

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y MATEMÁTICA
ESCUELA DE MATEMÁTICA



Trabajo de graduación titulado

*“Análisis del modelo de César Fassoni para
la dinámica de crecimiento de un tumor
cancerígeno.”*

Presentado por
Herber Emerson Salazar Ventura

Para optar al grado de
Licenciado en matemática

Ciudad universitaria, 05 de agosto del año 2024

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

M.Sc. Juan Rosa Quintanilla
Rector

Dra. Evelyn Beatriz Farfán
Vicerrectora Académica

M.Sc. Roger Armando Arias Alvarado
Vicerrector Administrativo

Lic. Pedro Rosalío Escobar Castaneda
Secretario General

Lic. Carlos Amilcar Serrano Rivera
Fiscal General

Licda. Ana Ruth Avelar
Defensora de los Derechos Universitarios

FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y MATEMÁTICA

Dr. Luis Gilberto Parada Gómez
Decano

Dr. José Nerys Funes Tórres
Vicedecano

M.Sc. Ángela Gudelia Portillo de Pérez
Secretaria de Facultad

ESCUELA DE MATEMÁTICA

PhD. Dimas Noe Tejada Tejada
Director

Licda. Claudia Patricia Corcio
Secretaria

ASESOR DEL TRABAJO DE GRADUACIÓN

M.Sc. Martín Enrique Guerra Cáceres
Escuela de Matemática

Dedicatoria

Esta tesis está dedicada a:

A mi abuela *Marta Eugenia Romero*, que en paz descansa, quien con su amor, paciencia y esfuerzo me permitió llegar a cumplir hoy un sueño más. Gracias por inculcar en mí el ejemplo de superación y valentía abuelita querida.

A mi madre *Marina Ventura Martínez* que gracias a ella, a su amor, y a su esfuerzo por darme el estudio, es que puedo celebrar esta victoria. Gracias madre por todo lo buena que has sido conmigo.

Agradecimientos

A Dios Todopoderoso:

Porque sin él no somos nada y por iluminar mi mente para superar con éxito mi carrera.

A mi madre:

Por el amor, el apoyo, la paciencia y los consejos que me permitieron llegar hasta esta etapa de mi vida.

Al maestro Martín Enrique Guerra Cáceres:

Por su disponibilidad, paciencia y apoyo en el momento justo.

A mi demás familia y amigos:

Por creer en mi y compartir conmigo los buenos y malos momentos.

HERBER EMERSON SALAZAR VENTURA

Índice general

Dedicatoria	I
Agradecimientos	III
Índice general	v
Resumen	VII
Introducción	IX
1. Introducción a los sistemas dinámicos	1
1.1. Preliminares	1
1.2. Teoremas de Existencia y Unicidad	4
1.3. Órbitas y trayectorias	8
1.4. Sistemas autónomos	11
2. Elementos de estabilidad	16
2.1. Nulclinas y puntos de equilibrio	17
2.2. Estabilidad en las soluciones	19
2.3. Bifurcaciones de los sistemas dinámicos	20
2.4. Estabilidad local de sistemas autónomos	24
2.5. Comportamiento asintótico de las soluciones	31
2.6. Estabilidad a través de los polinomios de Hurwitz	32
3. Análisis cualitativo del modelo de César Fassoni	34
3.1. Hipótesis del modelo	35
3.2. Existencia y unicidad de las soluciones	37
3.3. Análisis de estabilidad del modelo	39
3.3.1. Equilibrio trivial	39
3.3.2. Equilibrios de frontera	41
3.3.4. Equilibrios internos	55
Bibliografía	80
Bibliografía	80

ÍNDICE GENERAL

Resumen

En los modelos matemáticos relacionados al cáncer, se busca estudiar las interacciones de dos o más poblaciones de células en un tejido cualquiera del cuerpo humano y de su evolución a lo largo del tiempo. Dicha interacción celular está estrechamente relacionada a otros modelos que involucran poblaciones de dos especies en las cuales hay depredadores y presas, donde los depredadores dependen fundamentalmente de las presas. En este caso, las células malignas actuarían como depredadores y las células normales como las presas.

En este trabajo, se estudia el modelo matemático propuesto por el Dr. Artur César Fassoni para la aparición y desarrollo del cáncer, el cual considera tres poblaciones de células: normales, premalignas y cancerosas. El modelo tiene en cuenta tres características distintivas del cáncer (autosuficiencia en las señales de crecimiento, insensibilidad a las señales de anti-crecimiento y evasión de la apoptosis) e incluye la inestabilidad genética como una característica habilitante.

Se hace un análisis cualitativo extensivo sobre este modelo con el propósito de describir los parámetros involucrados y se aplica la teoría de sistemas dinámicos para garantizar la existencia de los puntos de equilibrio interpretando a su vez la estabilidad de dichos puntos.

Palabras claves: tumorigénesis, angiogénesis, tumor avascular, puntos de equilibrio, estabilidad, bifurcaciones.

Introducción

Desde tiempos muy remotos a la humanidad le ha interesado medir y explicar matemáticamente diversos fenómenos físicos que ocurren a su alrededor. En particular, en los últimos años se ha aumentado el interés por aplicar técnicas matemáticas en el análisis de problemas biológicos. Así, la Biología Matemática es una rama de las Matemáticas que trata de describir los procesos biológicos por medio de herramientas matemáticas y computacionales para poder entender su fenomenología. Se pueden encontrar fenómenos biológicos de interés en diversas ramas de las ciencias naturales tales como Fisiología, Ecología, Epidemiología, Genética, Anatomía, Neurología, Inmunología, Cancerología, por mencionar algunas. Estos fenómenos pueden ser modelados por medio de ecuaciones diferenciales ordinarias o parciales, procesos estocásticos, autómatas celulares, algoritmos genéticos, entre otros.

La importancia de las enfermedades oncológicas ha permitido crear la denominada Oncología Matemática. El modelado matemático se ha estado usando por varios años como herramienta para auxiliar en la lucha contra el cáncer. La tumorigénesis se describe como un proceso asociado a una alteración genética, en donde una célula normal y sus descendientes es transformada progresivamente en un tumor maligno.

En la literatura existen numerosos modelos matemáticos que intentan describir procesos que ocurren durante el desarrollo del cáncer, algunos de estos describen: el crecimiento de tumores cancerosos avasculares, la respuesta del sistema inmune a la presencia de células cancerosas en el cuerpo, movimiento de las células cancerosas y su propagación en el organismo, control de crecimiento de tumores, modelos de vascularización o angiogénesis de los mismos, entre otros. En este trabajo de investigación se estudia un modelo matemático constituido por un sistema de EDO con tres incógnitas que describen los elementos involucrados en el desarrollo de tal enfermedad, considerando tres poblaciones de células: normal, premalignas y cancerosas.

Las ecuaciones abordadas en este trabajo fueron planteadas por el Dr. Artur César Fassoni (actualmente profesor del Instituto de Matemática y Computación de la Universidad Federal de Itajubá en Brasil) en su tesis para obtener el grado de doctor en matemática titulado “Modelos matemáticos em câncer abordando fase inicial e tratamento de tumor avascular” en el año 2016 [1].

Capítulo 1

Introducción a los sistemas dinámicos

1.1. Preliminares

Sea Ω un subconjunto abierto del espacio $\mathbb{R} \times \mathbb{E}$ donde \mathbb{R} es la recta real y $\mathbb{E} = \mathbb{R}^n$ un espacio euclideo n-dimensional. Un punto de $\mathbb{R} \times \mathbb{E}$ será denotado (t, \mathbf{x}) con $t \in \mathbb{R}$ y $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n)$ en \mathbb{E} ; salvo mención en caso contrario, se adoptará en $\mathbb{R} \times \mathbb{E}$ una norma: $|(t, \mathbf{x})| = \max\{|t|, |\mathbf{x}|\}$, donde $|\mathbf{x}|$ denota una norma en \mathbb{E} . Sea $\mathbf{X} : \Omega \rightarrow \mathbb{E}$ una aplicación continua (o campo vectorial de clase $C^k, 1 \leq k \leq \infty$) y sea además I un intervalo no degenerado en una recta (esto es un subconjunto conexo de \mathbb{R} no reducido a un punto). El intervalo I cerrado, abierto, semi abierto, limitado o no. [31]

Definición 1.1.1 Una función diferenciable $\varphi : I \rightarrow E$ se llama **solución** (o variable de estado) de la ecuación diferencial:

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{X}(t, \mathbf{x}) \quad (1.1)$$

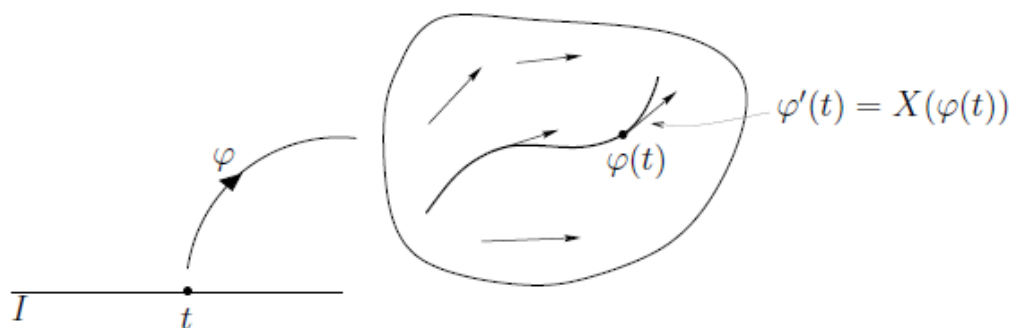
en el intervalo I si:

- (i) El gráfico de φ (o curva integral, esto es $(t, \varphi(t)); t \in I$) está contenido en Ω y,
- (ii) $\frac{d\varphi}{dt} = \mathbf{X}(t, \varphi(t))$ para todo $t \in I$ si t es un punto extremo del intervalo, la derivada es la derivada lateral respectiva.

La ecuación (1.1) se llama *ecuación diferencial ordinaria de primer orden*, se denota abreviadamente por $\mathbf{x}' = \mathbf{X}(t, \mathbf{x})$ y admite la siguiente interpretación geométrica: φ es una curva integral de \mathbf{X} solo si su vector de velocidad $\varphi'(t)$ en t coincide con el valor del campo \mathbf{X} en $\varphi(t)$. (Ver Figura 5).

Observación 1.1.2 Una curva integral $\varphi : I \rightarrow \Omega$ de \mathbf{X} se llama *máxima* si para toda curva integral $\psi : J \rightarrow \Omega$ tal que $I \subseteq J$ y $\varphi = \psi|_I$ entonces $I = J$ y, en consecuencia, $\varphi = \psi$. En este caso, I se llama el *intervalo máximo*.

Figura 1.1: Campo vectorial y curva integral.



Nota. Adaptado de *Campo de Vetores e Curva Integral* (p. 91) por J. Sotomayor, 2009, *Equações Diferenciais Ordinárias*. Todos los derechos reservados (2024) por licenciario.

Sea $\mathbf{X}_i : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$, $i = 1, 2, \dots, n$ la componente de $\mathbf{X} : \varphi = (\varphi_1, \varphi_2, \dots, \varphi_n)$ con $\varphi_i : I \rightarrow \mathbb{R}$ es una solución de (1.1) si y solamente si cada φ_i es diferenciable en I , $(t, \varphi_1(t), \varphi_2(t), \dots, \varphi_n(t)) \in \Omega$ para todo $t \in I$ y

$$\begin{cases} \frac{d\varphi_1}{dt} = \mathbf{X}_1(t, \varphi_1(t), \dots, \varphi_n(t)) \\ \cdot \\ \frac{d\varphi_2}{dt} = \mathbf{X}_2(t, \varphi_1(t), \dots, \varphi_n(t)) \\ \cdot \\ \cdot \\ \frac{d\varphi_n}{dt} = \mathbf{X}_n(t, \varphi_1(t), \dots, \varphi_n(t)) \end{cases} \quad (1.2)$$

para todo $t \in I$.

Por esta razón, se dice que una *ecuación diferencial vectorial* (1.1) es equivalente al sistema de ecuaciones diferenciales escalares de primer orden:

$$\frac{dx_i}{dt} = \mathbf{X}_i(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \quad (1.3)$$

con $i = 1, 2, \dots, n$

Observación 1.1.3 *Un campo vectorial:*

$$\mathbf{X}(t, \mathbf{x}) = (\mathbf{X}_1(t, x_1, \dots, x_n), \dots, \mathbf{X}_n(t, x_1, \dots, x_n))$$

será continua si cada \mathbf{X}_i es una función continua de x_1, \dots, x_n . [36]

Un sistema definido en (1.3) puede ser tanto lineal como no lineal, pero para intereses futuros se estudiarán aquellos que sean no lineales; a su vez pueden darse condiciones iniciales a cada una de las variables de estado, de esta manera se tiene la siguiente definición (también conocido como problema inicial o problema de Cauchy):

Definición 1.1.4 (Sistema No Lineal.) Dado un intervalo abierto I y una función $\mathbf{X} : \Omega \rightarrow \mathbb{E}$ considérese el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales de primer orden con condiciones iniciales $\mathbf{x}_0 \in \mathbb{R}^n$ en $t_0 \in I$,

$$\begin{cases} \frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{X}(t, \mathbf{x}); t \in I \\ \mathbf{x}(t_0) = \mathbf{x}_0 \end{cases} \quad (1.4)$$

Si la función \mathbf{X} no es lineal con respecto a la variable \mathbf{x} , se dirá que es un sistema no lineal (SNL).

Para un vector $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_n)$ se define $\|\mathbf{x}\| = \sqrt{x_1^2 + \dots + x_n^2}$ y el producto interno se define como $\mathbf{x} \cdot \mathbf{y} = x_1 y_1 + \dots + x_n y_n$ donde $\mathbf{y} = (y_1, \dots, y_n)$ y la desigualdad triangular:

$$\|\mathbf{x} + \mathbf{y}\| \leq \|\mathbf{x}\| + \|\mathbf{y}\|,$$

y la desigualdad de Schwarz:

$$|\mathbf{x} \cdot \mathbf{y}| \leq \|\mathbf{x}\| \|\mathbf{y}\|$$

Para una función con valor vectorial $\mathbf{x}(t) = (x_1(t), \dots, x_n(t))$, se tiene:

$$\mathbf{x}'(t) = (x_1'(t), \dots, x_n'(t))$$

y

$$\int_a^b \mathbf{x}(t) dt = \left(\int_a^b x_1(t) dt, \dots, \int_a^b x_n(t) dt \right)$$

Y también se tiene la siguiente desigualdad:

$$\left\| \int_a^b \mathbf{x} dt \right\| \leq \int_a^b \|\mathbf{x}(t)\| dt$$

La siguiente definición es de suma importancia para las demostraciones de los teoremas de existencia y unicidad:

Definición 1.1.5 (Condición de Lipschitz.) Se dice que una función de valor vectorial $\mathbf{X}(t, \mathbf{x})$ satisface una condición de Lipschitz en una región \mathbf{R} en el espacio (t, \mathbf{x}) si, para alguna constante $L > 0$ (llamada constante de Lipschitz) tenemos:

$$\|\mathbf{X}(t, \mathbf{x}) - \mathbf{X}(t, \mathbf{y})\| \leq L \|\mathbf{x} - \mathbf{y}\| \quad (1.5)$$

siempre que $(t, \mathbf{x}) \in \mathbf{R}$ y $(t, \mathbf{y}) \in \mathbf{R}$.

