahora consideremos la tercera ecuación de (4.4), la cual equivale a

$$I = \frac{\beta}{\delta_I} UV. \quad (4.5)$$

Sustituyendo esta relación en la primera y segunda de las ecuaciones en (4.4), obtenemos

$$\begin{aligned} U(r_U(\delta_I + \beta UV) + \delta_I(\beta V - r_U)) &= 0, \\ V(-\beta^2 UV + \alpha\beta\delta_I U - \delta_I\delta_V - \beta\delta_I U) &= 0 \end{aligned}$$

Ya que  $U, V \neq 0$ , entonces

$$\begin{aligned} r_U(\delta_I + \beta UV) + \delta_I(\beta V - r_U) &= 0, \\ -\beta^2 UV + \alpha\beta\delta_I U - \delta_I\delta_V - \beta\delta_I U &= 0, \end{aligned} \quad (4.6)$$

de la segunda ecuación de (4.6) podemos determinar  $V$ ,

$$V = \frac{(\alpha - 1)\delta_I}{\beta^2} - \frac{\delta_I\delta_V}{\beta^2 U}. \quad (4.7)$$

Reemplazando (4.7) en la primera ecuación de (4.6) obtenemos

$$\alpha\beta^2 r_U \delta_I U^2 + (\beta\delta_I(\alpha - 1) - r_U(\delta_V + \beta)) \delta_I \beta U - \delta_V \delta_I^2 \beta = 0,$$

cuya solución positiva es

$$U_S = \frac{(1 - \alpha)\beta\delta_I + r_U(\beta + \delta_V) + \sqrt{m}}{2\alpha\beta r_U},$$

donde  $m = (\alpha - 1)^2 \beta^2 \delta_V^2 + r_U^2 (\beta + \delta_V)^2 + 2\beta\delta_I r_U ((1 - \alpha)\beta + (\alpha + 1)\delta_V)$ . Reemplazamos  $U_S$  en (4.7) en consecuencia se obtiene  $V_S$

$$V_S = \frac{(1 - \alpha)\beta\delta_I + r_U(\beta + \delta_V) - \sqrt{m}}{2\beta^2}.$$

Finalmente, se sustituye  $U_S$  y  $V_S$  en (4.5) y se obtiene  $I_S$

$$I_S = \frac{(\alpha - 1)(\beta r_U + 1) - (\alpha + 1)\delta_V r_U + (\alpha - 1)((1 - \alpha)\beta\delta_I + \sqrt{m})}{2\alpha\beta r_U}$$

Por lo tanto, el tercer punto de equilibrio es  $P_2 = (U_S, V_S, I_S)$ , donde

$$\begin{aligned} U_S &= \frac{(1 - \alpha)\beta\delta_I + r_U(\beta + \delta_V) + \sqrt{m}}{2\alpha\beta r_U}, \\ V_S &= \frac{(1 - \alpha)\beta\delta_I + r_U(\beta + \delta_V) - \sqrt{m}}{2\beta^2}, \\ I_S &= \frac{(\alpha - 1)(\beta r_U + 1) - (\alpha + 1)\delta_V r_U + (\alpha - 1)((1 - \alpha)\beta\delta_I + \sqrt{m})}{2\alpha\beta r_U}. \end{aligned} \quad (4.8)$$

Antes de continuar, nos gustaría comentar que los puntos  $P_1$  y  $P_2$  se fusionan, es decir, el punto interior se transforma en punto frontera, cuando  $\beta \rightarrow \frac{\delta_V}{\alpha - 1}$ . Esto se traduce que  $(U_S, V_S, I_S) \rightarrow (1, 0, 0)$ . El cálculo de estos límites están desarrollados en el apéndice F.

### 4.3. Estabilidad lineal de los puntos de equilibrio

Para determinar la naturaleza de los puntos de equilibrio necesitamos la matriz jacobiana del sistema (4.3),

$$DG(U, I, V) = \begin{pmatrix} r_U(1 - I - 2U) - \beta V & -\beta U & -r_U U \\ -\beta V & -\beta(I + U) - \delta_V & -\beta V + \alpha\delta_I \\ \beta V & \beta U & -\delta_I \end{pmatrix}. \quad (4.9)$$

Evaluando en  $P_0 = (0, 0, 0)$ ,

$$DG(0, 0, 0) = \begin{pmatrix} r_U & 0 & 0 \\ 0 & -\delta_V & \alpha\delta_I \\ 0 & 0 & -\delta_I \end{pmatrix},$$

la cual es una matriz triangular superior y sus valores propios son

$$\lambda_1 = r_U, \quad \lambda_2 = -\delta_I, \quad \lambda_3 = -\delta_V. \quad (4.10)$$

Ya que todos los parámetros son positivos, entonces  $\lambda_1 > 0$  y  $\lambda_{2,3} < 0$ . Luego, obtenemos que  $P_0 = (0, 0, 0)$  es un punto de equilibrio inestable.

Ahora vamos a estudiar la estabilidad del punto  $P_1$  utilizando su correspondiente matriz jacobina,

$$DG(1, 0, 0) = \begin{pmatrix} -r_U & -\beta & -r_U \\ 0 & -\beta - \delta_V & \alpha\delta_I \\ 0 & \beta & -\delta_I \end{pmatrix},$$

cuyo polinomio característico es

$$p(\lambda) = -(\lambda + r_u)(\lambda^2 + (\beta + \delta_I + \delta_V)\lambda + \delta_V\delta_I + \beta\delta_I - \alpha\beta\delta_I)$$

y valores propios

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -r_U < 0, \\ \lambda_2 &= \frac{-(\beta + \delta_I + \delta_V) + \sqrt{(\beta + \delta_I + \delta_V)^2 - 4\delta_I(\delta_V - \beta(\alpha - 1))}}{2}, \\ \lambda_3 &= \frac{-(\beta + \delta_I + \delta_V) - \sqrt{(\beta + \delta_I + \delta_V)^2 - 4\delta_I(\delta_V - \beta(\alpha - 1))}}{2}. \end{aligned}$$

Con el fin de determinar cuándo  $\lambda_{2,3}$  son reales o complejos, vamos a analizar el signo del discriminante

$$(\beta + \delta_I + \delta_V)^2 - 4\delta_I(\delta_V - \beta(\alpha - 1)).$$

Iniciemos por observar que  $(\beta + \delta_I - \delta_V)^2 + 4\delta_I\alpha\beta > 0$ , a la cual le sumamos

$$2\delta_I\delta_V - 2\delta_I\delta_V + 2\delta_I\beta - 2\delta_I\beta,$$

y obtenemos  $\beta^2 + 2\delta_V\beta - 2\delta_I\beta + \delta_I^2 - 2\delta_I\delta_V + \delta_V^2 + 4\delta_I\alpha\beta + 2\delta_I\delta_V - 2\delta_I\delta_V + 2\delta_I\beta - 2\delta_I\beta > 0$ , es decir,

$$(\beta + \delta_I + \delta_V)^2 - 4\delta_I(\delta_V - \beta(\alpha - 1)) > 0.$$

Por lo tanto, el discriminante siempre es positivo y los tres valores propios son reales.

En el caso de que  $\delta_V - \beta(\alpha - 1) = 0$ , es decir

$$\beta = \beta^* = \frac{\delta_V}{\alpha - 1}, \quad (4.11)$$

obtenemos que  $\lambda_2 = 0$ , en cuyo caso el punto de equilibrio  $P_2$  no es hiperbólico y su estabilidad la estudiaremos mas adelante utilizando otra técnica.

Si  $\beta > \beta^*$ , entonces  $\delta_V - \beta(\alpha - 1) < 0$  y como consecuencia obtenemos

$$(\beta + \delta_I + \delta_V)^2 - 4\delta_I(\delta_V - \beta(\alpha - 1)) > (\beta + \delta_I + \delta_V)^2 - (\beta + \delta_I + \delta_V) + \sqrt{(\beta + \delta_I + \delta_V)^2 - 4\delta_I(\delta_V - \beta(\alpha - 1))} > 0.$$

Luego, en este caso,  $P_1$  es punto de equilibrio inestable.

Por otro lado, si  $\beta < \beta^*$  obtenemos  $\delta_V - \beta(\alpha - 1) > 0$ , entonces

$$-(\beta + \delta_I + \delta_V) + \sqrt{(\beta + \delta_I + \delta_V)^2 - 4\delta_I(\delta_V - \beta(\alpha - 1))} < 0,$$

y concluimos que  $P_2$  es un punto de equilibrio estable.

Por último, vamos a estudiar la estabilidad lineal del punto de equilibrio  $P_2$ . La respectiva matriz jacobiana está dada por

$$DG(U_S, I_S, V_S) = \begin{pmatrix} r_U(1 - I_S - 2U_S) - \beta V_S & -\beta U_S & -r_U U_S \\ -\beta V_S & -\beta(I_S + U_S) - \delta_V & -\beta V_S + \alpha \delta_I \\ \beta V_S & \beta U_S & -\delta_I \end{pmatrix},$$

cuyo polinomio característico es

$$\begin{aligned} p(\lambda) = & \frac{1}{2r_U\alpha^2\beta^2} ((-\beta(\beta^2\delta_I - \alpha\delta_I) + \sqrt{m})(-2\alpha\delta_I^2 + \alpha^3\delta_I^2 + \delta_I\lambda + \alpha(\delta_I^2 + \delta_I\lambda - \lambda^2)) \\ & + r_U^2\beta(\beta + \delta_V)((\beta + \delta_V)\lambda - \alpha(\beta\delta_I + \delta_I\delta_V + \lambda^2) + \alpha^2(\beta\delta_I - \lambda^2 + \delta_I(\delta_I + \lambda))) \\ & + r_U((\beta + \delta_I)(2\beta^2\delta_I + \sqrt{m})\lambda + \alpha^3\beta^2\delta_I(-2\beta\delta_I + 2\delta_I)(\delta_V - \delta_I\lambda + \lambda^2) \\ & - \alpha(\beta\delta_I\sqrt{m} + \beta^3(2\delta_I^2 + 2\delta_I\lambda - \lambda^2)) + \sqrt{m}(\delta_I\delta_V + \lambda^2) + \beta^2(2\delta_I^2\delta_V + \delta_I\lambda^2 - \delta_V\lambda^2) \\ & + \alpha^2(4\beta^3\delta_I^2 + \beta\delta_I\sqrt{m}) + \beta^2\lambda(\delta_I^2 + 2\delta_I\lambda - 2\lambda^2) + \sqrt{m}(\lambda^2 + \delta_I(-2\delta_V + \lambda))). \end{aligned}$$

Notemos que este polinomio depende de 5 parámetros, lo cual complica su estudio. Sin embargo, en el siguiente capítulo llevaremos a cabo un estudio numérico sobre la estabilidad de los puntos, para ciertos valores de los parámetros.