1.2. Teoremas de Existencia y Unicidad

Cuando un problema de valor inicial modela matemáticamente una situación física, la existencia y unicidad de la solución es de suma importancia, pues, con seguridad se espera tener una solución, debido a que físicamente *algo debe suceder*. Por otra parte, se supone que la solución sea única, pues si se repite el experimento en condiciones idénticas, cabe esperar los mismos resultados, siempre y cuando el modelo sea determinístico. Por lo tanto, al considerar un problema de valor inicial es natural preguntarse por:

1. Existencia: ¿Existirá una solución al problema?
2. Unicidad: ¿En caso de que exista solución, será única?

Los Teoremas de Existencia y Unicidad que se presentan aquí garantizan, bajo determinadas condiciones de regularidad, la existencia y la unicidad de la solución sin necesidad de calcularla previamente.

En general, lo que indica los Teoremas de Existencia y Unicidad es que siempre habrá una solución y que esta solución será única para el problema de valores iniciales de un SNL de Primer Orden, si la función $\mathbf{X}(t, \mathbf{x})$ satisface la condición de Lipschitz y es continua en el intervalo $|t - a| \leq T$.

Teorema 1.2.1 (Teorema de Unicidad.) *Si el campo vectorial $\mathbf{X}(t, \mathbf{x})$ satisface una condición de Lipschitz en un dominio \mathbf{R} , entonces hay como máximo una solución $\mathbf{x}(t)$ del sistema diferencial*

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{X}(t, \mathbf{x}) \quad (1.6)$$

que satisface una condición inicial dada $\mathbf{x}(a) = \mathbf{c} \in \mathbf{R}$.

Demostración. Supóngase que $\mathbf{X}(t, \mathbf{x})$ satisface la condición de Lipschitz.

$$\|\mathbf{X}(t, \mathbf{x}) - \mathbf{X}(t, \mathbf{y})\| \leq L\|\mathbf{x} - \mathbf{y}\|$$

para cualquier $(t, \mathbf{x}), (t, \mathbf{y}) \in \mathbf{R}$. Sea $\mathbf{x}(t) = (x_1(t), \dots, x_n(t))$ y $\mathbf{y}(t) = (y_1(t), \dots, y_n(t))$ dos condiciones que satisfacen la misma condición inicial $\mathbf{x}(a) = \mathbf{c} = \mathbf{y}(a)$.

Denotar $\sigma(t) = \|\mathbf{x}(t) - \mathbf{y}(t)\|^2 = \sum_{k=1}^n [x_k(t) - y_k(t)]^2 \geq 0$ entonces:

$$\begin{aligned} \sigma'(t) &= \sum_{k=1}^n 2[x'_k(t) - y'_k(t)] * [x'_k(t) - y'_k(t)] \\ &= \sum_{k=1}^n 2[\mathbf{X}_k(t, \mathbf{x}(t)) - \mathbf{X}_k(t, \mathbf{y}(t))] * [x_k(t) - y_k(t)] \\ &= 2[\mathbf{X}(t, \mathbf{x}(t)) - \mathbf{X}(t, \mathbf{y}(t))] \cdot [\mathbf{x}(t) - \mathbf{y}(t)] \end{aligned}$$

Por la desigualdad de Schwarz, se tiene:

$$\begin{aligned}\sigma'(t) &\leq |\sigma'(t)| = 2 |(\mathbf{X}(t, \mathbf{x}) - \mathbf{X}(t, \mathbf{y})) \cdot (\mathbf{x} - \mathbf{y})| \\ &\leq 2 \|\mathbf{X}(t, \mathbf{x}) - \mathbf{X}(t, \mathbf{y})\| \cdot \|\mathbf{x} - \mathbf{y}\| \\ &\leq 2L \|\mathbf{x} - \mathbf{y}\|^2 = 2L\sigma(t)\end{aligned}$$

la última desigualdad implica:

$$\frac{d}{dt} (\sigma(t) \exp^{-2Lt}) = (\sigma'(t) - 2L\sigma(t)) \exp^{-2Lt} \leq 0$$

Por lo tanto, $\sigma(t) \exp^{-2Lt}$ es una función decreciente.

Para $t > a$ se tiene que, $\sigma(t) \exp^{-2Lt} \leq \sigma(a) \exp^{-2La} = 0$ dado que $\sigma(t) \geq 0$ tenemos que: $\sigma(t) = 0$ para $t \geq a$, es decir, $\mathbf{x}(t) = \mathbf{y}(t)$ $t \geq 0$.

Para $t \leq a$, como arriba, se tiene nuevamente:

$$-\sigma'(t) \leq |\sigma'(t)| \leq 2L\sigma(t),$$

lo que implica:

$$\frac{d}{dt} (\sigma(t) \exp^{+2Lt}) = (\sigma'(t) + 2L\sigma(t)) \exp^{+2Lt} \geq 0$$

así que $\sigma(t) \exp^{+2Lt}$ es una función creciente. Por lo tanto, para $t < a$, se tiene:

$$\sigma(t) \exp^{+2Lt} \leq \sigma(a) \exp^{+2La} = 0$$

Nuevamente se obtiene $\sigma(t) = 0$ para $t \leq a$, es decir, $\mathbf{x}(t) = \mathbf{y}(t)$ para $t \leq a$. [36]

□

Antes de enunciar el Teorema de Existencia, se darán algunos teoremas y definiciones previas que serán importantes para la demostración del mismo.

Teorema 1.2.2 Sea $\mathbf{X}(t, \mathbf{x})$ una función continua. Entonces una función $\mathbf{x}(t)$ es una solución de el problema de valor inicial:

$$\begin{cases} \frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{X}(t, \mathbf{x}) \\ \mathbf{x}(a) = \mathbf{c} \end{cases} \quad (1.7)$$

si y sólo si es una solución de la ecuación integral

$$\mathbf{x}(t) = \mathbf{c} + \int_a^t \mathbf{X}(s, \mathbf{x}(s)) ds \quad (1.8)$$

Demostración.

Asúmase que $\mathbf{x}(t)$ es una solución de el problema de valor inicial (1.7). El Teorema Fundamental del Cálculo implica que:

$$x_k(t) = x_k(a) + \int_a^t x'_k(s)ds$$

Usando el sistema en (1.7), se tiene la ecuación integral (1.8).

Por otro lado, si $\mathbf{x}(t)$ es una solución de la ecuación integral (1.8), entonces $\mathbf{x}(a) = \mathbf{c}$ y, por el Teorema Fundamental del Cálculo, se tiene:

$$x'_k(t) = \mathbf{X}_k(t, \mathbf{x}(t)); k = 1, \dots, n$$

Esto implica que \mathbf{x} satisface $\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{X}(t, \mathbf{x})$.

□

Para funciones $\mathbf{X}(t, \mathbf{x})$, que se definen para todo \mathbf{x} en $|t - a| \leq T$ y además son continuas, se define un operador U por:

$$U(\mathbf{x}) = \mathbf{c} + \int_a^t \mathbf{X}(s, \mathbf{x}(s))ds \tag{1.9}$$

Para este operador, su dominio es: $\mathbf{x}(t)$ tal que \mathbf{x} es continua en el intervalo $|t - a| \leq T$ y su rango es: $\mathbf{y}(t)$ tal que \mathbf{y} es continuamente diferenciable en el intervalo $|t - a| \leq T$ y $\mathbf{y}(a) = \mathbf{c}$.

De esta manera, una solución de la ecuación integral en (1.8) es un punto fijo del operador U :

$$\mathbf{x} = U(\mathbf{x})$$

Lo anterior dicho, se puede establecer en el siguiente teorema:

Teorema 1.2.3 *Sea $\mathbf{X}(t, \mathbf{x})$ una función continua. Entonces una función $\mathbf{x}(t)$ es una solución del problema de valor inicial (1.7) si y sólo si el operador U definido en (1.9) tiene un punto fijo en $C[a - T, a + T]$.*

Definición 1.2.4 (Iteración de Picard) *Se usará el operador U para generar una secuencia de funciones $\{\mathbf{x}_n\}$ a partir de los datos iniciales dados por la interacción sucesiva:*

$$\mathbf{x}_0(t) \equiv \mathbf{c}; \mathbf{x}_n = U(\mathbf{x}_{n-1}) = U_n(\mathbf{x}_0) \quad n = 1, 2, \dots \tag{1.10}$$

esto es llamado la iteración de Picard.

Teorema 1.2.5 *Supóngase que $\mathbf{X}(t, \mathbf{x})$ es continua y satisface la condición de Lipschitz (1.5) en el intervalo $|t - a| \leq T$ para todo \mathbf{x}, \mathbf{y} . Entonces la iteración de Picard (1.10) converge uniformemente para $|t - a| \leq T$.*

Una demostración de este teorema se puede encontrar en [36].

Ahora se pasará a demostrar el Teorema de Existencia el cual se enuncia de la siguiente manera:

Teorema 1.2.6 (Teorema de Existencia.) *Supongamos que $\mathbf{X}(t, \mathbf{x})$ es continua y satisface la condición de Lipschitz (1.5) en el intervalo $|t - a| \leq T$ para todo \mathbf{x}, \mathbf{y} . Entonces el problema de valor inicial (1.7) tiene una solución única en el intervalo $|t - a| \leq T$.*

Demostración. La unicidad es una consecuencia directa del teorema 1.2.1. Solo se necesita probar la existencia.

Por el teorema 1.2.5 la secuencia $\{\mathbf{x}_n(t)\}$ definida por la iteración de Picard con $\mathbf{x}_0(t) \equiv \mathbf{c}$ es uniformemente convergente. Se denotará a $\mathbf{x}_\infty(t)$ como la función límite. Mostrando que $\mathbf{x}_\infty(t)$ es una solución de la ecuación integral (1.8). Por definición:

$$\mathbf{x}_{n+1}(t) = \mathbf{c} + \int_0^t \mathbf{X}(s, \mathbf{x}_n(s)) ds$$

el lado izquierdo es convergente de manera uniforme a $\mathbf{x}_\infty(t)$. Por la condición de Lipschitz:

$$\|\mathbf{X}(s, \mathbf{x}_{n+1}(s)) - \mathbf{X}(s, \mathbf{x}_n(s))\| \leq L \|\mathbf{x}_{n+1}(s) - \mathbf{x}_n(s)\|$$

y así la integral en el lado derecho también es uniformemente convergente. Como $\mathbf{X}(s, \mathbf{x})$ es continua, se sabe que:

$$\mathbf{X}(s, \mathbf{x}_n(s)) \longrightarrow \mathbf{X}(s, \mathbf{x}_\infty(s))$$

Por lo tanto, se obtiene:

$$\mathbf{x}_\infty(t) = \mathbf{c} + \int_0^t \mathbf{X}(s, \mathbf{x}_\infty(s)) ds$$

Finalmente, por el teorema (1.2.2) se concluye que la función $\mathbf{x}_\infty(t)$ es una solución del problema de valor inicial (1.7). [36]

□

Los teoremas de existencia y unicidad antes mencionados, en conjunto, forman el denominado Teorema de Picard - Lindelöf (también conocido como teorema de Cauchy-Lipschitz) el cual asegura que, bajo la condición de continuidad y la condición de Lipschitz, no solo existe una solución al problema de valor inicial, sino que esta solución es única.

Teorema 1.2.7 (Teorema de Picard - Lindelöf) Sea $\mathbf{X} : D \subseteq \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ una función continua, donde D es un dominio abierto. Si $\mathbf{X}(t, \mathbf{x})$ satisface una condición de Lipschitz con respecto a \mathbf{x} en D , es decir, existe una constante $L > 0$ tal que para todos \mathbf{x}_1 y $\mathbf{x}_2 \in \mathbb{R}^n$ y $t \in \mathbb{R}$,

$$\|\mathbf{X}(t, \mathbf{x}_1) - \mathbf{X}(t, \mathbf{x}_2)\| \leq L \|\mathbf{x}_1 - \mathbf{x}_2\|,$$

entonces para cualquier punto $(c, a) \in D$, existe un intervalo $I = [a - \delta, a + \delta] \subseteq \mathbb{R}$ y una función $\phi : I \rightarrow \mathbb{R}^n$ que es solución del sistema diferencial $\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{X}(t, \mathbf{x})$ con la condición inicial $\mathbf{x}(a) = c$.

1.3. Órbitas y trayectorias

Anteriormente se había definido que la solución de un sistema de ecuaciones diferenciales viene dada por una función $\varphi : I \rightarrow \mathbb{R}^n$ tal que $\varphi' = \mathbf{X}(t, \varphi(t))$ para todo $t \in I$ y cuya gráfica se conoce como curva integral. Ahora bien, se pasa a conocer los conceptos de *órbitas* y *trayectorias* que son otra manera muy similar de interpretar geoméricamente las soluciones de un sistema definido en (1.1).

Definición 1.3.1 Sea $\varphi(t; t_0, x_0)$ la solución del problema (1.4), definida en un intervalo maximal I .

- la gráfica de la función $\varphi(t; t_0, x_0)$, es decir, el conjunto de puntos:

$$\{(t, x) \in \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n : x = \varphi(t; t_0, x_0), t \in I\}$$

se llamará, **trayectoria** (o *curva integral*) de la solución, y se denotará por γ .

- Aparecen también los conceptos de **semiórbita positiva** y **semiórbita negativa** asociadas al punto $x_0 \in \mathbb{R}^n$ definidas como los conjuntos:

$$\gamma_{t_0}^+ = \{x \in \mathbb{R}^n : x = \varphi(t; t_0, x_0), t \in I, t \geq t_0\}$$

$$\gamma_{t_0}^- = \{x \in \mathbb{R}^n : x = \varphi(t; t_0, x_0), t \in I, t \leq t_0\}$$

El concepto de **órbita** resulta pues inmediato:

$$\gamma_{t_0} = \gamma_{t_0}^- \cup \gamma_{t_0}^+ = \{x \in \mathbb{R}^n : x = \varphi(t; t_0, x_0), t \in I\}$$

Dicho de otro modo, la órbita viene dada por todos los puntos que la solución acaba por recorrer.

Observación 1.3.2 Hay mucha similitud y correspondencia entre las ideas de trayectoria y órbita, pero, de acuerdo con la definición, la órbita de un punto dado coincide con la proyección de la trayectoria sobre el espacio determinado por las variables dependientes.

Otro concepto muy importante de la teoría cualitativa de ecuaciones diferenciales, es el de *diagrama de fases*, ya que a través del mismo se puede tener una idea geométrica del comportamiento asintótico de las soluciones.

Definición 1.3.3 Se denomina **diagrama de fases** del sistema de ecuaciones dada en (1.4), al conjunto de todas las trayectorias de las soluciones del sistema.

Como un sencillo ejemplo se puede considerar el sistema plano:

$$\begin{cases} x' = x \\ y' = -y \end{cases}$$

Sus soluciones son de la forma $(x(t), y(t)) = (c_1 e^t, c_2 e^{-t})$ para constantes arbitrarias c_1, c_2 . Como se verifica sin dificultad el único punto crítico es el origen y los cuatro semiejes coordenados son órbitas del sistema, orientadas hacia el origen en el caso de las órbitas en el eje Y y orientadas contra el origen en el caso de las órbitas en el eje de las X. El resto de las órbitas son hipérbolas que se aproximan asintóticamente al eje Y cuando $t \rightarrow -\infty$. El diagrama de fases de este sistema aparece descrito en la siguiente figura.

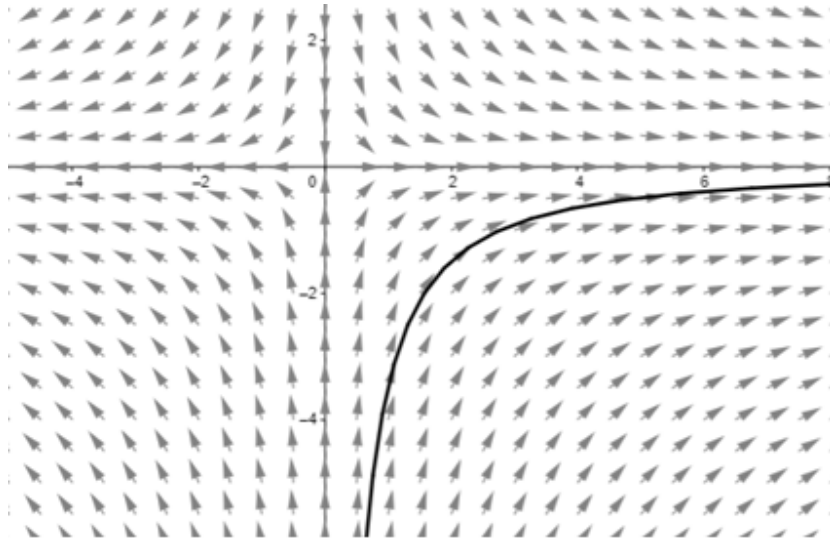


Figura 1.2: El diagrama de fases del sistema $x' = x, y' = -y$.

Dos soluciones distintas no pueden cortarse nunca, debido a los teoremas de existencia y unicidad de las soluciones. Pero, ¿y las órbitas? Las órbitas de dos soluciones distintas: $x_1(t)$ e $x_2(t)$ o bien no tienen ningún punto en común o bien coinciden. Tampoco puede ocurrir que una órbita se corte a sí misma. Esta interrelación entre dos órbitas de (1.4) queda establecido en el siguiente teorema:

Teorema 1.3.4 Sean $\mathbf{x}_1 : I_1 \rightarrow \psi \subseteq \mathbb{R}^n$ e $\mathbf{x}_2 : I_2 \rightarrow \psi \subseteq \mathbb{R}^n$ dos soluciones de (1.4) siendo respectivamente Γ_1 y Γ_2 sus órbitas asociadas. Entonces Γ_1 y Γ_2 son o bien disjuntas ($\Gamma_1 \cap \Gamma_2 = \emptyset$) o bien coincidentes $\Gamma_1 = \Gamma_2$. El segundo caso ocurre si y sólo si existe algún $t_0 \in \mathbb{R}$ tal que $I_2 = I_1 + t_0$ e $\mathbf{x}_1(t) = \mathbf{x}_2(t + t_0)$ para todo $t \in I_1$.

El siguiente lema, es clave para la demostración del teorema anterior.

Lema 1.3.5 Sean $\mathbf{x} : I \rightarrow \psi \subseteq \mathbb{R}^n$ una solución de (1.4), $t_0 \in I$, $I_0 = I + t_0 = \{t + t_0, t \in I\}$ y $\mathbf{z} : I_0 \rightarrow \psi \subseteq \mathbb{R}^n$ la función dada por $\mathbf{z}(t) = \mathbf{x}(t - t_0)$. Entonces $\mathbf{z}(t)$ es también solución de (1.4).

Demostración. Si $t \in I_0 \rightarrow t = t_1 + t_0, t_1 \in I$ entonces $t - t_0 = t_1; t_1 \in I$. Por regla de la cadena $\mathbf{z}(t) = \mathbf{x}(t - t_0), u = t - t_0 \Rightarrow \mathbf{z}(t) = \mathbf{x}(u)$, luego:

$$\frac{d\mathbf{z}}{dt} = \frac{d\mathbf{x}(u)}{du} \frac{du}{dt} \Rightarrow \frac{d\mathbf{z}}{dt} = \frac{d\mathbf{x}(u)}{du} = \mathbf{X}(\mathbf{x}(u)) = \mathbf{X}(\mathbf{x}(t - t_0)) = \mathbf{X}(\mathbf{z}(t))$$

La \mathbf{z} satisface la ecuación y esto muestra que es solución maximal. Ahora se verá que $\mathbf{z}(t)$ es maximal.

Esto se probará por reducción al absurdo. Suponer que $\mathbf{z}(t)$ no es maximal, $\exists \tilde{\mathbf{z}}(t)$ solución de $\mathbf{x}' = \mathbf{X}(\mathbf{x})$, donde

$$\tilde{\mathbf{z}}(t) : \rightarrow \psi \subseteq \mathbb{R}^n$$

tal que extiende a \mathbf{z} , $I_0 \subset \tilde{I}_0$ y $\tilde{\mathbf{z}}|_{I_0}$. Sea $\tilde{I} = \tilde{I}_0 - t_0$, luego $\tilde{I}_0 \supset I_0 = I + t_0$, de aquí que $\tilde{I}_0 - t_0 \supset I$.

$$\text{Si } t \in I \rightarrow t = t_0 - t_0 + t = t + t_0 - t_0 \Rightarrow t \in \tilde{I}_0 - t_0, \text{ luego: } \tilde{I} = \tilde{I}_0 - t_0 \supset I.$$

Defínase $\tilde{\mathbf{x}} : \tilde{I} \rightarrow \psi \subseteq \mathbb{R}^n$ tal que $\tilde{\mathbf{x}} = \tilde{\mathbf{z}}(t + t_0)$ y esta es solución de $\mathbf{x}' = \mathbf{X}(\mathbf{x})$. Además se tiene que $I \subset \tilde{I}$ y $\tilde{\mathbf{x}}|_{I=x}$, sea:

$$t \in I, \tilde{\mathbf{x}}(t) = \tilde{\mathbf{x}} \left(\underbrace{t + t_0}_{\in I + t_0} \right) = \mathbf{z}(t + t_0) = \mathbf{x}(t + t_0 - t_0) = \mathbf{x}(t)$$

Por lo tanto, $\tilde{\mathbf{x}}$ es una extensión de \mathbf{x} . ($\rightarrow \leftarrow$) la maximalidad de \mathbf{x} .

□

Demostración del teorema 1.3.4. Suponer que $\Gamma_1 \cap \Gamma_2 \neq \emptyset \Rightarrow \exists p \in \Gamma_1, p \in \Gamma_2$, donde $t_1 \in I_1 / \mathbf{x}_1(t_1) = p$ y $t_2 \in I_2 / \mathbf{x}_2(t_2) = p$. Defínase las funciones $\mathbf{x} : I_1 - t_1 \rightarrow \psi \subseteq \mathbb{R}^n / \mathbf{x}(t) = \mathbf{x}_1(t + t_1)$ y $\tilde{\mathbf{x}} : I_2 - t_2 \rightarrow \psi \subseteq \mathbb{R}^n / \tilde{\mathbf{x}}(t) = \mathbf{x}_2(t + t_2)$. Son soluciones de la ecuación $\mathbf{x}' = \mathbf{X}(\mathbf{x})$ (por lema 6.1), y además $\mathbf{x}(0) = \mathbf{x}_1(t_1)$ y $\tilde{\mathbf{x}}(0) = \mathbf{x}_2(t_2)$ pero $\mathbf{x}_1(t) = p = \mathbf{x}_2(t_2)$ lo cual implica $\mathbf{x}(0) = \mathbf{x}_1(t_1) = \mathbf{x}_2(t_2) = \tilde{\mathbf{x}}(0)$.

La unicidad de soluciones garantiza que $I_1 - t_1 = I_2 - t_2 := I$ e $\mathbf{x}(t) = \tilde{\mathbf{x}}, \forall t \in I$. Ahora bien, si $t = t + t_1 - t_1 \in I_1 - t_1, \forall t \in I$ y $t = t + t_2 - t_2 \in I_2 - t_2, \forall t \in I$, se tiene que $t + t_1 \in I_1$ y $t + t_2 \in I_2$ y entonces $\mathbf{x}_1(t + t_1) = \mathbf{x}_2(t + t_2); t \in I_1 - t_1 = I_2 - t_2 := I$ lo cual garantiza que $\Gamma_1 = \Gamma_2$.

Ahora para la segunda parte se tiene que (\Rightarrow) si $I_1 - t_1 = I_2 - t_2 \Rightarrow I_1 + t_2 - t_1 = I_2$ tomando $t_0 = t_2 - t_1$. (\Leftarrow) $\mathbf{x}_2(t + t_0) = \mathbf{x}_2(t - t_1 + t_2)(t \in I_1) = \mathbf{x}_1(t - t_1 + t_1) = \mathbf{x}_1(t)$.

□

De acuerdo con el teorema 1.3.4, si dos soluciones periódicas tienen asociadas una misma órbita periódica entonces su periodo debe de ser el mismo. Por tanto, el periodo de una órbita periódica puede definirse sin ambigüedad como el periodo de cualquier solución periódica que la tiene como órbita asociada.

1.4. Sistemas autónomos

Definición 1.4.1 (Sistema autónomo) Es un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias que no depende de la variable independiente (usualmente denotada con la letra “ t ”), esto es de la forma:

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{X}(\mathbf{x})$$

donde \mathbf{X} toma valores en el espacio euclidiano n -dimensional y “ t ” es el tiempo.

Por ejemplo, el sistema:

$$\begin{cases} x' &= x - 3y + t^2 \\ y' &= xsin(yt) \\ z' &= ye^t \end{cases}$$

no es autónomo, debido a la presencia de t en el lado derecho.

En cambio, el sistema:

$$\begin{cases} x' &= -x + 3y \\ y' &= x^2 + 5zxsin(yt) \\ z' &= y^3 - 6x + 7 \end{cases}$$

si es autónomo.

Una peculiaridad de los sistemas autónomos es la naturaleza de sus soluciones. A este respecto se dirá que $\mathbf{x} \in \psi \subseteq \mathbb{R}^n$ es un **punto crítico o estacionario** (resp. regular) de $\mathbf{x}' = \mathbf{X}(\mathbf{x})$ si $\mathbf{X}(\mathbf{x}) = 0$ (resp. $\mathbf{X}(\mathbf{x}) \neq 0$). Pues bien, se tiene el siguiente teorema:

Teorema 1.4.2 Sean $\mathbf{x} : I \rightarrow \psi \subseteq \mathbb{R}^n$ una solución de (1.4) y Γ su órbita asociada. Entonces I es abierto y/o bien Γ consiste en un único punto crítico (y entonces $I = \mathbb{R}$) o bien Γ sólo contiene puntos regulares. En este caso debe de verificarse que una y sólo una de las siguientes alternativas:

1. $\mathbf{x}(t)$ es inyectiva.
2. $I = \mathbb{R}$ e $\mathbf{x} = \mathbf{x}(t)$ es periódica de período T para algún $T > 0$, es decir, $\mathbf{x}(t + T) = \mathbf{x}(t)$, $\forall t \in \mathbb{R}$ e $\mathbf{x}(t) \neq \mathbf{x}(t')$ si $|t - t'| < T$.

Para la demostración de este teorema se necesitan algunos lemas previos.

Lema 1.4.3 Sean $\mathbf{x} : I \rightarrow \psi \subseteq \mathbb{R}^n$ una solución de (1.4). Supóngase que existen números $t_1 < t_2$, tales que $\mathbf{x}(t_1) = \mathbf{x}(t_2)$. Entonces, $I = \mathbb{R}$ e $\mathbf{x}(t + T_0) = \mathbf{x}(t)$, $\forall t \in \mathbb{R}$, donde $T_0 = t_2 - t_1$.

Demostración. Sea $\mathbf{z} : I - T_0 \rightarrow \psi \subseteq \mathbb{R}^n$ tal que $\mathbf{z}(t) = \mathbf{x}(t + T_0)$, \mathbf{x} está bien definida y de acuerdo al lema 7.1, \mathbf{z} es solución de $\mathbf{x}' = \mathbf{X}(\mathbf{x})$. Como las funciones $\mathbf{x}(t)$ y $\mathbf{z}(t)$ toman el mismo valor en t_1 [$\mathbf{z}(t_1) = \mathbf{x}(t_1 + T_0) = \mathbf{x}(t_1 + t_2 - t_1) = \mathbf{x}(t_1) = \mathbf{x}(t_2)$], ambas son soluciones del problema de Cauchy:

$$\begin{cases} \mathbf{x}' = \mathbf{X}(\mathbf{x}) \\ \mathbf{x}(t_1) = \mathbf{x}_1 \end{cases}$$

y la solución es única. Por unicidad $I = I - T_0 \rightarrow I = \mathbb{R}$ y por otro lado $\mathbf{x}(t + T_0) = \mathbf{z}(t) = \mathbf{x}(t), \forall t \in \mathbb{R}$.

□

Lema 1.4.4 Sea $\mathbf{x}(t)$ una función en las condiciones del lema 1.4.3. Entonces:

$$C = \{T \in \mathbb{R} : \mathbf{x}(t + T) = \mathbf{x}(t), \forall t\}$$

C es cerrado y un subgrupo aditivo no trivial de \mathbb{R} .

Demostración. Se verificará que C es un subgrupo no trivial. $C \neq \emptyset$, pues $0 \in C$, C es no trivial pues $T_0 = t_2 - t_1 \in C$, por el lema 1.4.3. Además si $S, T \in C$ entonces:

$$\mathbf{x}(t + T + S) = \mathbf{x}((t + T) + S) = \mathbf{x}(t + T) = \mathbf{x}(t) \Rightarrow S + T \in C$$

$$\mathbf{x}(t - T) = \mathbf{x}((t - T) + T) = \mathbf{x}(t) \Rightarrow -T \in C$$

Ahora, para verificar que C es cerrado basta con garantizar que si $T_n \in C$ es una sucesión de puntos tal que $T_n \rightarrow T$, entonces $T \in C$. Si se fija $t \in \mathbb{R}$ se verifica que $\mathbf{x}(t + T_n) = \mathbf{x}(t)$. Luego, por la continuidad de \mathbf{x} , se tiene:

$$\begin{aligned} \lim_{n \rightarrow \infty} \mathbf{x}(t + T_n) &= \mathbf{x}\left(\lim_{n \rightarrow \infty} (t + T_n)\right) \\ &= \mathbf{x}(t + T) \\ &= \mathbf{x}(t) \end{aligned}$$

Por tanto, $T \in C$.

□

Lema 1.4.5 Sea $C \subseteq \mathbb{R}$ cerrado y subgrupo aditivo no trivial. Entonces o bien $C = T_0\mathbb{Z}$ para algún $T_0 > 0$ o bien $C = \mathbb{R}$.

Demostración. Sea $T_0 = \inf\{T \in C : T > 0\} \neq 0$ (esto por el hecho de que C es no trivial y por el hecho de que si $T \in C$ entonces también $-T \in C$ así, tiene sentido calcular T_0). Por ser C cerrado se tiene además que $T_0 \in C$ o también, para cada n defínase $\{T_0 + \frac{1}{n}\}_{n=0}^{\infty}$. $\exists T_n \in C$ tal que $T_0 \leq T_n < T_0 + \frac{1}{n}$, así $\lim_{n \rightarrow \infty} T_n = T_0 \Rightarrow T_0 \in C$. Ahora, el siguiente objetivo es demostrar que $C = T_0\mathbb{Z}$ y esto se puede lograr demostrando que $T_0\mathbb{Z} \subset C$ y que $C \subset T_0\mathbb{Z}$.

Si $nT_0 \in C \Rightarrow T_0\mathbb{Z} \subset C$ y ahora se verá que $T_0\mathbb{Z} \supset C$, se supondrá que esto no es así. Si \mathbb{Z} está ordenado, $\exists T_1/nT_0 < T_1 < (n+1)T_0 \Rightarrow 0 < \underbrace{T_1 - nT_0}_{\in C} < T_0$ ($\rightarrow \leftarrow$) por ser T_0 el ínfimo. Por tanto, $C \subset T_0\mathbb{Z} \Rightarrow C = T_0\mathbb{Z}$.