## 4.4. Estudio de la bifurcación en $P_1$

Con el fin de determinar el tipo de bifurcación que ocurre en el punto de equilibrio  $P_1$ , en esta sección realizaremos un procedimiento similar al llevado a cabo en la sección

2.6, pero tomando  $\beta = \frac{\delta_V}{\alpha - 1}$  como parámetro de bifurcación.

Sea

$$\mathbf{g} = \begin{pmatrix} g_1 \\ g_2 \\ g_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} r_U U(1 - (U + I)) - \beta UV \\ \alpha \delta_I I - \delta_V V - \beta(U + I)V \\ \beta UV - \delta_I I \end{pmatrix}.$$

Luego obtenemos

$$\mathbf{g}_\beta(U, V, I, \beta) = \begin{pmatrix} UV \\ -(U + I)V \\ UV \end{pmatrix}.$$

Evaluando en  $P_1 = (1, 0, 0,)$  y  $\beta_0 = \frac{\delta_V}{\alpha - 1}$  obtenemos

$$\mathbf{g}_\beta(P_1, \beta_0) = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}.$$

Ahora calculamos la matriz jacobiana del sistema (4.3):

$$D\mathbf{g} = \begin{pmatrix} r_U(1 - I - 2U) - \beta V & -\beta U & -r_U U \\ -\beta V & -\beta(I + U) - \delta_V & -\beta V + \alpha \delta_I \\ \beta V & \beta U & -\delta_I \end{pmatrix},$$

Evaluando esta matriz en  $P_1$  y parámetro  $\beta = \beta_0$  llegamos a

$$D\mathbf{g}(P_1, \beta_0) = \begin{pmatrix} -r_U & -\frac{\delta_V}{\alpha - 1} & -r_U \\ 0 & -1 & \alpha \delta_I \\ 0 & \frac{\delta_V}{\alpha - 1} & -\delta_I \end{pmatrix}. \quad (4.12)$$

El vector propio de  $D\mathbf{g}(P_1, \beta_0)$  asociado al valor propio  $\lambda = 0$  es

$$\mathbf{v} = \begin{pmatrix} v_1 \\ v_2 \\ v_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\frac{r_U + \delta_I}{r_U} \\ \frac{(1 + \alpha)\delta_I}{\delta_V} \\ 1 \end{pmatrix}.$$

Ahora consideremos la transpuesta de la matriz (4.12),

$$(D\mathbf{g})^T(p_1, \beta_0) = \begin{pmatrix} -r_U & 0 & 0 \\ -\frac{\delta_V}{\alpha-1} & -1 & \frac{\delta_V}{\alpha-1} \\ -r_U & \alpha\delta_I & -\delta_I \end{pmatrix}, \quad (4.13)$$

cuyo vector propio asociado al valor propio  $\lambda = 0$  es

$$\mathbf{w} = \begin{pmatrix} 0 \\ \frac{1}{\alpha} \\ 1 \end{pmatrix}.$$

Luego utilizando las componentes del campo (4.3) obtenemos

$$D^2\mathbf{g}(P_1, \beta_0)(\mathbf{v}, \mathbf{v}) = \begin{pmatrix} 0 \\ -\frac{2\delta_I^2}{r_U} \\ -\frac{2\delta_I(r_U + \delta_I)}{r_U} \end{pmatrix}.$$

Lo siguiente es calcular las condiciones dadas en (E.2) evaluadas en  $P_1$  y  $\beta_0 = \frac{\delta_V}{\alpha-1}$ ,

$$\begin{aligned} \mathbf{w}^T \mathbf{g}_\beta(P_1, \beta_0) &= 0, \\ \mathbf{w}^T [D^2\mathbf{g}(P_1, \beta_0)(\mathbf{v}, \mathbf{v})] &= -\frac{2\delta_I(r_U\alpha + (\alpha-1)\delta_I)}{\alpha r_U} \neq 0. \end{aligned}$$

Ya que  $\mathbf{w}^T \mathbf{g}_\mu(P_1, \beta_0) = 0$ , debemos aplicar las condiciones dada por (E.3), es decir

$$\begin{aligned} \mathbf{w}^T \mathbf{g}_\gamma(P_1, \beta_0) &= 0, \\ \mathbf{w}^T [D\mathbf{g}_\gamma(P_1, \beta_0)\mathbf{v}] &= \frac{2\delta_I}{r_U\alpha} - \frac{2\delta_I(r_U + \delta_I)}{r_U} \neq 0, \\ \mathbf{w}^T [D^2\mathbf{g}(P_1, \beta_0)(\mathbf{v}, \mathbf{v})] &= -\frac{2\delta_I(r_U\alpha + (\alpha-1)\delta_I)}{\alpha r_U} \neq 0. \end{aligned}$$

Luego, el teorema de Sotomayor E.1 nos asegura que el sistema (4.3) presenta una bifurcación transcítica en  $P_1$  para  $\beta = \frac{\delta_V}{\alpha-1}$ . Es decir, hay un cambio en la estabilidad del punto de equilibrio  $P_1$ , de tal forma que cuando el valor del parámetro cruza por  $\beta = \frac{\delta_V}{\alpha-1}$ ,  $P_1$  pasa de ser inestable a estable.

# Capítulo 5

## Estudio numérico de diagramas de bifurcación en el modelo de viroterapia oncolítica con crecimiento tumoral tipo logístico

Este capítulo está dedicado al estudio numérico de bifurcaciones para ilustrar los resultados teóricos realizados en el capítulo 4. Para llevar a cabo el estudio numérico utilizaremos el programa *MatCont* para valores fijos de los parámetros. En particular estudiaremos numéricamente las bifurcaciones considerando como parámetros de bifurcación a  $\beta$  y a  $\delta_V$ .

### 5.1. Bifurcaciones con respecto del parámetro $\beta$

En el capítulo anterior mostramos que la estabilidad del punto de equilibrio  $P_2$  depende de los parámetros  $r_U, \alpha, \beta, \delta_I, \delta_V$ , lo cual hace difícil el estudio. Con el fin de mostrar los cambios en la estabilidad que existen en este punto de equilibrio llevaremos a cabo un estudio numérico utilizando el programa *MatCont* tomando como parámetro de bifurcación a  $\beta$ .

En la tabla 5.1 mostramos los valores de los parámetros con los que llevaremos a cabo el estudio numérico y la obtención del diagrama de bifurcación en el plano  $\beta$ - $U$ . Tomaremos como parámetro de bifurcación a  $\beta$ , mientras que los otros cuatro permanecen fijos sugeridos por Pooladvamd et al. en el artículo [20]. Al introducir estos valores en *MatCont* obtenemos el diagrama de bifurcación de la figura 5.1. A partir de los resultados numéricos vemos que el punto  $P_1 = (1, 0, 0)$  se bifurca en dos ramas para dar origen al punto  $P_2$ . En particular, notamos la existencia de cuatro ramas de bifurcación,

Parámetro	Valor
$r_U$	0.3/ días
$\beta$	$1.5 \times 10^{-9} \text{ mm}^3 / \text{virus} \times \text{día}$
$\alpha$	3500 virus/célula
$\delta_I$	1/día
$\delta_V$	4/día

Tabla 5.1: Valores de los parámetros para el estudio del diagrama de bifurcación.

las cuales describiremos enseguida.

- Caso 1 (coexistencia de las tres poblaciones)

El punto  $P_1$  se bifurca al punto de equilibrio de coexistencia  $P_2$ , el cual es continuado numéricamente. Para  $\beta \in (0.00114318376, 0.00871)$  el punto de equilibrio es estable, en  $\beta_H = 0.00871$  hay un punto de Hopf y para  $\beta \in (0.00871, 0.025)$  el punto es inestable.

Ya que el primer coeficiente de Lyapunov en el punto de Hopf es  $\ell_1 = -3.099890 \times 10^{-6} < 0$ , se presenta una bifurcación supercrítica y el ciclo límite producido por la bifurcación de Hopf es estable.

En la subsección 5.1.1 calcularemos  $\ell_1$  utilizando el método de Kuznetsov descrito en el apéndice C.

- Caso 2 (oscilaciones estables)

El punto de Hopf lo obtenemos al calcular la matriz jacobiana (4.9) en  $P_2$  dado por  $(U, V, I) = (0.13125, 28.78988, 0.03291)$  con  $\beta = \beta_H = 0.00871$ , es decir,

$$DG(0.13125, 28.78988, 0.03291) = \begin{pmatrix} -0.0393933 & -0.00114327 & -0.0393767 \\ -0.250766 & -4.00143 & 3499.75 \\ 0.250766 & 0.00114327 & -1 \end{pmatrix},$$

cuyo polinomio característico es

$$\lambda^3 + 4.9620901\lambda^2 - 0.1871131\lambda + 1.00425559 = 0,$$

con valores propios

$$\lambda_1 = -5.0408548, \quad \lambda_{2,3} = \pm 0.4547816i.$$

Ya que  $\ell_1 = -3.099890 \times 10^{-6} < 0$  tenemos que la bifurcación de Hopf es supercrítica, así, en el punto  $(U, V, I) = (0.13125, 28.78988, 0.03291)$  nacen órbitas

periódicas o ciclo límite estables. En la figura 5.2 mostramos estas órbitas en el espacio fase.