Supóngase ahora que $T_0 = 0$ y se probará que $C = \mathbb{R}$. Toda vez de que C es cerrado, bastará demostrar que C es denso. Para ello, se fijará arbitrariamente $t \in \mathbb{R}$ y $\epsilon > 0$ y se encontrará un punto en C cuya distancia a t sea menor que ϵ , ahora:

$T_0 = 0; \epsilon > 0; \exists T_1 \in C/0 < T_1 < \epsilon$. Elíjase $n \in \mathbb{Z}$ de manera que:

$$nT_1 \leq t \leq (n+1)T_1 \Rightarrow 0 \leq t - nT_1 \leq T_1 < \epsilon \Rightarrow |t - nT_1| < \epsilon$$

□

Demostración del Teorema 1.4.2. Se empezará probando que si Γ contiene algún punto crítico p entonces $I = \mathbb{R}$ y $\Gamma = p$.

Sea $t_1 \in I$ tal que $\mathbf{x}(t_1) = p$. Por ser $\mathbf{X}(p) = 0$, la función constante $\tilde{\mathbf{x}} \equiv p$ es solución de $\mathbf{x}' = \mathbf{X}(\mathbf{x})/\tilde{\mathbf{x}}'(t) = 0 = \mathbf{X}(p) = \mathbf{X}(\tilde{\mathbf{x}}(t)), \forall t$. Como además verifica $\tilde{\mathbf{x}}(t_1) = p$, se concluye de la unicidad que $I = \mathbb{R}$ e $\mathbf{x}(t) = \tilde{\mathbf{x}}(t) = p, \forall t$.

Supóngase ahora pues que Γ consta exclusivamente de puntos regulares y que $\mathbf{x}(t)$ no es inyectiva. De acuerdo con el lema 1.4.3, $I = \mathbb{R}$ y existe $T_0 > 0$ tal que $\mathbf{x}(t+T_0) = \mathbf{x}(t)$ para cada t . Más aún, los lemas 1.4.4 y 1.4.5 implican que si $C = \{T \in \mathbb{R} : \mathbf{x}(t+T) = \mathbf{x}(t), \forall t\}$ entonces o bien $C = \mathbb{R}$ o bien $C = T_1\mathbb{Z}$ para algún $T_1 > 0$. En realidad, el caso $C = \mathbb{R}$ no puede darse, pues entonces se tendría que $\mathbf{x}(t') = \mathbf{x}(t)$ para cada $t, t_0 \in \mathbb{R}$ e $\mathbf{x}(t)$ sería una función constante igual a un cierto p ; entonces $0 = \mathbf{x}'(t) = \mathbf{X}(\mathbf{x}(t)) = \mathbf{X}(p)$ y p sería un punto crítico, contradiciendo el hecho de que Γ consta sólo de puntos regulares. Así pues, $C = T_1\mathbb{Z}$. Entonces $\mathbf{x}(t)$ es función periódica de periodo T_1 , ya que si $t_1 < t_2$ fuesen tales que $t_2 - t_1 < T_1$ e $\mathbf{x}(t_1) = \mathbf{x}(t_2)$, el lema 1.4.3 implicaría $t_2 - t_1 \in C$, lo cual es imposible.

□

Si Γ consiste en un único punto (crítico) se llamará a veces una **órbita degenerada**, y en caso contrario una **órbita no degenerada o regular**. Si además está en el caso (ii) del teorema 1.4.2 se dirá que es una órbita periódica.

Definición 1.4.6 (Sistema dinámico.) Se llamará *sistema dinámico* a una terna (\mathbf{X}, T, φ) que consiste en un espacio de fases o espacio de estados \mathbf{X} , un conjunto de tiempos T y un *flujo* u operador de evolución $\varphi : T \times \mathbf{X} \rightarrow \mathbf{X}$ verificando las siguientes propiedades:

1. \mathbf{X} es un espacio métrico, T es un subgrupo aditivo de \mathbb{R} (es decir, $0 \in T$ y si $t, s \in T$ entonces $t + s \in T$) y φ es una aplicación continua.
2. $\varphi(0, \mathbf{x}) = \mathbf{x}$ para todo $\mathbf{x} \in \mathbf{X}$.
3. $\varphi(t, \varphi(s, \mathbf{x})) = \varphi(t + s, \mathbf{x})$ para todo $t, s \in T$ y $\mathbf{x} \in \mathbf{X}$.

Observación 1.4.7 Los sistemas autónomos están estrechamente relacionados con los sistemas dinámicos. Cualquier sistema autónomo puede transformarse en un sistema dinámico y, utilizando supuestos muy débiles, un sistema dinámico puede transformarse en un sistema autónomo.

La noción de sistema dinámico en el contexto en el que se está tratando es esencialmente equivalente a la de flujo. Y ésto último lo establece el siguiente teorema:

Teorema 1.4.8 Sea $\varphi : \mathbb{R} \times \Omega \rightarrow \Omega$, $\varphi = \varphi(t, \mathbf{x})$, un sistema dinámico global de clase C^2 y considérese la función $\mathbf{X} : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$ definida por:

$$\mathbf{X}(\mathbf{x}) = \frac{\partial \varphi(0, \mathbf{x})}{\partial t}$$

Entonces, φ es el flujo del sistema $\mathbf{x}' = \mathbf{X}(\mathbf{x})$.

Demostración. El objetivo es demostrar que la función $\mathbf{x}(t) = \varphi(t, \tilde{\mathbf{x}})$ es solución de $\mathbf{x}' = \mathbf{X}(\mathbf{x})$ con condición inicial $\mathbf{x}(0) = \tilde{\mathbf{x}}$, luego:

$$\begin{aligned} \mathbf{x}'(t) &= \lim_{h \rightarrow \infty} \frac{\mathbf{x}(t+h) - \mathbf{x}(t)}{h} \\ &= \lim_{h \rightarrow \infty} \frac{\varphi(t+h, \tilde{\mathbf{x}}) - \varphi(t, \tilde{\mathbf{x}})}{h} \\ &= \lim_{h \rightarrow \infty} \frac{\varphi(h, \varphi(t, \tilde{\mathbf{x}})) - \varphi(0, \varphi(t, \tilde{\mathbf{x}}))}{h} \\ &= \frac{\partial \varphi(0, \varphi(t, \tilde{\mathbf{x}}))}{\partial t} \\ &= \mathbf{X}(\varphi(t, \tilde{\mathbf{x}})) \\ &= \mathbf{X}(\mathbf{x}(t)) \end{aligned}$$

□

Ejemplo 1.4.9 Considérese la función $X_2(x, y) = (x, -y + x^3)$ se verificará que el sistema tiene como flujo:

$$\varphi_2(t; x, y) = \left(xe^t, \left(y - \frac{x^3}{4} \right) e^{-t} + \frac{x^3}{4} e^{3t} \right)$$

Esto es:

$$\begin{cases} x'(t) = x \rightarrow x(t) = x_0 e^t \\ y'(t) = -y + x^3 \end{cases}$$

Ahora $y'(t) = -y + (x_0 e^t)^3$, entonces:

$$\begin{aligned} y'(t) + y &= x^3 \implies y' + y = x \\ &\implies (e^t y)' = x^3 e^t \\ &\implies e^t y = \int x^3 e^t dt + C \end{aligned}$$

Luego:

$$\begin{aligned} e^t y &= \int x^3 e^t dt + C \\ &= \int x_0^3 e^{4t} dt + C \\ &= \frac{x_0^3}{4} e^{4t} + C \end{aligned}$$

Así:

$$y = \frac{x_0^3 e^{3t}}{4} + C e^{-t}$$

Ahora se encontrará el valor de C con la condición inicial $y(0) = y_0$, entonces:

$$y(0) = y_0 \implies \frac{x_0^3}{4} + C = y_0 \implies C = y_0 - \frac{x_0^3}{4}$$

Por lo tanto, se ha verificado que el flujo o solución del sistema $X_2(x, y) = (x, -y + x^3)$ en (x_0, y_0) es:

$$\begin{aligned} \varphi(t; x_0, y_0) &= \left(x_0 e^t, \left(y_0 - \frac{x_0^3}{4} \right) e^{-t} + \frac{x_0^3}{4} e^{3t} \right) \\ \therefore \varphi(t; x, y) &= \left(x e^t, \left(y - \frac{x^3}{4} \right) e^{-t} + \frac{x^3}{4} e^{3t} \right), \forall x, y. \end{aligned}$$

Capítulo 2

Elementos de estabilidad

En este apartado se revisan los conceptos y teoremas relacionados a la estabilidad de sistemas no lineales autónomos de primer orden expresados en forma normal. Concretamente, sistemas de la forma:

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{X}(\mathbf{x})$$

donde el término no lineal $\mathbf{X} : D \rightarrow \mathbb{R}^n$ es una función de clase C^k , $k \geq 1$ en un abierto Ω de \mathbb{R}^n .

Muchas ecuaciones diferenciales no se pueden resolver e incluso, aunque se pudieran calcular sus soluciones, a veces no es necesario determinarlas explícitamente pues sólo se pretende conocer el comportamiento de las mismas.

Se verá el siguiente ejemplo en el que se manifiestan estas ideas:

Considérese que $x_1(t)$ y $x_2(t)$ representan a dos poblaciones celulares que, a lo largo del tiempo, compiten entre sí por el alimento y el espacio vital limitados en su microcosmos. Supóngase que las tasas de crecimiento de las poblaciones $x_1(t)$ y $x_2(t)$, están gobernadas por un sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\mathbf{x}'(t) = \mathbf{X}(\mathbf{x}(t)) \text{ donde } \mathbf{x}(t) = \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \end{pmatrix}$$

En la mayoría de los casos este sistema será de tal forma que no se sabrá calcular sus soluciones, esto es, no se podrá obtener $x_1(t)$ y $x_2(t)$, el cual establece el número de individuos de cada población en un tiempo t . Sin embargo, hay algunas propiedades de tipo cualitativo, que son interesantes y a las que con frecuencia pueden darse respuestas satisfactorias sin necesidad de determinar explícitamente las soluciones. Por ejemplo, considérese las siguientes cuestiones:

1. ¿Hay valores para los cuales ambas poblaciones coexisten en un régimen permanente? Es decir, ¿existen números α, β tales que $x_1(t) = \alpha$ y $x_2(t) = \beta$ son soluciones del sistema

$\mathbf{x}'(t) = \mathbf{X}(\mathbf{x}(t))$? Si tales valores existen se les llama valores (soluciones) de equilibrio o puntos críticos.

2. Supóngase que las dos poblaciones coexisten en equilibrio en un momento t , algunos miembros de una de las especies presentes en el microcosmos donde conviven ¿Permanecerán las poblaciones cerca de los valores de equilibrio para todo tiempo futuro? , es decir, si $\phi(t)$ es una solución de equilibrio del sistema $\mathbf{x}'(t) = \mathbf{X}(\mathbf{x}(t))$ y $\psi(t)$ es otra solución tal que $\phi(t_0)$ está próximo a $\psi(t_0)$ ¿se verificará que $\psi(t) \rightarrow \phi(t)$ cuando $t \rightarrow +\infty$?

3. Si se conoce el número de individuos de cada población en un tiempo t_0 ¿Cuál será la evolución de las poblaciones cuando transcurre el tiempo? Si no tienden a valores de equilibrio, ¿triunfará una de las poblaciones?

Se verá que para responder a estas cuestiones no se necesitará resolver el sistema $\mathbf{x}'(t) = \mathbf{X}(\mathbf{x}(t))$. Para ello, se comenzará definiendo los principales conceptos ([33], [41]).

2.1. Nulclinas y puntos de equilibrio

Definición 2.1.1 *Considérese el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden:*

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = \mathbf{X}_1(x_1, \dots, x_n) \\ \vdots \\ \frac{dx_n}{dt} = \mathbf{X}_n(x_1, \dots, x_n) \end{cases}$$

denotado como:

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{X}(\mathbf{x})$$

Se llama **nulclina** de \mathbf{X}_j al conjunto de puntos que definen una curva y que satisfacen que $\mathbf{X}_j(x_1, x_2, \dots, x_n) = 0$. El punto de intersección de todas las nulclinas es llamado un **punto de equilibrio** (o bien punto crítico, estacionario, de reposo, o nodo) del sistema y se denota por:

$$p = \{(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \in \mathbb{R}^n \mid \mathbf{X}_1 = \mathbf{X}_2 = \dots = \mathbf{X}_n = 0\}$$

Ejemplo 2.1.2 *Considere el sistema:*

$$\begin{cases} x' &= x(1 - x - y) \\ y' &= 2y(1 - \frac{y}{2} - \frac{3}{2}x) \end{cases}$$

Las nulclinas en "x" están dadas por:

$$x'(t) = x(1 - x - y) = 0$$

el cual es equivalente a:

$$x = 0 \text{ ó } y = -x + 1$$

2.1. NULCLINAS Y PUNTOS DE EQUILIBRIO

Las nulclinas en "y" están dadas por:

$$y'(t) = 2y \left(1 - \frac{y}{2} - \frac{3}{2}x \right) = 0$$

el cual es equivalente a:

$$y = 0 \text{ ó } y = -3x + 2$$

Los puntos de equilibrio son las intersecciones de las nulclinas en "x" y en "y", esto ocurre en los puntos:

$$(0,0), (0,2) \text{ y } (1,0) \quad \left(\frac{1}{2}, \frac{1}{2} \right)$$

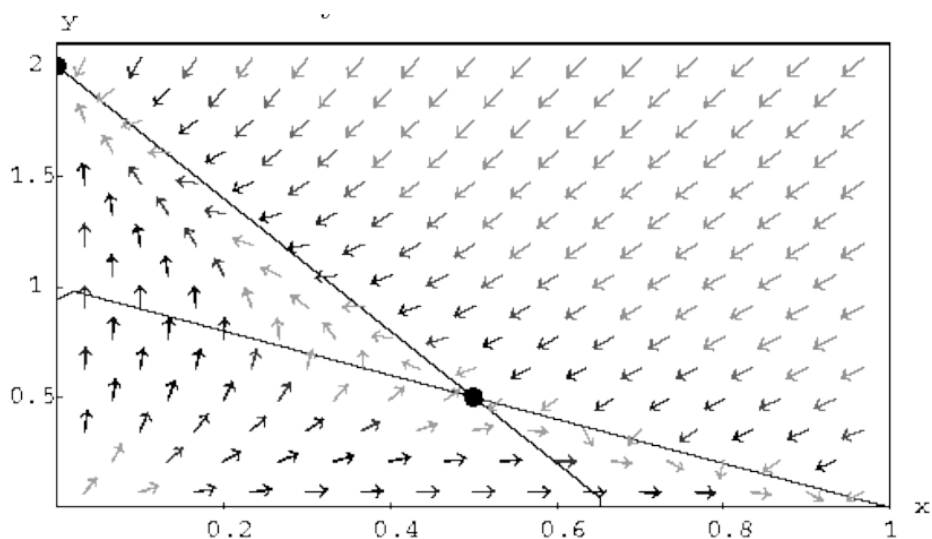


Figura 2.1: Nulclinas, puntos fijos y vectores velocidad del ejemplo 2.1.2

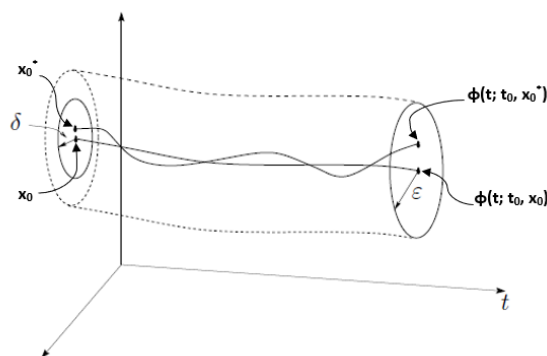
2.2. Estabilidad en las soluciones

Definición 2.2.1 Si $\varphi(t; t_0, \mathbf{x}_0)$ representa la solución del sistema definido en (1.4) que está definida para todo $t \geq t_0$ entonces se dirá que $\varphi(t; t_0, \mathbf{x}_0)$ es:

- **Estable** si $\forall \varepsilon > 0, \exists \delta = \delta(\varepsilon) > 0$ tal que, si $\|\mathbf{x}_0^* - \mathbf{x}_0\| < \delta$, $\varphi(t; t_0, \mathbf{x}_0^*)$ existe, está definida para $t \geq t_0$ y verifica que:

$$\|\varphi(t; t_0, \mathbf{x}_0^*) - \varphi(t; t_0, \mathbf{x}_0)\| < \varepsilon$$

Figura 2.2: Solución estable.

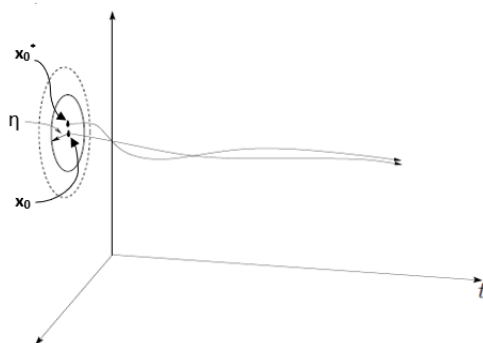


Nota. Adaptado de *Órbita estável* (p. 156) por J. Sotomayor, 2009, *Equações Diferenciais Ordinárias*. Todos los derechos reservados (2024) por licenciatarario.

- **Asintóticamente estable** si es estable y, además, existe un $\eta > 0$ tal que:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \|\varphi(t; t_0, \mathbf{x}_0^*) - \varphi(t; t_0, \mathbf{x}_0)\| = 0 \text{ cuando } \|\mathbf{x}_0^* - \mathbf{x}_0\| < \eta.$$

Figura 2.3: Solución asintóticamente estable.



Nota. Adaptado de *Órbita assintóticamente estável* (p. 156) por J. Sotomayor, 2009, *Equações Diferenciais Ordinárias*. Todos los derechos reservados (2024) por licenciatarario.

- **Inestable** si no es estable, es decir, si existe un $\varepsilon > 0$ tal que para cada $\delta > 0$ es posible encontrar un \mathbf{x}_0^* tal que $\|\mathbf{x}_0^* - \mathbf{x}_0\| < \delta$, pero $\|\varphi(t_1; t_0, \mathbf{x}_0^*) - \varphi(t_1; t_0, \mathbf{x}_0)\| \geq \varepsilon$ para algún $t_1 > t_0$.

La estabilidad de Lyapounov mide la distancia entre las soluciones. Una solución es estable según Lyapounov, si para valores iniciales suficientemente próximos entonces la distancia entre las soluciones es tan pequeña como se quiera.

Un concepto de estabilidad de puntos fijos o estabilidad en el sentido de Lyapounov es la siguiente:

Definición 2.2.2 *Considérese un punto de equilibrio x_0 del sistema (1.4), entonces se llamará:*

- **Estable o foco** si, para cualquier entorno N de x_0 , existe N' , $N \subset N'$, tal que cualquier órbita que pase por N' permanece en N a medida que t aumenta.
- **Asintóticamente estable o atractor** si es estable y existe un entorno N de x_0 tal que cualquier órbita que pase por N se acerca a x_0 cuando $t \rightarrow \infty$.
- **Inestable o repulsor** si no es estable.

2.3. Bifurcaciones de los sistemas dinámicos

En muchas ocasiones se tienen sistemas de ecuaciones diferenciales que dependen de un parámetro:

$$\mathbf{x}' = \mathbf{X}(\mu, \mathbf{x}); \mu \in \mathbb{R}, \mathbf{x} \in \mathbb{R}^n \quad (2.1)$$

Los parámetros no dependen de la variable independiente, pero se modifica el comportamiento de las soluciones según los valores que tome el parámetro. En general, una modificación pequeña del valor del parámetro supone una variación también pequeña en las soluciones. Pero en ocasiones para un determinado valor del parámetro se modifica drásticamente la dinámica del sistema, como por ejemplo si un atractor pasa a ser un repulsor. En esas ocasiones se dice que la ecuación diferencial tiene una *bifurcación*.

Se tiene la siguiente definición más general y formal:

Definición 2.3.1 *Considérese el sistema (2.1) donde $\mathbf{X} : \Omega \subset \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ continua y Lipschitz en el abierto Ω . Sea $(\mu_0, \mathbf{x}^*) \in \Omega$ tal que $\mathbf{X}(\mu_0, \mathbf{x}^*) = 0$, se dirá que (μ_0, \mathbf{x}^*) es un **punto de bifurcación** de (2.1) si para todo entorno $U \subset \Omega$ de (μ_0, \mathbf{x}^*) contiene algún punto $(\bar{\mu}, \bar{\mathbf{x}})$, $\bar{\mathbf{x}} \neq \mathbf{x}^*$ que es solución de $\mathbf{X}(\mu, \mathbf{x}) = 0$.*

Para entender bien esta definición se verá un ejemplo clásico de dimensión $n = 1$:

$$x' = x^2 + \mu$$

donde μ es un parámetro. Obsérvese primeramente que $x' = 0 \Leftrightarrow x = \pm\sqrt{-\mu}$. Cuando $\mu < 0$ se tienen dos puntos fijos, cuando $\mu = 0$ se tiene un punto fijo doble (medio estable, medio inestable) y luego cuando $\mu > 0$ no se tiene ningún punto fijo (ver figura 2.4).

En este ejemplo, se dice que la bifurcación ocurre en $\mu = 0$ porque los campos de vectores para $\mu < 0$ y $\mu > 0$ son diferentes.

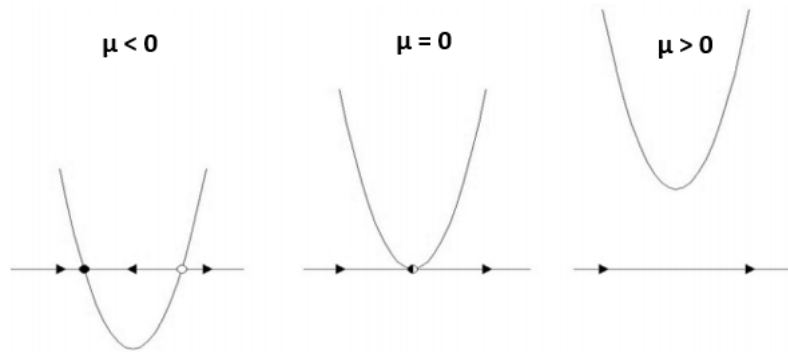


Figura 2.4: Líneas de fase para $x' = x^2 + \mu$. Cuando $\mu < 0$ se tienen dos puntos fijos: uno estable y otro inestable; cuando $\mu = 0$ se tiene un punto fijo doble (medio estable, medio inestable) y cuando $\mu > 0$ no hay puntos fijos.

La manera más común de describir una bifurcación es de invertir los ejes, o sea dibujar x en función de μ y sin las flechas. Este diagrama (x en función de μ) se llama un *diagrama de bifurcación*.

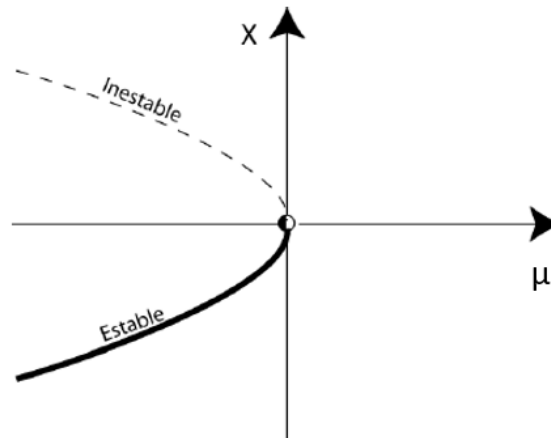


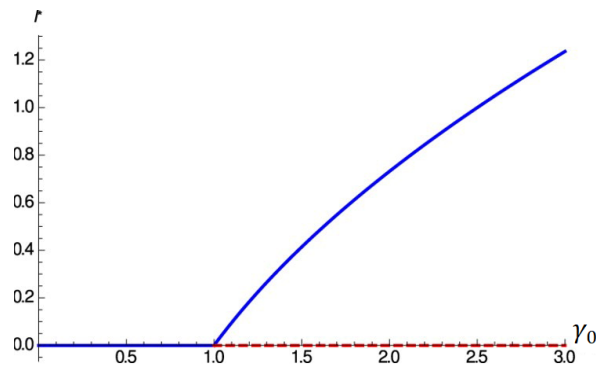
Figura 2.5: Diagrama de bifurcación de $x' = x^2 + \mu$. El punto de bifurcación está en $(\mu, x) = (0, 0)$.

A continuación se presentan otras definiciones importantes [42] de la teoría de bifurcaciones y que serán claves para en este trabajo:

Definición 2.3.2 (Bifurcación hacia adelante) *Es un tipo particular de bifurcación local donde el sistema pasa de un punto fijo, que típicamente es estable, a dos puntos fijos no negativos, uno estable y otro inestable.*

En epidemiología matemática un parámetro de bifurcación se suele tomar como el número de reproducción básico γ_0 y cuando este cruza un valor crítico (por ejemplo $\gamma_0 = 1$) se puede dar una bifurcación hacia adelante (ver Figura 2.6).

Figura 2.6: Bifurcación hacia adelante con respecto al número de reproducción γ_0 .

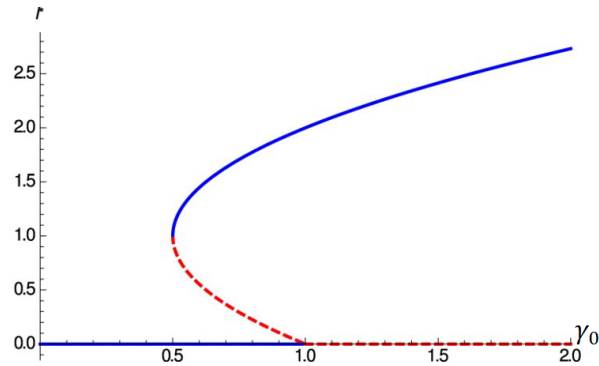


Nota. Adaptado de *Forward bifurcation with respect to the reproduction number γ_0* (p. 539), por M. Martcheva, 2017 *Methods for deriving necessary and sufficient conditions for backward bifurcation*. Todos los derechos reservados (2024) por licenciatarario.

Definición 2.3.3 (Bifurcación hacia atrás) *Es un tipo particular de bifurcación local donde el sistema pasa de dos puntos fijos no negativos, uno estable y el otro inestable, a un punto fijo (típicamente inestable).*

Cuando se cruza un parámetro de bifurcación (generalmente tomado en epidemiología como el número básico de reproducción γ_0) cruza un valor crítico (por ejemplo $\gamma_0 = 1$) se puede dar una bifurcación hacia atrás (ver Figura 2.7).

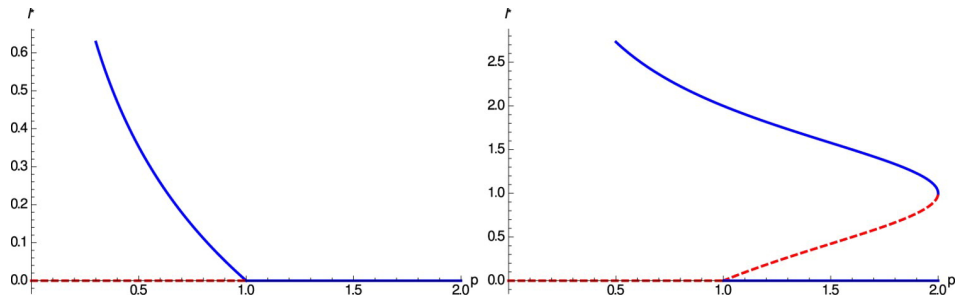
Figura 2.7: Bifurcación hacia atrás con respecto al número de reproducción γ_0 .



Nota. Adaptado de *backward bifurcation with respect to the reproduction number γ_0* (p. 539), por M. Martcheva, 2017 *Methods for deriving necessary and sufficient conditions for backward bifurcation*. Todos los derechos reservados (2024) por licenciatarario.

Una advertencia importante que acompaña ambas definiciones es que γ_0 es un parámetro compuesto y no es necesario utilizar γ_0 como parámetro de bifurcación. Se puede utilizar cualquiera de los parámetros del modelo que componen γ_0 como parámetro de bifurcación. Sin embargo, hay que tener cuidado en este caso. Los parámetros p que aumentan γ_0 , es decir, $\gamma_0(p)$ es una función creciente, producen bifurcaciones hacia adelante y hacia atrás como se ilustra en la Figura 2.6. Los parámetros p que disminuyen γ_0 , es decir, $\gamma_0(p)$ es una función decreciente, producen bifurcaciones invertidas hacia adelante y hacia atrás como se ilustra en la Figura 2.8. El valor crítico de bifurcación del parámetro p , denotado por p^* es el valor tal que $\gamma_0(p^*) = 1$. Para simplificar las cosas y evitar confusiones, en este trabajo se asumirá que p es un parámetro de modo que γ_0 aumenta a medida que aumenta p .

Figura 2.8: Bifurcación hacia adelante (izquierda) y bifurcación hacia atrás (derecha) con respecto al parámetro p que disminuye el número de reproducción γ_0 . En este caso para $p > p^*$ ($p^* = 1$ en esta figura) $\gamma_0(p) < 1$.



Nota. Adaptado de *Forward bifurcation and backward bifurcation with respect to the parameter p* (p. 539), por M. Martcheva, 2017 *Methods for deriving necessary and sufficient conditions for backward bifurcation*. Todos los derechos reservados (2024) por licenciatarario.