- Caso 3 (tratamiento fallido)

La rama que no se bifurca a  $P_2$  hace la continuación del punto  $P_1$  y encontramos que para  $\beta < \beta_{BP}$  el punto  $P_1$  es estable, mientras que para  $\beta > \beta_{BP}$  es inestable, en la sección 4.4 determinamos que este cambio en la estabilidad corresponde a una bifurcación transcítica, además presenta una silla neutral para  $\xi_{SN} = 0.0015977363$ .

- Caso 4 (erradicación completa del tumor)

Corresponde al punto de equilibrio  $P_0 = (0, 0, 0)$  el cual es inestable y se continúa, para todo valor del parámetro  $\beta$  el punto de equilibrio es inestable.

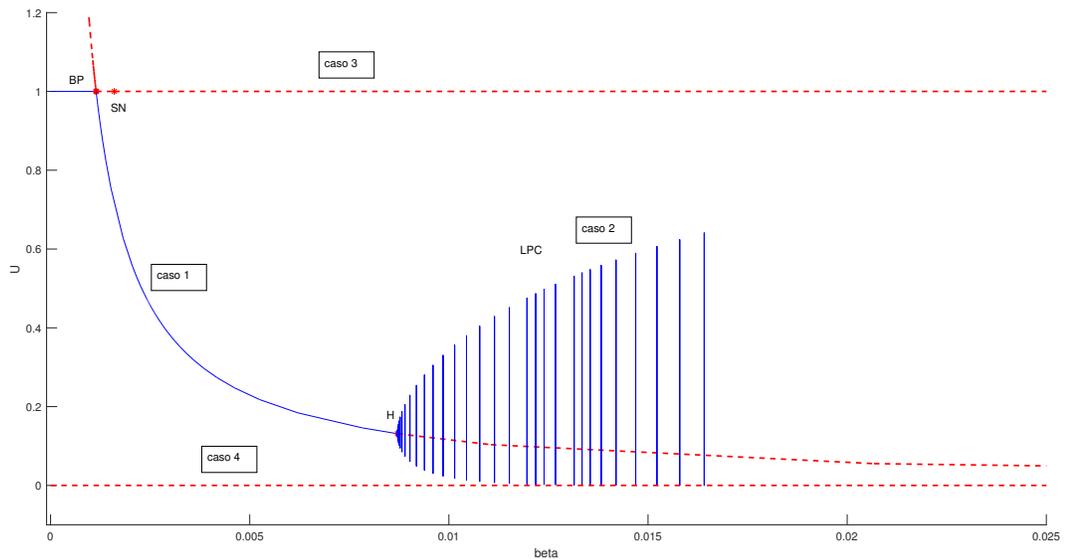


Figura 5.1: Diagrama de bifurcación en plano  $(\beta, U)$  con los valores de parámetros dados en la tabla 5.1, donde las líneas discontinuas (rojas) representa los valores donde  $P_1$  es inestable, mientras que las líneas continuas (azules) son valores donde es estable.

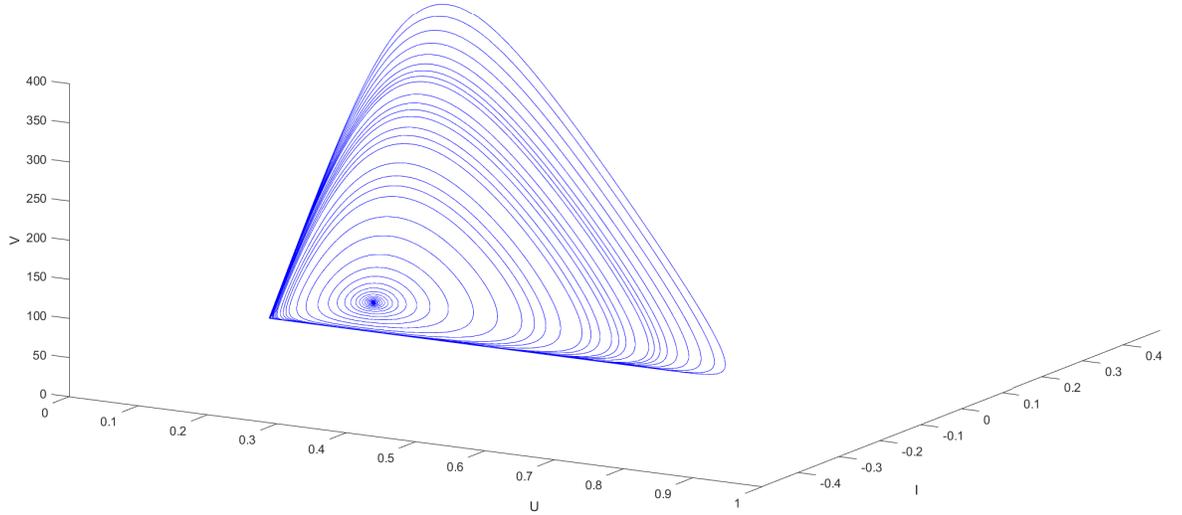


Figura 5.2: Ciclo límite estable originado por la bifurcación de Hopf para  $r_U = 0.3$ ,  $\alpha = 3500$ ,  $\delta_V = 4$ ,  $\delta_I = 1$  y  $\beta_H = 0.00871$ .

### 5.1.1. Cálculo del primer coeficiente de Lyapunov para la bifurcación de Hopf obtenida en el (4.3) con $\beta$ como parámetro de bifurcación

En esta sección utilizaremos el método descrito en el apéndice C, y por lo tanto un procedimiento similar al llevado a cabo en la sección 3.1.1.

En el punto de equilibrio de coexistencia  $(U, V, I) = (0.13125, 28.78988, 0.03291)$  hay una bifurcación de Hopf cuando el parámetro  $\beta = 0.00871$ , con  $r_U = 0.3$ ,  $\alpha = 3500$ ,  $\delta_V = 1$  y  $\delta_I = 4$ .

Iniciemos por trasladar el origen de coordenadas al punto de equilibrio, es decir,

$$\begin{aligned}
 \dot{U} &= -0.3(0.131259 + U)(I + U + 0.0290333V), \\
 \dot{V} &= U(-0.250748 - 0.00871V) + I(3499.75 - 0.00871V) - 4.00143V, \\
 \dot{I} &= -0.032913 - I + 0.00871(0.131259 + U)(28.7886 + V).
 \end{aligned} \tag{5.1}$$

Ahora calculamos la matriz jacobiana de (5.1),

$$DG(U, V, I) = \begin{pmatrix} -0.0393777 - 0.3I - 0.6U - 0.00871V & -0.00871(0.131259 + U) & -0.3(0.131259 + U) \\ -0.250748 - 0.00871V & -4.00143 - 0.00871I - 0.00871U & 3499.75 - 0.00871V \\ 0.00871(28.7886 + V) & 0.00871(0.131259 + U) & -1 \end{pmatrix},$$

la cual evaluada en  $(U, V, I) = (0, 0, 0)$  es

$$A = \begin{pmatrix} -0.0393777 & -0.00114327 & -0.0393777 \\ 0.250748 & -4.00143 & 3499.75 \\ 0.250748 & 0.00114327 & -1 \end{pmatrix},$$

con valores propios

$$\lambda_1 = -5.0408548, \quad \lambda_{2,3} = \pm 0.4547816i.$$

Luego, en ese caso la frecuencia  $\omega = 0.4547816$ .

En este caso los vectores propios ortonormales  $q$  y  $p$  requeridos para el cálculo son:

$$q = \begin{pmatrix} -0.000235749 + 0.00259254i \\ 0.999996 \\ 0.00114333 + 0.000130128i \end{pmatrix},$$

$$p = \begin{pmatrix} -0.813131 \\ -0.180846 + 0.0262774i \\ 0.471032 + 0.289052i \end{pmatrix}.$$

Sea  $x = (x_1, x_2, x_3)$ ,  $y = (y_1, y_2, y_3)$  y  $z = (z_1, z_2, z_3)$ , de tal forma que en este caso

$$B(x, y) = \begin{pmatrix} -0.00871x_2y_1 - 0.3x_3y_1 + x_1(-0.6y_1 - 0.00871y_2 - 0.3y_3) \\ -0.00871(x_2y_1 + x_1y_2) - 0.00871(x_3y_2 + x_2y_3) \\ 0.00871(x_2y_1 + x_1y_2) \end{pmatrix}.$$

Ya que el sistema es un campo vectorial polinómico de grado dos el vector

$$C(x, y, z) = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}.$$

Como consecuencia se sigue que

$$C(q, q, \bar{q}) = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix},$$

$$B(q, q) = \begin{pmatrix} -1.255 - 7.25309i \\ -4.89384 - 6.12081i \\ 1.8413 + 6.86579 \end{pmatrix},$$

$$B(q, \bar{q}) = \begin{pmatrix} 0.0364058 - 0.00812512i \\ 0.0290443 - 0.329747i \\ -0.0642277 - 0.0686411i \end{pmatrix},$$

$$B(\bar{q}, (2i\omega I_N - A)^{-1}B(q, q)) = \begin{pmatrix} 9.14642 - 0.785536i \\ 7.99695 - 2.2379i \\ -8.66228 + 2.31762i \end{pmatrix}.$$

Por lo tanto al construir

$$\ell_1(0) = \frac{1}{2\omega} \left[ \langle p, C(q, q, \bar{q}) - 2\langle p, B(q, -A^{-1}B(q, \bar{q})) \rangle \right. \\ \left. + \langle p, B(\bar{q}, (2i\omega I_N - A)^{-1}B(q, q)) \rangle \right],$$

obtenemos que el primer coeficiente de Lyapunov es

$$\ell_1(0) = -1.06828 < 0$$

Por lo tanto la bifurcación de Hopf es supercrítica y el ciclo límite producido es estable. Notemos que el signo de  $\ell_1$  que acabamos de calcular es el mismo que el que obtuvimos con el cálculo de *MatCont*.

## 5.2. Bifurcaciones con respecto del parámetro $\delta_V$

En esta sección vamos a estudiar numéricamente la bifurcación de los puntos de equilibrio tomando como parámetro de bifurcación a  $\delta_V$ . Lo primero que notamos es que el punto de coexistencia  $P_2$  surge como bifurcación tanto de  $P_0$  como de  $P_1$ . Para la descripción de las bifurcaciones, igual que en el caso anterior, consideramos cuatro casos.

- Caso 1 (coexistencia de las tres poblaciones)  
La continuación del punto  $P_1$  da origen a la rama del punto de coexistencia  $P_2$  para  $\delta_V \in (0, 1.12766)$ , donde sufre cambios de estabilidad. Para  $\delta_V < 1.2766$  obtenemos que  $P_2$  es inestable, para  $\delta_V = 1.2766$  el punto de coexistencia tiene coordenadas  $(U_S, V_S, I_S) = (0.18244, 117.28516, 0.03566)$  y es un punto de Hopf, y por último para  $\delta_V > 1.2766$  el punto  $P_2$  es estable.
- Caso 2 (oscilaciones estables)

La existencia del punto de Hopf lo verificamos al calcular la matriz jacobiana (4.9) evaluada en  $(U_S, V_S, I_S) = (0.18244, 117.28516, 0.03566)$ , es decir,

$$DG(0.18243, 117.28516, 0.03566) = \begin{pmatrix} -0.0547311 & -0.000364874 & -0.0547311 \\ -0.23457 & -1.27706 & 4199.77 \\ 0.23457 & 0.000364874 & -1.2 \end{pmatrix},$$

cuyo polinomio característico es

$$\lambda^3 + 2.53179\lambda^2 + 0.148409\lambda + 0.375745 = 0,$$

con valores propios

$$\lambda_1 = -2.53179, \quad \lambda_{2,3} = \pm 0.38524i.$$

En este punto de Hopf el programa de *MatCont* nos dice que el primer coeficiente de Lyapunov es  $\ell_1 = -3.203922 \times 10^{-7} < 0$ . Luego hay una bifurcación de Hopf supercrítica, donde nace un ciclo límite estable, el cual se muestra en el espacio fase. En las figuras 5.4 y 5.5 mostramos los ciclos límite estables en el plano  $(\delta_V, U)$  y el espacio fase  $(U, V, I)$ , respectivamente. Ver figura 5.3.

- Caso 3 (tratamiento fallido)

El punto de equilibrio  $P_1 = (1, 0, 0)$  existe para todo  $\delta_V$ , tal que  $\delta_V \in (0, 6.998)$  el punto es inestable, en  $\delta_V = 6.998$  hay un punto de bifurcación dando origen al punto  $P_2$  al cambio de estabilidad de  $P_1$ , es decir, para  $\delta_V \in (6.998, 12)$  tenemos que  $P_1$  es estable.

- Caso 4 (erradicación completa del tumor)

La continuación del punto  $P_0$  nos dice que este es inestable para todos los valores de  $\delta_V$ .

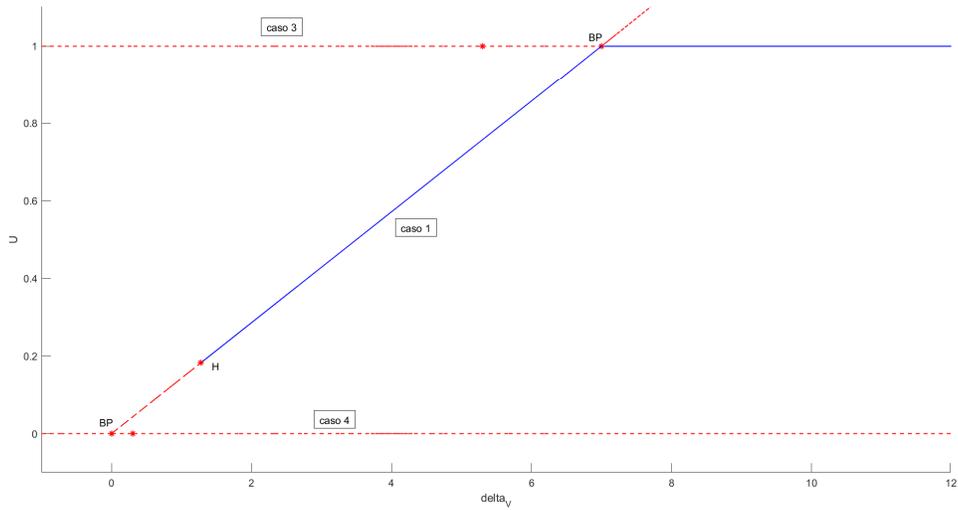


Figura 5.3: Diagrama de bifurcación en el plano  $(\delta_V, U)$ , para valores  $\delta_I = 1.2$ ,  $\beta = 0.002$  y  $\alpha = 3500$ .

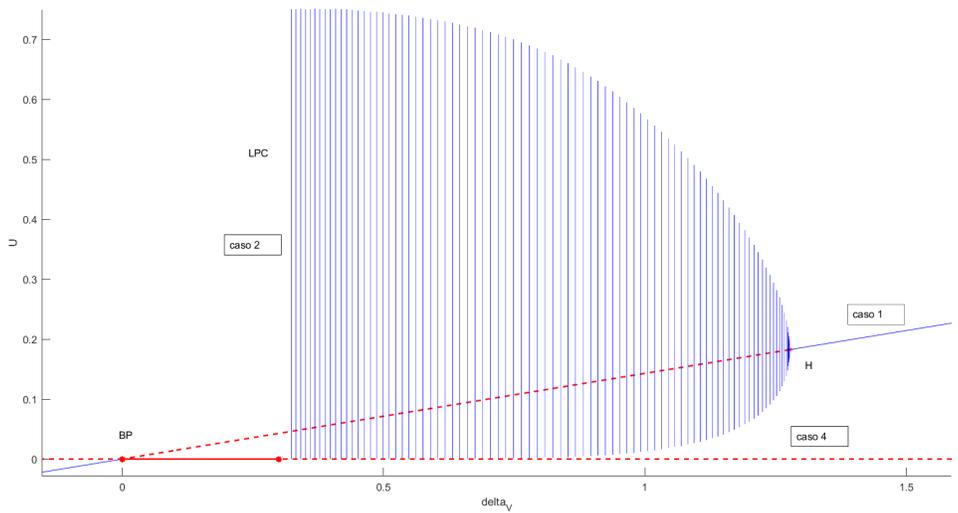


Figura 5.4: Ampliación del ciclo límite en el plano  $(\delta_V, U)$  para valores de los parámetros  $r_U = 0.3$ ,  $\beta = 0.002$ ,  $\delta_I = 1.2$  y  $\delta_{V_H} = 1.2766$ .

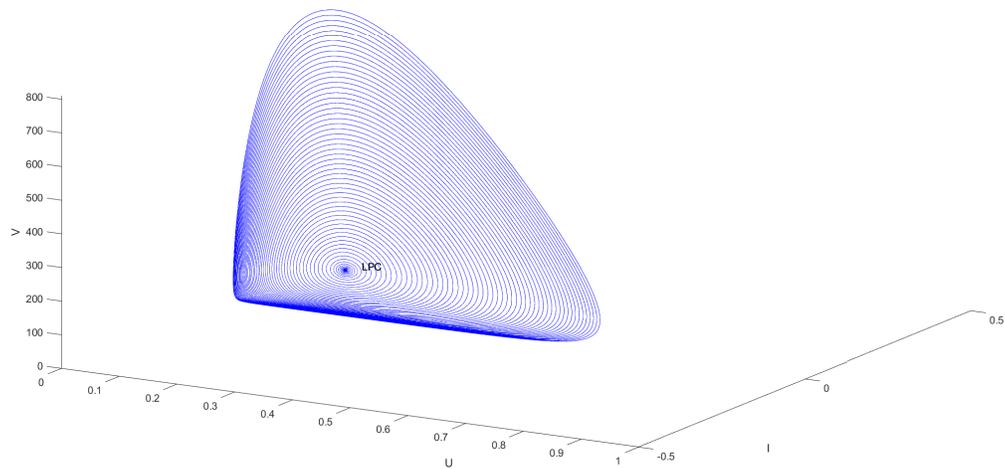


Figura 5.5: Ciclo límite en el plano  $(U, V, I)$  para valores de los parámetros  $r_U = 0.3$ ,  $\beta = 0.002$ ,  $\delta_I = 1.2$  y  $\delta_{V_H} = 1.2766..$

### 5.3. Bifurcaciones con respecto del parámetro $\delta_I$

En la figura 5.6 mostramos el diagrama de bifurcación tomando a  $\delta_I$  (tasa de muerte de las células infectadas) como parámetro de bifurcación para valores fijos  $\beta = 0.002$ ,  $\delta_V = 5$ ,  $r_U = 0.3$  y  $\alpha = 3500$ .