2.4. Estabilidad local de sistemas autónomos

Método de linealización

El método de linealización de Lyapunov, también conocido como el *método indirecto de Lyapunov*, está relacionado con la estabilidad local de un sistema no-lineal. La idea, detrás de este método, consiste en construir un sistema lineal homogéneo a coeficientes constantes que se “parezca” al sistema no lineal original en las proximidades del punto de equilibrio, con la esperanza (no siempre fundada) de que el comportamiento dinámico de ambos sistemas sea “el mismo”. [33]

Primeramente, se recordará la definición de matriz Jacobiana:

Definición 2.4.1 (Matriz Jacobiana) *Considérese la función $F : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^m$ donde:*

$$F(\mathbf{X}_1, \mathbf{X}_2, \dots, \mathbf{X}_n) = \begin{pmatrix} F_1(x_1, x_2, \dots, x_n) \\ F_2(x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \vdots \\ F_n(x_1, x_2, \dots, x_n) \end{pmatrix}$$

las derivadas parciales de $f_1(x_1, x_2, \dots, x_n), \dots, f_m(x_1, x_2, \dots, x_n)$ (si existe) pueden organizarse en una matriz de $m \times n$. La matriz Jacobiana de $F(\mathbf{X}_1, \mathbf{X}_2, \dots, \mathbf{X}_n)$ denotada por J_f se define como sigue:

$$J_f(x_1, \dots, x_n) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n} \\ \vdots & & \vdots \\ \frac{\partial f_m}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial f_m}{\partial x_n} \end{pmatrix}$$

Definición 2.4.2 (Sistema linealizado) *Considere el sistema autónomo no lineal definido por:*

$$\mathbf{x}' = \mathbf{X}(\mathbf{x}) \quad (2.2)$$

Asumiendo que \mathbf{X} es continuamente diferenciable y definido sobre el abierto $\Omega \subseteq \mathbb{R}^n$ y sea $\mathbf{x}_0 \in \mathbb{R}^n$ un punto crítico del sistema (1.4). Entonces el sistema definido por:

$$\mathbf{x}' = J\mathbf{X}(\mathbf{x}_0) \cdot \mathbf{x} \quad (2.3)$$

donde $J\mathbf{X}(\mathbf{x}_0)$ es la matriz Jacobiana de \mathbf{X} en el punto \mathbf{x}_0 , se dirá que es el sistema linealizado de (1.1). [31]

Ejemplo 2.4.3 *Considérese el sistema:*

$$\begin{cases} x_1' = x_1^2 + 2x_1 + x_2^2 \\ x_2' = -2x_1^3 + 2x_2 \end{cases} \quad (2.4)$$

Es evidente que $(0, 0)$ es un punto crítico del sistema. La matriz Jacobiana en $(0, 0)$ es:

$$J\mathbf{X}(0, 0) = \begin{pmatrix} 2 & 0 \\ 0 & 2 \end{pmatrix}$$

y el sistema linealizado será:

$$\begin{cases} x'_1 &= 2x_1, \\ x'_2 &= 2x_2 \end{cases} \quad (2.5)$$

Es de esperar que localmente (cerca del punto crítico x_0), el comportamiento asintótico de los sistemas (2.4) y (2.5) sea parecido. Este parecido se precisará con el Teorema de Hartman-Grobman, para cuya comprensión se necesitará algunas definiciones previas.[31]

Definición 2.4.4 (Conjugación topológica) Sean $\varphi_1 : D_1 \rightarrow \mathbb{R}^n$ y $\varphi_2 : D_2 \rightarrow \mathbb{R}^n$ dos flujos generados por los campos $X_1 : \Delta_1 \rightarrow \mathbb{R}^n$ y $X_2 : \Delta_2 \rightarrow \mathbb{R}^n$ respectivamente. Se dice que X_1 es topológicamente conjugado a X_2 si existe un homeomorfismo $h : \Delta_1 \rightarrow \Delta_2$ tal que

$$h(\varphi_1(t, x)) = \varphi_2(t, h(x)); \quad \forall (t, x) \in D_1.$$

Si existen abiertos U y V de manera que son topológicamente conjugados los sistemas restringidos a estos abiertos, entonces los campos X_1 y X_2 se dirán **localmente topológicamente conjugados**.

Para entenderse mejor, una conjugación topológica lleva órbitas de un sistema en órbitas del otro sistema, preservando la orientación temporal.

Ejemplo 2.4.5 En el ejemplo 1.4.9 se consideró la función $X_2(x, y) = (x, -y + x^3)$ cuyo flujo viene dado por:

$$\varphi_2(t; x, y) = \left(xe^t, \left(y - \frac{x^3}{4} \right) e^{-t} + \frac{x^3}{4} e^{3t} \right)$$

Ahora bien, se puede verificar que si $h(x, y) = \left(x, y + \frac{x^3}{4} \right)$ y $X_1(x, y) = (x, -y)$ entonces estas funciones hacen una conjugación topológica (de hecho de clase C^∞) entre X_1 y X_2 . A continuación, se encontrará el flujo de $X_1(x, y) = (x, -y)$, esto es:

$$\begin{cases} x'(t) &= x \rightarrow x(t) = x_0 e^t \\ y'(t) &= -y \rightarrow y(t) = y_0 e^{-t} \end{cases} \implies \varphi_1(t, x, y) = (xe^t, ye^{-t})$$

luego, según la definición 2.4.4, se tendría que verificar que:

$$h(\varphi_1(t, x)) = \varphi_2(t, h(x))$$

con:

$$h : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}^2$$

$$h \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} \mapsto \begin{pmatrix} x \\ y + \frac{x^3}{4} \end{pmatrix}$$

Ahora:

$$\varphi_2(t, h(y)) = \varphi_2(t, h(x, y)) = h(\varphi_1(t, x, y)) = h(\varphi_1(t, y))$$

Luego:

$$\begin{aligned}\varphi_2(t, h(y)) &= \varphi_2(t, h(x, y)) \\ &= \varphi_2\left(t, x, y + \frac{x^3}{4}\right)\end{aligned}$$

Pero $\varphi_2(t, x, y) = \left(xe^t, \left(y - \frac{x^3}{4}\right)e^{-t} + \frac{x^3}{4}e^{3t}\right)$, así:

$$\begin{aligned}\varphi_2(t, h(y)) &= \varphi_2(t, h(x, y)) \\ &= \varphi_2\left(t, x, y + \frac{x^3}{4}\right) \\ &= \left(xe^t, \left(y + \frac{x^3}{4} - \frac{x^3}{4}\right)e^{-t} + \frac{x^3}{4}e^{3t}\right) \\ &= \left(xe^t, ye^{-t} + \frac{x^3}{4}e^{3t}\right)\end{aligned}$$

$$\therefore \varphi_2(t, h(y)) = \left(xe^t, ye^{-t} + \frac{x^3}{4}e^{3t}\right)$$

Y por otro lado, $\varphi_1(t; x, y) = (xe^t, ye^{-t})$, luego:

$$\begin{aligned}h(\varphi_1(t, y)) &= h(\varphi_1(t; x, y)) \\ &= h(xe^t, ye^{-t}) \\ &= \left(xe^t, ye^{-t} + \frac{x^3}{4}e^{3t}\right)\end{aligned}$$

$$h(\varphi_1(t, y)) = \left(xe^t, ye^{-t} + \frac{x^3}{4}e^{3t}\right)$$

Con el hecho de que:

$$h(\varphi_1(t, x)) = \varphi_2(t, h(x))$$

se demuestra de que h es una conjugación topológica entre X_1 y X_2 .

Definición 2.4.6 (Punto crítico hiperbólico) Un punto crítico p de un campo vectorial \mathbf{X} de clase C^k , $k \geq 1$, se llama hiperbólico si todos los autovalores de $J\mathbf{X}(p)$ tienen parte real diferente de cero, en caso contrario, p se dirá no hiperbólico.

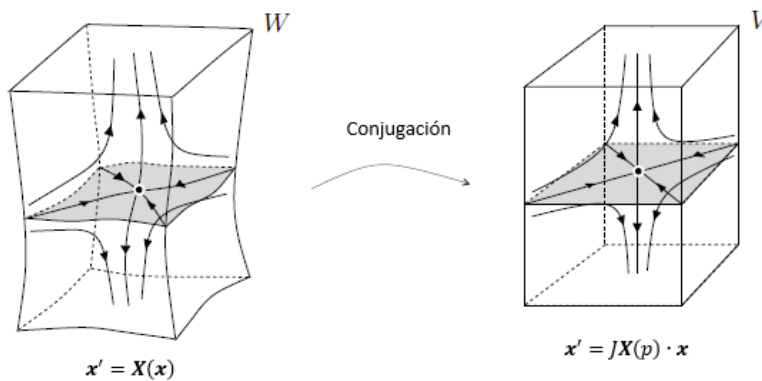
En el ejemplo 2.4.3, el valor propio de la matriz Jacobiana es 2 con multiplicidad 2, por lo que $(0,0)$ es un punto crítico hiperbólico.

A continuación se enuncia el teorema de Hartman - Grobman el cual establece que, a través de una conjugación topológica, un sistema no lineal puede ser estudiado a través de un sistema linealizado.

Teorema 2.4.7 (Teorema de Hartman-Grobman) Sean $X : \Delta \rightarrow \mathbb{R}^n$ un campo vectorial de clase C^1 y p un punto crítico hiperbólico. Entonces existen entornos W de p en Δ y V de 0 en \mathbb{R}^n tales que $X|_W$ es topológicamente conjugado a $JX(p)|_V$

Una demostración de este teorema puede ser encontrada en [31] .

Figura 2.9: Interpretación geométrica del teorema de Hartman - Grobman.



Nota. Adaptado de Teorema de Hartman-Grobman (p. 107) por J. Sotomayor, 2009, *Equações Diferenciais Ordinárias*. Todos los derechos reservados (2024) por licenciatario.

Es decir, que existe una conjugación topológica que transforma las trayectorias del sistema no lineal en las del sistema linealizado, preservando la parametrización, o sea el sentido en el que se recorren (ver figura 2.9).

En virtud del teorema anterior y a lo mostrado en el ejemplo 2.4.3, se sabe que los sistemas:

$$\begin{cases} x'_1 &= x_1^2 + 2x_1 + x_2^2 \\ x'_2 &= -2x_1^3 + 2x_2 \end{cases}$$

y

$$\begin{cases} x'_1 &= 2x_1, \\ x'_2 &= 2x_2 \end{cases}$$

son localmente topológicamente conjugados en un entorno del punto $(0,0)$.

Como consecuencia del teorema de Hartman-Grobman, se verifica el siguiente teorema:

Teorema 2.4.8 Sea $X \in C^1$. Si x_0 es un punto de equilibrio del sistema definido en (1.4) y, además, $JX(x_0)$ es una matriz $n \times n$ hiperbólica, entonces:

1. Si todos sus autovalores tienen parte real negativa, entonces x_0 es asintóticamente estable.
2. Si alguno de sus autovalores tiene parte real positiva, entonces x_0 es inestable.

La prueba de este teorema se puede encontrar [40].

Ejemplo 2.4.9 Considérese el siguiente sistema:

$$\begin{cases} x' &= -x \\ y' &= 1 - x^2 - y^2 \end{cases}$$

El sistema tiene dos puntos críticos, $(0, 1)$ y $(0, -1)$. Además, como:

$$JX(x, y) = \begin{pmatrix} -1 & 0 \\ -2x & -2y \end{pmatrix}$$

se encuentra en particular que:

$$JX(0, 1) = \begin{pmatrix} -1 & 0 \\ 0 & -2 \end{pmatrix}$$

y

$$JX(0, -1) = \begin{pmatrix} -1 & 0 \\ 0 & -2 \end{pmatrix}$$

y como estas últimas matrices tienen autovalores respectivamente $-1, -2$ y $-1, 2$ se concluye que $(0, 1)$ es un punto asintóticamente estable y que $(0, -1)$ es un punto inestable.

El teorema anterior está enunciado para una dimensión arbitraria n , pero resulta más sencillo comprender si se limita al caso plano, donde, los autovalores de la matriz de coeficientes quedan determinados a partir de su traza y su determinante. Además, ¿cómo se comportan las trayectorias del sistema no lineal que parten de puntos cercanos al punto de equilibrio? Esto lo establece el siguiente teorema de caracterización [41]:

Teorema 2.4.10 (Teorema de Poincaré - Lyapunov) Si los autovalores de la matriz Jacobiana evaluada en el punto fijo son distintos de cero o no son número imaginarios puros, entonces las trayectorias del sistema alrededor del punto de equilibrio se comporta de la misma manera que las trayectorias del sistema lineal asociado.

1. Si los autovalores son negativos o complejos con parte real negativa, entonces el punto fijo es un **atractor** (es decir, todas las soluciones se acercan al punto de equilibrio). Note que si los autovalores son complejos, entonces las soluciones tendrán forma de espiral alrededor del punto de equilibrio.

2. Si los autovalores son positivos o complejos con parte real positiva, entonces el punto fijo es una **fente** (esto significa que las soluciones en las trayectorias se alejan de el punto de equilibrio). Note que si los autovalores son complejos, entonces las soluciones tendrán forma de espiral al rededor del punto fijo.
3. Si los autovalores son números reales con signos diferentes (uno positivo y el otro negativo), entonces el punto de equilibrio es un punto de **silla**, en efecto, habrán dos soluciones que se aproximen al punto de equilibrio cuando $t \rightarrow \infty$ y dos soluciones má que se aproximan al punto de equilibrio cuando $t \rightarrow -\infty$ para el sistema lineal estas soluciones son lineales, para sistemas no lineales, no lo son el general. Estas cuatro soluciones son llamadas separatriz.

Si $p = \text{traza}[J(x^*, y^*)]$ y $q = \det(J(x^*, y^*))$, entonces las trayectorias cerca de los puntos fijos hiperbólicos son clasificadas como siguen:

Repulsores (fuente)	Inestable	$p > 0, q > 0, \text{Re}(\lambda_1) > 0, \text{Re}(\lambda_2) > 0$
Atractores	Estable	$p < 0, q > 0, \text{Re}(\lambda_1) < 0, \text{Re}(\lambda_2) < 0$
Punto de silla	Inestable	$q < 0, \text{Re}(\lambda_1) < 0, \text{Re}(\lambda_2) > 0$

La matriz Jacobiana evaluada en los puntos de equilibrio es simplemente la matriz de coeficientes. Sea entonces:

$$J = \begin{pmatrix} a & b \\ c & d \end{pmatrix}$$

Aquí se usará $J = D_f(x^*)$.

La ecuación de autovalores está dada por:

$$\lambda^2 - (a + d)\lambda + (ad - bc) = 0$$

donde $a + d = \text{tr}(J)$ es la traza de la matriz Jacobiana y el el determinante de la misma definida por $\det(J) = ad - bc$.

Por tanto, se puede escribir la ecuación de autovalores como:

$$\lambda^2 - \text{tr}(J)\lambda + \det(J) = 0$$

la solución de esta ecuación es encontrada usando la fórmula cuadrática:

$$\lambda = \frac{1}{2}[\text{tr}(J) \pm \sqrt{\text{tr}^2(J) - 4\det(J)}]$$

ya que la naturaleza de los autovalores dependen de la traza y el determinante de la matriz Jacobiana en el punto de equilibrio, se pueden relacionar los tipos de equilibrio a los puntos en el plano $\det - \text{tr}$.

La parábola $\text{tr}^2(J) = 4\det(J)$ divide al plano $\det - \text{tr}$ y se pueden analizar los siguientes casos:

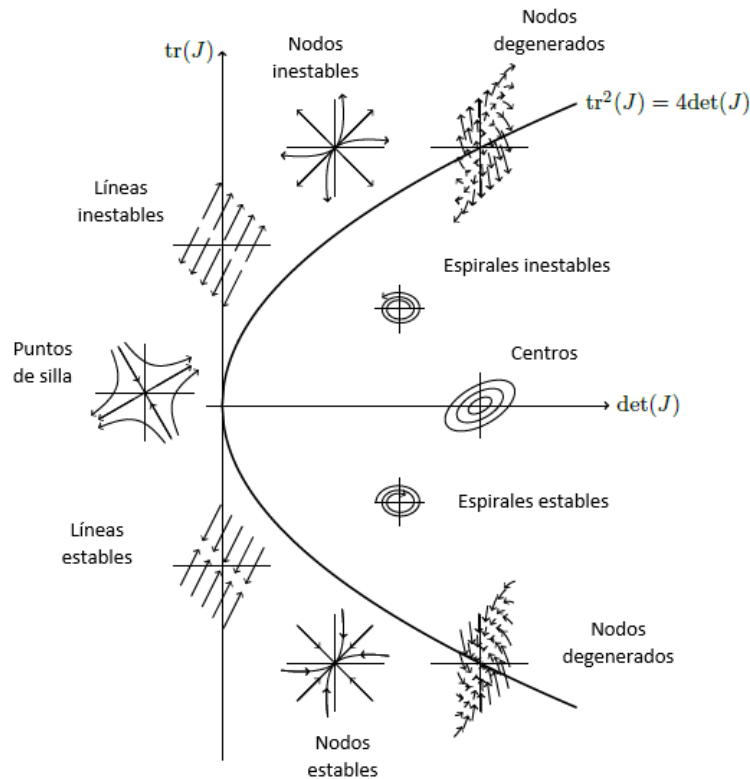
- En el caso que el $\det(J) < 0$ se tiene que el discriminante:

$$\Delta \equiv \text{tr}^2(J) - 4\det(J)$$

es positivo. Así, se obtienen dos autovalores reales, distintos y con signos opuestos. Estos son llamados *puntos de silla*.

- En el caso que el $\det(J) > 0$ se tiene o bien $\Delta > 0$ o $\Delta < 0$. El discriminante es negativo para puntos dentro de la curva parabólica. En esta región se encontrarán *centros* y *espirales*, correspondientes a eigenvalores complejos. Cuando $\text{tr}(J) > 0$ habrán *espirales inestables* y habrán *espirales estables* cuando $\text{tr}(J) < 0$. Finalmente para el caso que $\text{tr}(J) = 0$, los autovalores son imaginarios puros, entonces los puntos son *centros*.

Figura 2.10: Diagrama que indica el comportamiento de los puntos de equilibrio en el plano $\det - \text{tr}$. La curva parabólica $\text{tr}^2(J) = 4\det(J)$ indica dónde desaparece el discriminante.



Nota. Adaptado de *Diagram indicating the behavior of equilibrium points in the $\det - \text{tr}$ plane* (p. 274) por M. Massoud, 2015, *Differential Equations*. Todos los derechos reservados (2024) por licenciatario.

2.5. Comportamiento asintótico de las soluciones

En el estudio cualitativo de los sistemas dinámicos autónomos que están definidas para todo $t \in \mathbb{R}^+$ (o para todo $t \in \mathbb{R}^-$), es de gran interés observar el comportamiento asintótico que presentan las soluciones para valores de t cercanos a $+\infty$ (a $-\infty$, respectivamente) puesto que el sistema podría ofrecer la posibilidad de predecir qué ocurrirá cuando pase un tiempo determinado. Para ello se deberá tomar en cuenta las siguientes definiciones y teoremas:

Definición 2.5.1 Sea Δ un subconjunto abierto de un espacio euclidiano \mathbb{R}^n y $X : \Delta \rightarrow \mathbb{R}^n$ un campo vectorial de clase C^k , $k \geq 1$. Además, sea $\phi(t) = \phi(t; t_0, x_0)$ un flujo en X pasando por el punto x_0 .

- Se llama **conjunto ω -límite** (omega-límite) de x_0 al conjunto de puntos dado por:

$$\omega(x_0) = \{z \in \Delta; \exists \{t_n\} \text{ con } t_n \rightarrow +\infty \text{ que cumple } \phi(t_n; t_0, x_0) \rightarrow z, \text{ cuando } n \rightarrow \infty\}$$

- Análogamente, se llama **conjunto α -límite** (alfa-límite) de x_0 al conjunto de puntos dado por:

$$\alpha(x_0) = \{z \in \Delta; \exists \{t_n\} \text{ con } t_n \rightarrow -\infty \text{ que cumple } \phi(t_n; t_0, x_0) \rightarrow z, \text{ cuando } n \rightarrow \infty\}$$

Algunas de las propiedades de los conjuntos α -límite y ω -límite se pueden ver en el siguiente teorema:

Teorema 2.5.2 Sea $X : \Delta \rightarrow \mathbb{R}^n$ un campo vectorial de clase C^k , $k \geq 1$ definido en un abierto $\Delta \subset \mathbb{R}^n$ y $\gamma^+(x_0) = \{\phi(t; t_0, x_0); t \geq 0\}$ (respectivamente $\gamma^-(x_0) = \{\phi(t; t_0, x_0); t \leq 0\}$) una semiórbita positiva (respectivamente una semiórbita negativa), de un campo vectorial X por el punto x_0 . Si $\gamma^+(x_0)$ (respectivamente $\gamma^-(x_0)$) está contenida en un subconjunto compacto $K \subset \Delta$, entonces:

- a) $\omega(x_0) \neq \emptyset$, (respectivamente $\alpha(x_0)$);
- b) $\omega(x_0)$ es compacto, (respectivamente $\alpha(x_0)$);
- c) $\omega(x_0)$ es invariante (respectivamente $\alpha(x_0)$), es decir, es unión de órbitas (la órbita de cualquier solución que comience a ser descrita a partir de un punto del conjunto ω -límite, permanece siempre dentro de dicho conjunto);
- d) $\omega(x_0)$ es conexo, (respectivamente $\alpha(x_0)$).

El resultado principal sobre conjuntos ω -límites en \mathbb{R}^2 es el siguiente:

Teorema 2.5.3 (Poincaré-Bendixson) *Sea $X : \Delta \rightarrow \mathbb{R}^n$ un campo vectorial de clase C^k , $k \geq 1$ definido en un abierto $\Delta \subset \mathbb{R}^2$ y $\omega(x_0)$ un conjunto ω -límite no vacío en \mathbb{R}^2 . Si $\omega(x_0)$ es un subconjunto acotado de \mathbb{R}^2 y no contiene puntos de equilibrio, entonces $\omega(x_0)$ es una órbita periódica.*

Ver demostración en [31].

En las aplicaciones es conveniente usar el corolario del teorema de Poincaré-Bendixson:

Corolario 2.5.4 *Sea K un subconjunto positivamente invariante de (1.4) en \mathbb{R}^2 , donde X es un campo vectorial de clase C^1 . Si K es un conjunto cerrado y acotado, entonces K contiene o una órbita periódica o un punto de equilibrio.*

A veces, es útil conocer si el sistema considerado tiene o no órbitas periódicas. Un criterio para excluir órbitas periódicas (para sistemas bidimensionales) es el clásico criterio de Dulac, el cual se basa en el teorema de Green, y se reduce en hallar las funciones de Dulac:

Teorema 2.5.5 (Criterio de Dulac) *Dado el sistema (1.4) en \mathbb{R}^2 . Si existe una función $B : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$ (función de Dulac) tal que $\nabla \cdot (BX) > 0$ (ó < 0) en un conjunto abierto simplemente conexo $S \subset \mathbb{R}^2$, entonces no existen órbitas periódicas en S .*

2.6. Estabilidad a través de los polinomios de Hurwitz

La estabilidad en un punto crítico de un sistema lineal de ecuaciones diferenciales como el definido en (2.3), donde $JX(x_0)$ es la matriz Jacobiana de X en el punto x_0 , se determina estudiando los valores propios de la matriz $JX(x_0)$, lo que es equivalente a estudiar las raíces del polinomio característico de $JX(x_0)$. Si dicha matriz tiene la propiedad de que sus valores propios tienen parte real negativa se dice que es una matriz Hurwitz. De esta manera, y según el teorema 2.4.11, se tiene que si las raíces del polinomio característico tienen parte real negativa, entonces el sistema $x' = JX(x_0) \cdot x$ resulta estable.

Ahora bien, el problema de determinar la estabilidad en un sistema a partir del estudio de las raíces del polinomio característico de $JX(x_0)$:

$$p(\lambda) = a_0\lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + \dots + a_{n-1}\lambda + a_n$$

con $a_0 \neq 0$.

asociado al sistema lineal, se traduce en la tarea de encontrar condiciones necesarias y suficientes para las cuales todas las raíces de una ecuación algebraica se localicen en la mitad izquierda del plano.

Este problema fue formulado por primera vez en 1868 por Maxwell, quién obtuvo una solución para $n = 3$. En 1877, Routh dio una solución más general a este problema. Su solución fue un algoritmo, en el cual fueron formuladas condiciones explícitas para $n = 4$ y $n = 5$. La solución propiamente analítica fue obtenida por Hurwitz en 1895. El algoritmo de Routh y el criterio de Hurwitz son equivalentes, aunque son diferentes en la forma. Las condiciones establecidas por Routh y por Hurwitz son conocidas como el Criterio de Routh-Hurwitz. [37]

Se comenzará definiendo los polinomios de Hurwitz:

Definición 2.6.1 *Un polinomio con coeficientes reales es Hurwitz si todas sus raíces tienen parte real negativa, es decir, están en el semiplano izquierdo del plano complejo:*

$$C = \{a + ib : a < 0\}$$

Ejemplo 2.6.2 *Considérese los siguientes polinomios:*

1. El polinomio $p(t) = t^2 + 3t + 2$ es Hurwitz pues $p(t) = (t + 2)(t + 1)$, $t = -2$ y $t = -1$ son sus raíces.
2. El polinomio $s(t) = t^3 + t^2 + t + 1$ no es Hurwitz ya que $s(t) = t^2(t + 1) + t + 1 = (t^2 + 1)(t + 1)$, sus raíces son $t = i$, $t = -i$ y $t = -1$.

El siguiente resultado permite tener condiciones necesarias y suficientes para que un polinomio de grado 3 sea Hurwitz.

Teorema 2.6.3 *El polinomio $p(t) = t^3 + a_1t^2 + a_2t + a_3$ es Hurwitz, si y sólo si, a_1, a_2 y $a_3 > 0$ y $(a_1a_2 - a_3) > 0$*

La demostración de este teorema se puede encontrar en [37].

Ejemplo 2.6.4 *Sea $p(t) = t^3 + 3t^2 + 3t + 1$ entonces $a_1a_2 - a_3 = 8 > 0$. Por lo tanto, $p(t)$ es Hurwitz.*

Por tanto, si se combinan los resultados del teorema 2.4.11 y el teorema 2.6.3 se establece la siguiente propiedad de estabilidad:

Teorema 2.6.5 *Si se tiene que el polinomio característico de la matriz jacobiana $J\mathbf{X}(\mathbf{x}_0)$ definida en (2.3) es de la forma:*

$$p(\lambda) = \lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3$$

entonces el sistema lineal $x' = J\mathbf{X}(\mathbf{x}_0) \cdot \mathbf{x}$ será asintóticamente estable en el punto de equilibrio \mathbf{x}_0 si y solamente si el polinomio $p(\lambda)$ es Hurwitz.

Observación 2.6.5.1 *Aunque este último teorema se puede generalizar con ayuda del criterio de Routh-Hurwitz, para fines prácticos de este trabajo se hará énfasis que el polinomio característico de la matriz jacobiana definida en (2.3) sea de grado 3.*

Capítulo 3

Análisis cualitativo del modelo de César Fasconi

Sea $N(t)$, $G(t)$ y $A(t)$ el tamaño, densidad de población o concentración de tres tipos de células existentes en un tejido que interactúan entre sí.

En general, el sistema que describe la dinámica de crecimiento de estas células corresponderá a uno del tipo:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = f(N, G, A) \\ \frac{dG}{dt} = g(N, G, A) \\ \frac{dA}{dt} = h(N, G, A) \end{cases}$$

donde f , g y h describen el crecimiento de cada tipo de célula en el tejido y no depende de forma explícita del tiempo sino del tamaño de la población celular en un instante determinado.

Considérese un tejido cualquiera de un ser vivo en el cual hay presencia de dos poblaciones celulares que interactúan entre sí, unas normales y otras premalignas. De esta forma $N(t)$ representa el número de células normales en el instante t , mientras que $G(t)$ representará el número de células premalignas en ese mismo instante.

A medida que el tiempo transcurre, las células premalignas se desarrollan cada vez más hasta que surge una nueva población denominadas cancerígenas. De esta forma se denotará como $A(t)$ el número de células cancerígenas en un instante t .

3.1. Hipótesis del modelo

- Considérese un ciclo de crecimiento y mortalidad de células normales (en este caso se asumirá que el crecimiento de dichas células ocurre de manera constante y no una dependiente de la densidad) se puede suponer que $\gamma_N > 0$ representa la tasa de reproducción constante total de dichas células y $\mu_N > 0$ representará su tasa de mortalidad natural. Entonces, las células normales tienen una tasa de crecimiento definido por la siguiente ecuación:

$$N'(t) = \gamma_N - \mu_N N$$

- Cuando las células normales interactúan con las células cancerígenas, esta interacción (NA) afecta proporcionalmente a la tasa de crecimiento de las células normales (con $\beta_1 > 0$ la constante de dicha proporcionalidad) provocando una disminución de las mismas.

$$N'(t) = \gamma_N - \mu_N N - \beta_1 NA$$

- Las células premalignas evolucionan de manera directamente proporcional con una tasa de crecimiento per cápita $\gamma_G > 0$.

$$G' = \gamma_G G$$

- Cuando las células normales interactúan con las células premalignas, esta interacción (NG) afecta proporcionalmente la tasa de crecimiento de las premalignas (con $\beta_2 > 0$ la constante de dicha proporcionalidad) provocando una disminución de las mismas.

$$G' = \gamma_G G - \beta_2 NG$$

- Si la tasa de muerte natural de las células premalignas ($\mu_G \geq 0$) se le agrega la tasa de muerte por apoptosis ($\epsilon_G > 0$) de las mismas, esta suma afectará proporcionalmente a la cantidad de células premalignas existentes.

$$G' = \gamma_G G - \beta_2 NG - (\mu_G + \epsilon_G)G$$

- La transición de algunas células premalignas a cancerígenas viene dada por $\frac{\delta G^2}{\xi + G}$ con una tasa de mutación per cápita no lineal dada $\frac{\delta G}{\xi + G}$, esta proporcionalidad per cápita es pequeña cuando hay pocas células, aumenta a medida que aumenta el número de células y se satura al nivel δ cuando el número de éstas células supera el umbral descrito por ξ .

$$G' = \gamma_G G - \beta_2 NG - (\mu_G + \epsilon_G)G - \frac{\delta G^2}{\xi + G}$$

- El crecimiento de las células cancerígenas en ausencia de las células normales parte de una tasa de reproducción proporcional ($\gamma_A > 0$) y se reduce cada vez más conforme el tamaño poblacional se acerca a un máximo impuesto por los recursos limitados del

entorno, conocido como capacidad de carga ($K_A > 0$), es decir, las células cancerígenas en cierto instante presenta un crecimiento logístico.

$$A' = \gamma_A A \left(1 - \frac{A}{K_A}\right)$$

- Cuando las células normales interactúan con las células cancerígenas (NA), esta interacción afecta proporcionalmente la tasa de crecimiento de las cancerígenas (con $\beta_3 > 0$ la constante de dicha proporcionalidad) provoca una disminución de las mismas.

$$A' = \gamma_A A \left(1 - \frac{A}{K_A}\right) - \beta_3 NA$$

- Si a la tasa de muerte natural de las células cancerígenas ($\mu_A > 0$) se le agrega la tasa de muerte por apoptosis de las mismas ($\epsilon_A > 0$), esta suma afectará proporcionalmente a la cantidad de células cancerígenas existentes.

$$A' = \gamma_A A \left(1 - \frac{A}{K_A}\right) - \beta_3 NA - (\mu_A + \epsilon_A)A$$

- Finalmente, la transición de células premalignas a cancerígenas dado por $\frac{\delta G^2}{\xi + G}$, aumentará la población de las cancerígenas en un instante t .

$$A' = \gamma_A A \left(1 - \frac{A}{K_A}\right) - \beta_3 NA - (\mu_A + \epsilon_A)A + \frac{\delta G^2}{\xi + G}$$

Con base a las hipótesis anteriores, el modelo matemático resulta como el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = \gamma_N - \mu_N N - \beta_1 NA \\ \frac{dG}{dt} = \gamma_G G - \beta_2 NG - (\mu_G + \epsilon_G)G - \frac{\delta G^2}{\xi + G} \\ \frac{dA}{dt} = \gamma_A A \left(1 - \frac{A}{K_A}\right) - \beta_3 NA - (\mu_A + \epsilon_A)A + \frac{\delta G^2}{\xi + G} \end{cases} \quad (3.1)$$

Con condiciones iniciales:

$$(N(0), G(0), A(0)) = (N_0 - G_0, G_0, 0)$$

Observación 3.1.1 Las condiciones iniciales indican que en el instante $t = 0$ las cantidades de células normales en ausencia de las premalignas es $N_0 - G_0$, y no existen células cancerígenas.