Los resultados numéricos nos muestran que  $\delta_I$  no es un buen parámetro de bifurcación, pues no hay bifurcaciones y las estabilidad de los puntos de equilibrio no cambia al variar  $\delta_I$ .

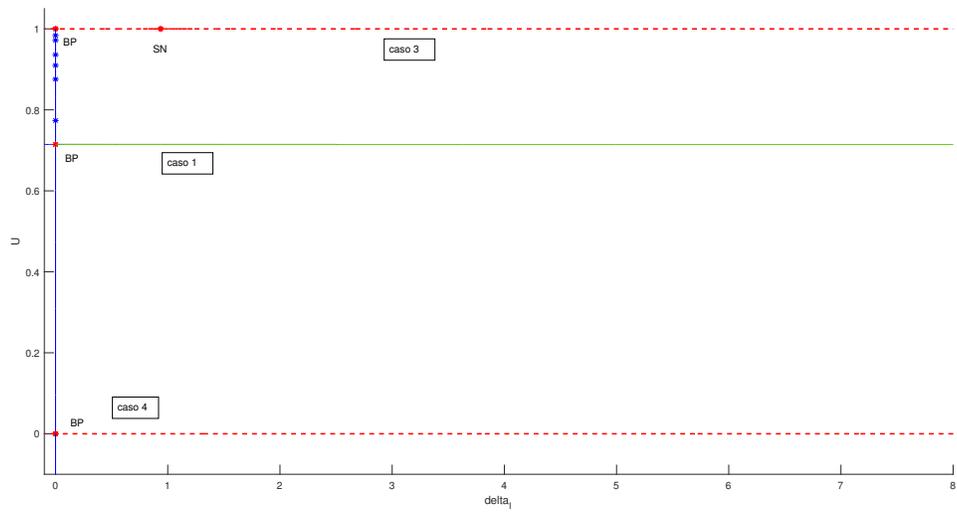


Figura 5.6: Diagrama de bifurcación en el plano  $(\delta_I, U)$ , para valores  $\beta = 0.002$ ,  $\delta_V = 5$ ,  $r_U = 0.3$  y  $\alpha = 3500$ .

# Capítulo 6

## Conclusiones

Ambos modelos presentan los 2 diferentes tipos de puntos de equilibrio, uno de ellos es el punto de equilibrio de coexistencia y el otro es el punto de equilibrio llamado tratamiento fallido. Una diferencia que tienen estos modelos es con respecto al origen de coordenadas, mientras que el modelo de viroterapia con crecimiento tumoral de tipo Gompertz no admite al origen como punto de equilibrio, en el modelo de viroterapia con crecimiento tumoral de tipo logístico el origen de coordenadas es un punto de equilibrio al cual denotamos por  $P_0$ . Esta información se resume en la tabla

Punto de equilibrio	Forma del punto de equilibrio	Gompertz	Logístico
Coexistencia	$(U, I, V) \neq (0, 0, 0)$	$Q_2$	$P_2$
Tratamiento fallido	$(K, 0, 0)$	$Q_1$	$P_1$
Erradicación completa del tumor	$(0, 0, 0)$	$\times$	$P_0$

En el modelo de Gompertz aparecen tanto ciclos límite estables como inestables al continuar numéricamente puntos de equilibrio con respecto al parámetro  $\xi$ . Mientras que en el modelo logístico no se encontraron bifurcaciones de Hopf supercríticas, pero para el valor  $\delta_I = 9$ , tomando como parámetro de bifurcación a  $\delta_V$  fijando los valores de los otros parámetros  $r_U = 0.3$ ,  $\beta = 0.02$  y  $\alpha = 3500$ , en el plano  $(\delta_V, U)$  ya no podemos encontrar puntos de bifurcación, en particular, no hay ningún punto de Hopf que origine un ciclo límite como se puede ver en la figura 6.1.

En el modelo de viroterapia con crecimiento tumoral de tipo Gompertz se detectó que para el valor del parámetro  $\gamma = 1$ , el punto de equilibrio  $Q_1 = (K, 0, 0)$ , su linealización, para cualquier valor de  $K$ , presenta un valor propio nulo, por lo que fue necesario calcular la forma normal, y se encontró que el punto de equilibrio es un silla-nodo y en la sección 2.6 se logró determinar el tipo de bifurcación que ocurre en el punto de equilibrio  $Q_1$  y para el valor de  $\gamma = 1$  siendo una bifurcación transcítica. Este es un resultado que no se conocía anteriormente.

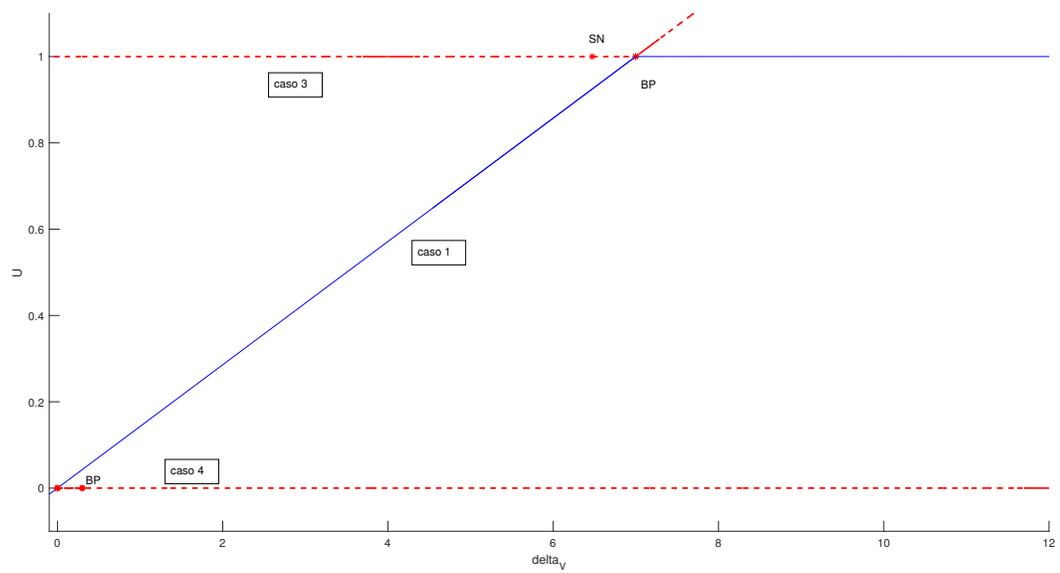


Figura 6.1: Diagrama de bifurcación del sistema (4.3) para valores de  $r_U = 0.3$ ,  $\beta = 0.02$ ,  $\delta_V = 4$ ,  $\alpha = 3500$  y  $\delta_I = 9$ , en el plano  $(\delta_V, U)$ .

# Apéndice A

## Modelos compartimentales

El modelo compartimental es un sistema que se ve como un conjunto de bloques. A través de este tipo de modelos se plantea el flujo de elementos entre estos bloques, y se determina el comportamiento de dichos flujos.

Muchos procesos pueden estudiarse por medio de compartimientos en los que hay entradas, generación y salidas de una alguna sustancia a lo largo del tiempo. Dicha sustancia ingresa con cierta tasa, también se genera a una segunda tasa y sale del compartimiento con una tercera tasa. Podemos describir a este proceso mediante una ecuación de balance:

$$\begin{pmatrix} \text{La variación de la} \\ \text{cantidad de sustancia} \\ \text{por unidad de tiempo} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \text{la cantidad de} \\ \text{sustancia que entra} \\ \text{por unidad de tiempo} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \text{la cantidad de sustancia} \\ \text{que se genera} \\ \text{por unidad de tiempo} \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \text{la cantidad de sustancia} \\ \text{que sale} \\ \text{por unidad de tiempo} \end{pmatrix}.$$

Los modelos compartimentales son usados, entre otros tópicos, en

- Modelos de poblaciones, como lo son depredador-presa, competencia entre especies, entre otros.
- Transmisión de enfermedades infecciosas como los modelos SI, SIR, por mencionar solo un par de ellos
- Flujo en sistemas de tanques de mezclado continuo.

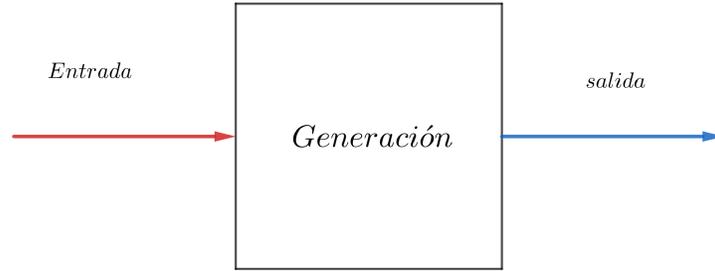


Figura A.1: Modelo unicompartimental

También es posible considerar modelos compartimentales con más de un bloque. Por ejemplo, en la figura A.2 se muestra un modelo con tres compartimentos. La ecuaciones

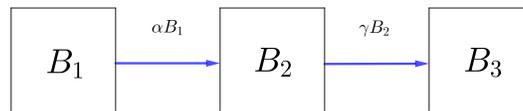


Figura A.2: Diagrama con tres compartimentos.

de balance de cada bloque  $B_1$ ,  $B_2$  y  $B_3$  están dadas, respectivamente, por

$$\begin{aligned}\frac{dB_1}{dt} &= -\alpha B_1, \\ \frac{dB_2}{dt} &= \alpha B_1 - \gamma B_2, \\ \frac{dB_3}{dt} &= \gamma B_2.\end{aligned}$$

Finalmente, observemos que en este último modelo compartimental no hay generación en ninguno de los compartimentos, solamente entradas y/o salidas.

# Apéndice B

## Sistemas de ecuaciones diferenciales

Considerando el sistema de ecuaciones de primer orden de  $\mathbb{R}^n$ .

$$\begin{pmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \\ \vdots \\ \dot{x}_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f_1(x_1, x_2, \dots, x_n) \\ f_2(x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \vdots \\ f_n(x_1, x_2, \dots, x_n) \end{pmatrix}, \quad (\text{B.1})$$

Si  $X(t)$  y  $F(X)$  denotan respectivamente los vectores columna

$$X(t) = \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_n \end{pmatrix} \quad \text{y} \quad F(X) = \begin{pmatrix} f_1(x_1, x_2, \dots, x_n) \\ f_2(x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \vdots \\ f_n(x_1, x_2, \dots, x_n) \end{pmatrix},$$

el sistema (B.1) se puede escribir de manera compacta en forma de vector columna

$$X' = F(X). \quad (\text{B.2})$$

Cuando la variable  $t$  se interpreta como el tiempo, llamaremos al sistema (B.1) de ecuaciones diferenciales como sistema dinámico y a una solución  $X(t)$  como la respuesta del sistema, cuando  $n = 3$ , con condición inicial  $X(0) = (x_{1_0}, x_{2_0}, x_{3_0})$ , el sistema toma la siguiente forma

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= f_1(x_1, x_2, x_3), \\ \frac{dx_2}{dt} &= f_2(x_1, x_2, x_3), \\ \frac{dx_3}{dt} &= f_3(x_1, x_2, x_3). \end{aligned} \quad (\text{B.3})$$

un punto  $X_0 \in \mathbb{R}^n$ , es un punto de equilibrio si es una solución del sistema de ecuaciones algebraicas

$$\begin{aligned} f_1(x_1, x_2, x_3) &= 0, \\ f_2(x_1, x_2, x_3) &= 0, \\ f_3(x_1, x_2, x_3) &= 0. \end{aligned}$$

Un sistema puede tener varios puntos de equilibrio. El sistema original  $X' = F(X)$  se puede aproximar en una vecindad del punto de equilibrio  $X_0$ , con el sistema lineal

$$X' = DF(X_0)(X - X_0),$$

para  $X(0) = (x_{1_0}, x_{2_0}, x_{3_0})$  con

$$DF(X_0) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1(x_{1_0}, x_{2_0}, x_{3_0})}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1(x_{1_0}, x_{2_0}, x_{3_0})}{\partial x_2} & \frac{\partial f_1(x_{1_0}, x_{2_0}, x_{3_0})}{\partial x_3} \\ \frac{\partial f_2(x_{1_0}, x_{2_0}, x_{3_0})}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2(x_{1_0}, x_{2_0}, x_{3_0})}{\partial x_2} & \frac{\partial f_2(x_{1_0}, x_{2_0}, x_{3_0})}{\partial x_3} \\ \frac{\partial f_3(x_{1_0}, x_{2_0}, x_{3_0})}{\partial x_1} & \frac{\partial f_3(x_{1_0}, x_{2_0}, x_{3_0})}{\partial x_2} & \frac{\partial f_3(x_{1_0}, x_{2_0}, x_{3_0})}{\partial x_3} \end{pmatrix}.$$

Esta matriz es la jacobiana de  $F(x)$  en  $X_0$  y nos proporciona la aproximación lineal de (B.3) en el punto de equilibrio  $X_0$ . Luego el sistema lineal asociado se escribe como  $Y' = DF(X_0)Y = AY$ , cuyo único punto de equilibrio es el origen  $Y = 0$ .

Un punto de equilibrio  $X_0$  de  $X' = F(X)$  se dice que es *hiperbólico* si para todo valor propio de  $DF(X_0)$  la parte real es diferente de cero. Los punto de equilibrio hiperbólicos pueden clasificarse de la siguiente forma:

- $X_0$  es un *sumidero* si para todo  $\lambda$  valor propio de  $A$  la parte real de  $\lambda$  es negativa.
- $X_0$  es una *fuentes* si para cada  $\lambda$  valor propio de  $A$  la parte real es positiva
- $X_0$  es un *punto silla* si existe al menos un valor propio  $\lambda_1$  tal que  $\text{Re}(\lambda_1) < 0$  y una  $\lambda_2$  tal que  $\text{Re}(\lambda_2) > 0$ .

**Teorema B.1** (Teorema de la variedad central). *Sea  $F \in C^r(E)$ , donde  $E$  es un abierto de  $\mathbb{R}^n$  que contiene al origen y  $r \geq 1$ . Supongamos que  $F(0) = 0$  y que  $DF(0)$  tiene  $c$  valores propios con parte real cero y  $s$  valores propios con parte real negativa, donde  $c + s = n$ . El sistema  $X' = F(X)$  se puede escribir de la forma*

$$\begin{aligned} x' &= Cx + G(x, y), \\ y' &= Py + M(x, y) \end{aligned}$$

donde  $(x, y) \in \mathbb{R}^c \times \mathbb{R}^s$ ,  $C$  es una matriz cuadrada con  $s$  valores propios que tiene parte real cero,  $P$  es una matriz cuadrada con  $s$  valores propios con parte real negativa y  $G(0) = M(0) = 0$ ,  $DG(0) = DM(0) = 0$ ; además existe un  $\delta > 0$  y una función  $h \in \mathcal{C}^r(N_\delta(0))$  que define la variedad central  $W_{loc}^c = \{(x, y) \in \mathbb{R}^c \times \mathbb{R}^s / y = h(x) \text{ con } |x| < \delta\}$  y satisface

$$Dh(x)[Cx + G(x, h(x))] - Ph(x) - M(x, h(x)) = 0,$$

para  $|x| < \delta$  y el flujo en la variedad central está definida por el sistema de ecuaciones diferenciales

$$x' = Cx + G(x, h(x)), \quad \forall x \in \mathbb{R}^c \text{ con } |x| < \delta.$$

$y = h(x)$  entonces  $y' = Dh(x)x'$  define la variedad central.

# Apéndice C

## Cálculo del primer coeficiente de Lyapunov

En esta sección describiremos el cálculo del primer coeficiente de Lyapunov siguiendo lo descrito por Kuznetsov en el libro [14]. Más aún, este es el método que utiliza el programa *MatCont*.

Consideremos una ecuación diferencial ordinaria en dimensión  $n$  en un punto de bifurcación de Hopf no degenerado. Supongamos que el punto de equilibrio lo trasladamos al origen de coordenadas,

$$\dot{\mathbf{x}} = A\mathbf{x} + g(\mathbf{x}), \quad \text{para } \mathbf{x} \in \mathbb{R}^n \quad (\text{C.1})$$

donde  $g(\mathbf{x}) = \mathcal{O}(|\mathbf{x}|^2)$  y  $A = (a_{ij})$ . Escribimos la expansión de Taylor de  $g(\mathbf{x})$  en un entorno de  $\mathbf{x} = 0$  de la siguiente forma

$$g(\mathbf{x}) = \frac{1}{2}B(x, x) + \frac{1}{6}C(x, x, x) + \mathcal{O}(|x|^4),$$

donde  $B(x, y)$  y  $C(x, y, z)$  son las formas multilineales cuyas componentes son

$$B_j(x, y) = \sum_{k,l=1}^n \frac{\partial^2 g_j(\xi, 0)}{\partial \xi_k \partial \xi_l} \Big|_{\xi=0} x_k y_l, \quad (\text{C.2})$$

$$C_j(x, y, z) = \sum_{k,l,m=1}^n \frac{\partial^3 g_j(\xi, 0)}{\partial \xi_k \partial \xi_l \partial \xi_m} \Big|_{\xi=0} x_k y_l z_m, \quad (\text{C.3})$$

donde  $j = 1, 2, \dots, n$ . Sean  $\lambda_{1,2} = \pm i\omega$  con  $\omega > 0$  los valores propios de la matriz  $A$ . Sea  $q \in \mathbb{C}^N$  un vector propio complejo de  $A$  asociado al valor propio  $\lambda_1 = i\omega$  y  $p \in \mathbb{C}^N$  el correspondiente vector propio de la matriz transpuesta  $A^T$  entonces

$$\begin{aligned} Aq &= i\omega q, & A\bar{q} &= -i\omega\bar{q}, \\ A^T p &= -i\omega p, & A\bar{q} &= i\omega\bar{q}, \end{aligned} \quad (\text{C.4})$$

donde  $\bar{p}$  y  $\bar{q}$  denotan el conjugado de las componentes complejas de los vectores. Se sigue que el primer coeficiente de Lyapunov se puede calcular dada la siguiente fórmula invariante

$$\ell_1(0) = \frac{1}{2\omega} \left[ \langle p, C(q, q, \bar{q}) - 2\langle p, B(q, -A^{-1}B(q, \bar{q})) \rangle + \langle p, B(\bar{q}, (2i\omega I_N - A)^{-1}B(q, q)) \rangle \right]. \quad (\text{C.5})$$

Podemos normalizar a  $p$  tal que el producto interno de  $p$  con  $q$  en  $\mathbb{C}$  (producto Hermitiano) cumple

$$\langle p, q \rangle = \bar{p}^T q = \sum_{j=1}^N \bar{p}_j q_j = 1.$$

Para el caso de bidimensional en el espacio vectorial dado por  $g(g^1, g^2)$  el cálculo del primer coeficiente de Lyapunov dada en la expresión (C.5) se puede expresar de la siguiente forma (ver [14], página 110):

$$\ell_1 = \frac{1}{2\omega^2} \text{Re}((\bar{p}^T B(q, q))(\bar{p}^T B(q, \bar{q})) + \omega \bar{p}^T C(q, q, \bar{q})). \quad (\text{C.6})$$

Observemos que la notación utilizada no es única, ver por ejemplo [4].

Si  $\ell_1 > 0$  corresponde a una bifurcación de Hopf subcrítica, donde el punto de equilibrio gana estabilidad, dando origen a ciclos límite inestables (ver la figura C.2), mientras que para  $\ell_1 < 0$  la bifurcación de Hopf es supercrítica donde el punto de equilibrio pierde estabilidad y se originan ciclos límite estables (ver la figura C.1).

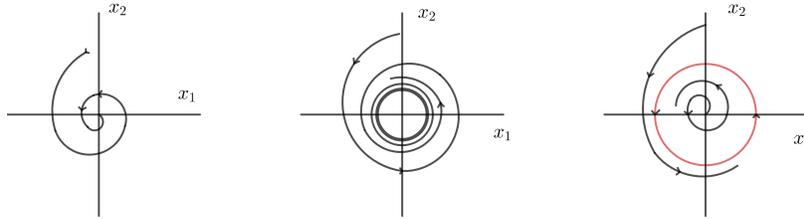


Figura C.1: Bifurcación de Hopf supercrítica:  $\ell_1 < 0$ .

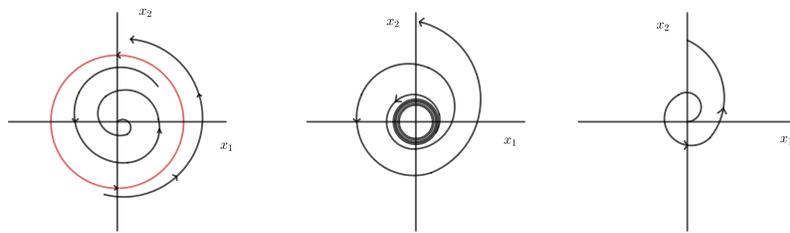


Figura C.2: Bifurcación de Hopf subcrítica:  $\ell_1 > 0$ .

# Apéndice D

## Criterio de Routh-Hurwitz

Consideremos un polinomio

$$p(\lambda) = p_0\lambda^n + p_1\lambda^{n-1} + p_2\lambda^{n-2} + p_{n-1}\lambda + p_n, \quad (\text{D.1})$$

donde  $p_i \in \mathbb{R}$  con  $i = 0, 1, 2, \dots, n$  y  $p_0 \neq 0$ . Notemos el orden decreciente de los exponentes de la variable y creciente de los subíndices de los coeficientes.

**Definición D.1.** *Se dice que el polinomio  $p(\lambda)$  es estable cuando todas sus raíces tienen parte real estrictamente negativa.*

Al polinomio  $p(\lambda)$  se le asocia llamada tabla de Routh-Hurwitz [D.1](#).

$\lambda^n$	$p_0$	$p_2$	$p_4$	$p_6$	$\dots$
$\lambda^{n-1}$	$p_1$	$p_3$	$p_5$	$p_7$	$\dots$
$\lambda^{n-2}$	$b_1$	$b_2$	$b_3$	$\dots$	$\dots$
$\lambda^{n-3}$	$c_1$	$c_2$	$\dots$	$\dots$	$\dots$
$\lambda^{n-3}$	$d_1$	$d_2$	$\dots$	$\dots$	$\dots$
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$
$\lambda^1$	$e_1$	$e_2$	0	$\dots$	$\dots$
$\lambda^0$	$f_1$	0	0	$\dots$	$\dots$

Tabla D.1: Tabla de Routh-Hurwitz para un polinomio de grado  $n$ .

La tabla de Routh-Hurwitz se construye a partir de los coeficientes  $b_1, b_2, b_3, \dots$ ,

$c_1, c_2, c_3, \dots$ , etc. dados por:

$$\begin{aligned} b_1 &= \frac{p_1 p_2 - p_0 p_3}{p_1}, & c_1 &= \frac{b_1 p_3 - p_1 b_2}{b_1}, & d_1 &= \frac{c_1 b_2 - b_1 c_2}{c_1} \\ b_2 &= \frac{p_1 p_4 - p_0 p_2}{p_1}, & c_2 &= \frac{b_1 p_5 - p_1 b_3}{b_1}, & d_2 &= \frac{c_1 b_3 - b_1 c_3}{c_1} \\ b_3 &= \frac{p_1 p_6 - p_0 p_7}{p_1}, & c_3 &= \frac{b_1 p_7 - p_1 b_4}{b_1}, & & \vdots \\ & \vdots & & \vdots & & \end{aligned}$$

Este procedimiento sigue hasta que los coeficientes restantes se anulen. El siguiente teorema caracteriza la estabilidad de un polinomio de grado  $n$ .

**Teorema D.2.** *Sea  $p(\lambda) = p_0 \lambda^n + p_1 \lambda^{n-1} + p_2 \lambda^{n-2} + p_{n-1} \lambda + p_n$  el polinomio de grado  $n$  con coeficientes reales. Si  $p_0 \neq 0$ ,  $p(\lambda)$  es un polinomio estable si y sólo si todas las entradas de la primera columna del arreglo en la tabla de Routh-Hurwitz son diferentes de cero y tienen el mismo signo.*

Para mayores detalles, el lector puede consultar el libro de Gantmacher [6].

# Apéndice E

## Bifurcaciones en puntos de equilibrio no hiperbólicos

Sea

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x}, \mu), \quad (\text{E.1})$$

donde  $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$  y  $\mu \in \mathbb{R}$  es el parámetro donde el sistema presenta una bifurcación cuando  $\mu = \mu_0$ .

La versión del siguiente teorema fue tomada de [19], página 338.

**Teorema E.1** (Sotomayor). *Supongamos que  $\mathbf{f}(\mathbf{x}_0, \mu_0) = \mathbf{0}$  y que la matriz  $n \times n$   $A = D\mathbf{f}(\mathbf{x}_0, \mu_0)$  tiene un valor propio simple  $\lambda = 0$  con vector propio  $\mathbf{v}$  y la matriz  $A^T$  tiene vector propio  $\mathbf{w}$  correspondiente la valor propio  $\lambda = 0$ . Además, supongamos que  $A$  tiene  $k$  valores propios con parte real negativa y  $(n - k - 1)$  valores propios con parte real positiva y que se cumplen las siguientes condiciones*

$$\mathbf{w}^T \mathbf{f}_\mu(\mathbf{x}_0, \mu_0) \neq 0, \quad \mathbf{w}^T [D^2\mathbf{f}(\mathbf{x}_0, \mu_0)(\mathbf{v}, \mathbf{v})] \neq 0. \quad (\text{E.2})$$

*Entonces existe una curva suave de puntos de equilibrio de (E.1) en  $\mathbb{R}^n \times \mathbb{R}$  que pasa a través de  $(\mathbf{x}_0, \mu_0)$  y es tangente al hiperplano  $\mathbb{R}^n \times \{\mu_0\}$ . Dependiendo del signo de las expresiones en (E.2), no existen puntos de equilibrio de (E.1) cerca de  $\mathbf{x}_0$  cuando  $\mu < \mu_0$  (o cuando  $\mu > \mu_0$ ) y existen dos puntos de equilibrio de (E.1) cerca de  $\mathbf{x}_0$  cuando  $\mu > \mu_0$  (o cuando  $\mu < \mu_0$ ). Los dos puntos de equilibrio de (E.1) cerca de  $\mathbf{x}_0$  son hiperbólicos y tienen variedades estables de dimensión  $k$  y  $k + 1$ , respectivamente; es decir, el sistema (E.1) presenta una bifurcación silla-nodo en el punto de equilibrio  $\mathbf{x}_0$  cuando el parámetro  $\mu$  pasa a través de el valor de bifurcación  $\mu_0$ . El conjunto de campos vectoriales de clase  $C^\infty$  que satisfacen las condiciones de arriba es un subconjunto abierto y denso en el espacio de Banach de todas los campos vectoriales de clase  $C^\infty$ , dependientes de un parámetro con un punto de equilibrio en  $\mathbf{x}_0$ , que tienen un valor propio simple cero.*

Si las condiciones (E.2) se cambian por las siguientes

$$\begin{aligned}
 \mathbf{w}^T \mathbf{f}_\mu(\mathbf{x}_0, \mu_0) &= 0, \\
 \mathbf{w}^T [D\mathbf{f}_\mu(\mathbf{x}_0, \mu_0)\mathbf{v}] &\neq 0, \\
 \mathbf{w}^T [D^2\mathbf{f}(\mathbf{x}_0, \mu_0)(\mathbf{v}, \mathbf{v})] &\neq 0,
 \end{aligned} \tag{E.3}$$

entonces el sistema (E.1) presenta una *bifurcación transcítica* en el punto de equilibrio  $\mathbf{x}_0$  cuando  $\mu$  pasa a través del valor  $\mu_0$ . En el caso de que las condiciones (E.2) cambien a

$$\begin{aligned}
 \mathbf{w}^T \mathbf{f}_\mu(\mathbf{x}_0, \mu_0) &= 0, \\
 \mathbf{w}^T [D\mathbf{f}_\mu(\mathbf{x}_0, \mu_0)\mathbf{v}] &\neq 0, \\
 \mathbf{w}^T [D^2\mathbf{f}(\mathbf{x}_0, \mu_0)(\mathbf{v}, \mathbf{v})] &= 0, \\
 \mathbf{w}^T [D^3\mathbf{f}(\mathbf{x}_0, \mu_0)(\mathbf{v}, \mathbf{v}, \mathbf{v})] &\neq 0,
 \end{aligned} \tag{E.4}$$

entonces el sistema (E.1) presenta una *bifurcación de trinche* en el punto de equilibrio  $\mathbf{x}_0$  cuando  $\mu$  pasa a través del valor  $\mu_0$ .

# Apéndice F

## Cálculo del límite

$(U_S, V_S, I_S) \rightarrow (1, 0, 0)$  cuando

$$\beta \rightarrow \frac{\delta_V}{(\alpha - 1)}$$

Evaluando directamente

$$\begin{aligned} \lim_{\beta \rightarrow \frac{\delta_V}{\alpha-1}} U_S &= \lim_{\beta \rightarrow \frac{\delta_V}{\alpha-1}} \frac{(1 - \alpha)\beta\delta_I + r_U(\beta + \delta_V) + \sqrt{m}}{2\alpha\beta r_U} \\ &= \frac{(\alpha - 1)^2 \left( \frac{r_U\delta_V^2 + r_U\delta_V(\alpha-1) + \delta_I\delta_V^2 - \alpha\delta_I\delta_V^2}{(\alpha-1)^2} + \sqrt{\delta_V^2 (\delta_I\delta_V + r_U (\delta_V + \frac{\delta_V}{\alpha-1}))} \right)}{2r_U\alpha\delta_V} \\ &= \frac{1}{2} + \frac{(\alpha - 1) \left( -\delta_I\delta_V^2 + (\alpha - 1)\sqrt{\frac{(r_U\alpha + (\alpha-1)\delta_I)^2\delta_V^4}{(\alpha-1)^4}} \right)}{2r_U\alpha\delta_V^2}, \\ &= \frac{1}{2} + \frac{r_U\alpha\delta_V^2}{2r_U\alpha\delta_V^2} \\ &= 1 \end{aligned}$$

De manera análoga resolvemos el siguiente límite

$$\begin{aligned}
\lim_{\beta \rightarrow \frac{\delta_V}{\alpha-1}} V_S &= \lim_{\beta \rightarrow \frac{\delta_V}{\alpha-1}} \frac{(1-\alpha)\beta\delta_I + r_U(\beta + \delta_V) - \sqrt{m}}{2\beta^2} \\
&= \frac{(\alpha-1)^3 \left( \frac{r_U\delta_V^2 + r_U\delta_V(\alpha-1) + \delta_I\delta_V^2 - \alpha\delta_I\delta_V^2}{(\alpha-1)^2} + \sqrt{\delta_V^2 (\delta_I\delta_V + r_U (\delta_V + \frac{\delta_V}{\alpha-1}))} \right)}{2\delta_V^3}, \\
&= - \frac{(\alpha-1) \left( -r_U\alpha\delta_V^2 + (\alpha-1) \left( -\delta_I\delta_V^2 + (\alpha-1) \sqrt{\frac{(r_U\alpha + (\alpha-1)\delta_I)^2\delta_V^4}{(\alpha-1)^4}} \right) \right)}{2\delta_V^3} \\
&= - \frac{(\alpha-1)(r_U\alpha\delta_V^2 - r_U\alpha\delta_V^2)}{2\delta_V^3} \\
&= 0.
\end{aligned}$$

Por último,

$$\begin{aligned}
\lim_{\beta \rightarrow \frac{\delta_V}{\alpha-1}} I_S &= \lim_{\beta \rightarrow \frac{\delta_V}{\alpha-1}} \left( \frac{(\alpha-1)(\beta r_U + 1) - (\alpha+1)\delta_V r_U + (\alpha-1)((1-\alpha)\beta\delta_I + \sqrt{m})}{2\alpha\beta r_U} \right) \\
&= \frac{(\alpha-1)(-r_U\alpha\delta_V^2 + (\alpha-1) \left( -\delta_I\delta_V^2 + (\alpha-1) \sqrt{\frac{(r_U\alpha + (\alpha-1)\delta_I)^2\delta_V^4}{(\alpha-1)^4}} \right))}{2r_U\alpha\delta_V^2} \\
&= \frac{(\alpha-1)[-r_U\alpha\delta_V^2 - \delta_I\delta_V^2(\alpha-1) + r_U\alpha\delta_V^2 + \delta_I\delta_V^2(\alpha-1)]}{2r_U\alpha\delta_V^2} \\
&= 0.
\end{aligned}$$

# Bibliografía

- [1] Abernathy, Z., Abernathy, K., Stevens, J.: A mathematical model for tumor growth and treatment using virotherapy. *AIMS Math.* **5** (2020), no. 5, 4136-4150.
- [2] Byrne, H. M.: *Modelling avascular tumour growth*. Cancer modelling and simulation, 75-120, Chapman & Hall/CRC Math. Biol. Med. Ser., Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, FL, 2003.
- [3] Kuehn, Ch.: *From first Lyapunov coefficients to maximal canards*. International Journal of Bifurcation and Chaos Vol. 20, No. 5 (2010) 1467–1475, 2009.
- [4] Chow, S-N., Li, Ch., Wang, D.: *Normal forms and bifurcation of planar vector fields*. Reprint of the 1994 original, Cambridge University Press, Cambridge, 2008.
- [5] Kelly, E., Russell, S. J.: *History of Oncolytic Viruses: Genesis to Genetic Engineering*, The American Society of Gene Therapy, 13 February 2007.
- [6] Gantmacher, F. R.: *Applications of the theory of matrices*, Translated by J. L. Brenner, with the assistance of D. W. Bushaw and S. Evanusa, Interscience Publishers, Inc., New York; Interscience, 1959. Publishers Ltd., London,
- [7] Garber, K (2006). *China approves world's first oncolytic virus therapy for cancer treatment*. *J Natl Cancer Inst* 98: 298–300.
- [8] INEGI., *Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer*. Número de comunicado 78/24, 4 de febrero (2024) [https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2024/EAP\\_CANCER24.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2024/EAP_CANCER24.pdf) .
- [9] Jenner, A. L., Yun, Ch-O., Kim, P. S., Coster, Adelle C. F.: Mathematical modelling of the interaction between cancer cells and an oncolytic virus: insights into the effects of treatment protocols. *Bull. Math. Biol* **80** (2018), no. 6, 1615–1629.
- [10] Jenner, A. L., Kim, P. S., Frascoli, F.: Oncolytic virotherapy for tumours following a Gompertz growth law. *J. Theoret. Biol.* **480** (2019), 129-140.
- [11] Komarova, N.: Wodarz, D., ODE models for oncolytic virus dynamics. *J. Theoret. Biol.* **263** (2010), no. 4, 530-543.

- [12] Kuang, Y., Nagy, J. D. , Eikenberry, S. E.: *Introduction to mathematical oncology*. Chapman & Hall/CRC Mathematical and Computational Biology Series. CRC Press, Boca Raton, FL, 2016.
- [13] Kozusko, F., Bourdeau, M.: A unified model of sigmoid tumour growth based on cell proliferation and quiescence, *Cell Prolif.*, 2007, 40 (6), 824–834.
- [14] Kuznetsov, Y. A.: *Elements of applied bifurcation theory*, Applied Mathematical Sciences, vol. 112, Fourth edition, Springer, Cham, 2023.
- [15] Laird, A.K., *Dynamics of tumour growth*. Br. J. Cancer 18, 490, 1964.
- [16] Mendelsohn, M.L.: *Cell proliferation and tumor growth*, in Ceil Proliferation (L. F. Lamerton and R. J. M. Fry, Eds.), Blackwell, Oxford (1963), pp. 190-210.
- [17] Murray, J.D.: *Mathematical Biology I: An Introduction*, Third edition, Springer-Verlag, Heidelberg, 2002.
- [18] Norton L. A.: *Gompertzian model of human breast cancer growth*, Cancer Res. **48** (1988), 7067–7071.
- [19] Perko, L.: *Differential equation and dynamical system*, 3rd edition , Springer Verlak, 2001.
- [20] Pooladvand, P., Yun, C.-O., Yoon, A.-R., Kim, P. S., Frascoli, F.: The role of viral infectivity in oncolytic virotherapy outcomes: a mathematical study. *Math. Biosci.* **334** (2021), Paper No. 108520, 13 pp.
- [21] Robertson, T. B.: *The chemical basis of Growth and senescence*. Monographs on Experimental Biology, 1923.
- [22] Sarapata, E. A., de Pillis, L. G.: A comparison and catalog of intrinsic tumor growth models. *Bull. Math. Biol.* **76** (2014), no. 8, 2010-2024.
- [23] Sbastien B., Clare L., Afshin B., Amanda T., John M. L. E., Lynn H., Philip H., *Classical Mathematical Models for Description and Prediction of Experimental Tumor Growth*, PLoS Comput Biol 10(8): e1003800. doi:10.1371/journal.pcbi.1003800.
- [24] Vaidya, V. G., Alexandro, F. J., Jr.: Evaluation of some mathematical models for tumor growth. *Internat. J. Bio-Med. Comput.* **13** (1982), no. 1, 19-35.



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

# ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00238

Matricula: 2212801568

Modelos matemáticos en  
tratamientos de cáncer  
mediante el uso de virus.

En la Ciudad de México, se presentaron a las 12:00 horas del día 22 del mes de julio del año 2024 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DRA. MARTHA ALVAREZ RAMIREZ  
DR. MARIO GERARDO MEDINA VALDEZ  
DR. GAMALIEL BLE GONZALEZ

Bajo la Presidencia de la primera y con carácter de Secretario el último, se reunieron para proceder al Examen de Grado cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

MAESTRO EN CIENCIAS (MATEMÁTICAS)

DE: MARCOS JAIR LOPEZ DIEGO

y de acuerdo con el artículo 78 fracción III del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

Aprobar

Acto continuo, la presidenta del jurado comunicó al interesado el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.



MARCOS JAIR LOPEZ DIEGO  
ALUMNO

REVISÓ

MTRA. ROSALVA SERRANO DE LA PAZ  
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI

  
DR. ROMAN LINARES ROMERO

PRESIDENTA

  
DRA. MARTHA ALVAREZ RAMIREZ

VOCAL

  
DR. MARIO GERARDO MEDINA VALDEZ

SECRETARIO

  
DR. GAMALIEL BLE GONZALEZ