Por tanto, se buscan funciones $(N(t), G(t), A(t))$ que sean solución del sistema de ecuaciones diferenciales definidas en (3.2) (obviamente esta solución dependerá de la cantidad inicial presente de células normales y premalignas). En consecuencia, interesa observar el ritmo de crecimiento de las células N (o células normales) y de las células G (o células premalignas) a lo largo del tiempo y de cómo las interacciones entre estas poblaciones celulares pueden dar origen a células A (o células cancerígenas) las cuales interesaría observar a su vez cómo evolucionarían a medida que transcurre el tiempo.

3.2. Existencia y unicidad de las soluciones

Para aplicar el Teorema de Picard-Lindelöf (o Teorema de Cauchy-Lipschitz) y así demostrar la existencia y unicidad de las soluciones del sistema anteriormente descrito, se necesita verificar que las funciones que definen al mismo son continuas y cumplen la condición de Lipschitz. Además, al demostrar que estas funciones son de clase C^1 , se garantiza automáticamente que son localmente Lipschitz en cualquier región de \mathbb{R}^3 (esto gracias al teorema de diferenciabilidad).

El sistema de ecuaciones diferenciales es:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = \gamma_N - \mu_N N - \beta_1 NA \\ \frac{dG}{dt} = \gamma_G G - \beta_2 NG - (\mu_G + \epsilon_G)G - \frac{\delta G^2}{\xi + G} \\ \frac{dA}{dt} = \gamma_A A \left(1 - \frac{A}{K_A}\right) - \beta_3 NA - (\mu_A + \epsilon_A)A + \frac{\delta G^2}{\xi + G} \end{cases}$$

Denótese estas funciones como $F_1(N, G, A)$, $F_2(N, G, A)$ y $F_3(N, G, A)$.

El Teorema de Picard-Lindelöf establece que si $F(N, G, A) = (F_1, F_2, F_3)$ es continua y satisface una condición de Lipschitz local en una región del espacio \mathbb{R}^3 , entonces existe una única solución para el sistema de ecuaciones diferenciales con las condiciones iniciales dadas.

Primero se verificará que cada función F_i es continua y de clase C^1 .

Para $\frac{dN}{dt}$:

$$F_1(N, G, A) = \gamma_N - \mu_N N - \beta_1 NA$$

Las derivadas parciales de F_1 son:

$$\frac{\partial F_1}{\partial N} = -\mu_N - \beta_1 A, \quad \frac{\partial F_1}{\partial G} = 0, \quad \frac{\partial F_1}{\partial A} = -\beta_1 N$$

Estas derivadas son continuas, por lo que F_1 es de clase C^1 .

Para $\frac{dG}{dt}$:

$$F_2(N, G, A) = \gamma_G G - \beta_2 NG - (\mu_G + \epsilon_G)G - \frac{\delta G^2}{\xi + G}$$

Las derivadas parciales de F_2 son:

$$\frac{\partial F_2}{\partial N} = -\beta_2 G, \quad \frac{\partial F_2}{\partial G} = \gamma_G - \beta_2 N - (\mu_G + \epsilon_G) - \frac{\delta(2G\xi + G^2)}{(\xi + G)^2}, \quad \frac{\partial F_2}{\partial A} = 0$$

Estas derivadas son continuas siempre que $\xi + G > 0$, por lo que F_2 es de clase C^1 en cualquier región donde $G \geq 0$.

Para $\frac{dA}{dt}$:

$$F_3(N, G, A) = \gamma_A A \left(1 - \frac{A}{K_A}\right) - \beta_3 NA - (\mu_A + \epsilon_A)A + \frac{\delta G^2}{\xi + G}$$

Las derivadas parciales de F_3 son:

$$\frac{\partial F_3}{\partial N} = -\beta_3 A, \quad \frac{\partial F_3}{\partial G} = \frac{\delta G(2\xi + G)}{(\xi + G)^2}, \quad \frac{\partial F_3}{\partial A} = \gamma_A - \frac{2\gamma_A A}{K_A} - \beta_3 N - (\mu_A + \epsilon_A)$$

Estas derivadas son continuas siempre que $\xi + G > 0$, por lo que F_3 es de clase C^1 en cualquier región donde $G \geq 0$.

Como cada función F_i es de clase C^1 en sus respectivas regiones, por el Teorema de Diferenciabilidad se sabe que F es localmente Lipschitz en cualquier región compacta de \mathbb{R}^3 . Esto se debe a que las funciones C^1 tienen derivadas parciales continuas, lo que implica que son localmente Lipschitz.

Dado que $F(N, G, A) = (F_1, F_2, F_3)$ es continuo y localmente Lipschitz en cualquier región compacta de \mathbb{R}^3 , el Teorema de Picard-Lindelöf garantiza la existencia y unicidad de soluciones para el sistema de ecuaciones diferenciales con las condiciones iniciales dadas. Además, al ser F de clase C^1 , se ha demostrado que F es localmente Lipschitz, cumpliendo así todas las condiciones necesarias para la aplicación del teorema.

3.3. Análisis de estabilidad del modelo

Los puntos de equilibrio en este sistema son en las que la variación de la densidad de la población es nula. Para calcular los puntos de equilibrio se resuelve el siguiente sistema no lineal:

$$\begin{cases} \gamma_N - \mu_N N - \beta_1 N A = 0 \\ \gamma_G G - \beta_2 N G - (\mu_G + \epsilon_G) G - \frac{\delta G^2}{\xi + G} = 0 \\ \gamma_A A \left(1 - \frac{A}{K_A}\right) - \beta_3 N A - (\mu_A + \epsilon_A) A + \frac{\delta G^2}{\xi + G} = 0 \end{cases} \quad (3.2)$$

Y se obtiene la matriz Jacobiana del modelo la cual viene dada por:

$$J(N, G, A) = \begin{pmatrix} -\mu_N - \beta_1 A & 0 & -\beta_1 N \\ -\beta_2 G & \gamma_G - \beta_2 N - (\mu_G + \epsilon_G) - \left(\frac{\delta G(2\xi + G)}{(\xi + G)^2}\right) & 0 \\ -\beta_3 A & \frac{\delta G(2\xi + G)}{(\xi + G)^2} & \gamma_A - \frac{2\gamma_A A}{K_A} - \beta_3 N - (\mu_A + \epsilon_A) \end{pmatrix}$$

3.3.1. Equilibrio trivial

Del sistema dado en (3.2) en ausencia de células premalignas y cancerígenas ($G = A = 0$), se tiene la siguiente ecuación:

$$\gamma_N - \mu_N N = 0$$

de donde:

$$N = \frac{\gamma_N}{\mu_N}$$

Por tanto, el punto de equilibrio trivial viene dado por:

$$P_0 = (N, 0, 0) = \left(\frac{\gamma_N}{\mu_N}, 0, 0\right)$$

El Jacobiano evaluado en el punto $P_0 = (N, 0, 0)$ es:

$$J\left(\frac{\gamma_N}{\mu_N}, 0, 0\right) = \begin{pmatrix} -\mu_N & 0 & -\beta_1 \left(\frac{\gamma_N}{\mu_N}\right) \\ 0 & \gamma_G - \beta_2 \left(\frac{\gamma_N}{\mu_N}\right) - (\mu_G + \epsilon_G) & 0 \\ 0 & 0 & \gamma_A - \beta_3 \left(\frac{\gamma_N}{\mu_N}\right) - (\mu_A + \epsilon_A) \end{pmatrix}$$

Calculando los autovalores de la matriz anterior, se debe resolver la ecuación:

$$\det(J(P_0) - \lambda I) = 0$$

Y como es una matriz triangular superior, el determinante se obtiene multiplicando los elementos de la diagonal, por consiguiente el determinante anterior es equivalente a resolver:

$$\left(-\mu_N - \lambda_1^{(0)}\right) \left(\gamma_G - \beta_2 \left(\frac{\gamma_N}{\mu_N}\right) - (\mu_G + \epsilon_G) - \lambda_2^{(0)}\right) \left(\gamma_A - \beta_3 \left(\frac{\gamma_N}{\mu_N}\right) - (\mu_A + \epsilon_A) - \lambda_3^{(0)}\right) = 0$$

Resulta pues que los autovalores de la matriz Jacobiana $\dot{J}(P_0)$ son:

$$\lambda_1^{(0)} = -\mu_N, \lambda_2^{(0)} = \frac{\gamma_N}{\mu_N}(\beta_2^* - \beta_2) \text{ y } \lambda_3^{(0)} = \frac{\gamma_N}{\mu_N}(\beta_3^* - \beta_3)$$

donde:

$$\beta_2^* = \frac{\mu_N}{\gamma_N} L_G, \text{ con } L_G = \gamma_G - \mu_G - \epsilon_G \quad (3.3)$$

$$\beta_3^* = \frac{\mu_N}{\gamma_N} L_A, \text{ con } L_A = \gamma_A - \mu_A - \epsilon_A \quad (3.4)$$

Los parámetro L_G y L_A pueden pensarse como la tasa de reproducción existente de las células G y A respectivamente, y ambos pueden ser asumidas positivas (en otro caso, las células G y A se extinguirían naturalmente sin la interacción con las células normales).

El punto $P_0 = \left(\frac{\gamma_N}{\mu_N}, 0, 0\right)$ es estable si y sólo si:

$$\beta_2 > \beta_2^* = \frac{L_G}{N_0} \wedge \beta_3 > \beta_3^* = \frac{L_A}{N_0}$$

con $N_0 = \frac{\gamma_N}{\mu_N}$. En caso contrario, será inestable.

El cociente $N_0 = \frac{\gamma_N}{\mu_N}$ representa el total de población de células normales en equilibrio en ausencia de células premalignas y cancerígenas. Esto significa que si las respuestas, β_2 y β_3 de la población de células normales a células mutantes A y G son altas, entonces el tejido es capaz de eliminar las pocas células mutantes que surgen. Si el sistema de reparación de tejido no es lo suficientemente bueno, y si una de las tres condiciones no se satisface, el punto P_0 será inestable, y la aparición de algunas células mutantes (pequeñas perturbaciones de P_0), romperán el tejido del estado homeostático libre de cáncer y conducirán a la progresión del cáncer con la presencia de uno o dos tipos de células mutantes. Además, valores mayores de capacidad de carga N_0 disminuyen los umbrales β_i^* , y por lo tanto, aumenta la población contra el cáncer. Por otro lado, los valores más altos de la tasa de reproducción L_G y L_A (logrados al evitar la apoptosis) y, por lo tanto, aumenta el riesgo de aparición de cáncer.

3.3.2. Equilibrios de frontera

Se analiza ahora los puntos de equilibrio correspondiente a la ausencia de células pre-malignas ($G = 0$) restringido a la región: $B = [0, N] \times \{0\} \times [0, A]$. Para ello, se resolverá $N'(t) = A'(t) = 0$ con $A \neq 0$.

Del sistema (3.2) se tiene que:

$$\begin{cases} \gamma_N - \mu_N N - \beta_1 N A & = 0 & (1) \\ \gamma_A A \left(1 - \frac{A}{K_A}\right) - \beta_3 N A - (\mu_A + \epsilon_A) A & = 0 & (2) \end{cases}$$

De (1) se obtiene que:

$$\begin{aligned} \gamma_N - N(\mu_N + \beta_1 A) &= 0 \\ \Rightarrow N &= \frac{\gamma_N}{\mu_N + \beta_1 A} \end{aligned} \quad (3.5)$$

Sustituyendo $N = \frac{\gamma_N}{\mu_N + \beta_1 A}$ en (2) y acomodando algebraicamente:

$$\begin{aligned} \gamma_A A \left(\frac{K_A - A}{K_A}\right) - \beta_3 \left(\frac{\gamma_N}{\mu_N + \beta_1 A}\right) A - (\mu_A + \epsilon_A) A &= 0 \\ \frac{\gamma_A A (\mu_N + \beta_1 A) (K_A - A)}{K_A} - \beta_3 \gamma_N A - (\mu_N + \beta_1 A) (\mu_A + \epsilon_A) A &= 0 \end{aligned}$$

Entonces:

$$\begin{aligned} \frac{\gamma_A}{K_A} (\mu_N K_A A - \mu_N A^2 + \beta_1 K_A A^2 - \beta_1 A^3) - \beta_3 \gamma_N A - \mu_N \mu_A A - \mu_N \epsilon_A A - \beta_1 \mu_A A^2 - \beta_1 \epsilon_A A^2 &= 0 \\ \gamma_A \mu_N A - \frac{\mu_N \gamma_A}{K_A} A^2 + \beta_1 \gamma_A A^2 - \frac{\beta_1 \gamma_A}{K_A} A^3 - \beta_3 \gamma_N A - \mu_N \mu_A A - \mu_N \epsilon_A A - \beta_1 \mu_A A^2 - \beta_1 \epsilon_A A^2 &= 0 \\ \gamma_A \mu_N - \frac{\mu_N \gamma_A}{K_A} A + \beta_1 \gamma_A A - \frac{\beta_1 \gamma_A}{K_A} A^2 - \beta_3 \gamma_N - \mu_N \mu_A - \mu_N \epsilon_A - \beta_1 \mu_A A - \beta_1 \epsilon_A A &= 0 \\ -\beta_1 \left(\frac{\gamma_A}{K_A}\right) A^2 - \left(\frac{\mu_N \gamma_A}{K_A} - \beta_1 \gamma_A + \beta_1 \mu_A + \beta_1 \epsilon_A\right) A + \gamma_A \mu_N - \beta_3 \gamma_N - \mu_N \mu_A - \mu_N \epsilon_A &= 0 \\ \beta_1 \left(\frac{\gamma_A}{K_A}\right) A^2 + \left(\mu_N \left(\frac{\gamma_A}{K_A}\right) - \beta_1 (\gamma_A - \mu_A - \epsilon_A)\right) A + \beta_3 \gamma_N - \mu_N (\gamma_A - \mu_A - \epsilon_A) &= 0 \end{aligned}$$

Sea $L_A = \gamma_A - \mu_A - \epsilon_A$, entonces la expresión anterior resulta:

$$\beta_1 \left(\frac{\gamma_A}{K_A}\right) A^2 + \left(\mu_N \left(\frac{\gamma_A}{K_A}\right) - \beta_1 L_A\right) A + (\beta_3 \gamma_N - \mu_N L_A) = 0$$

Y sean $a = \beta_1 \left(\frac{\gamma_A}{K_A} \right)$; $b = \mu_N \left(\frac{\gamma_A}{K_A} \right) - \beta_1 L_A$; $c = \beta_3 \gamma_N - \mu_N L_A$, se obtiene el siguiente polinomio cuadrático:

$$aA^2 + bA + C = 0$$

Por tanto, el equilibrio de frontera viene dado por:

$$\bar{P} = (\bar{N}, 0, \bar{A}) = \left(\frac{\gamma_N}{\mu_N + \beta_1 \bar{A}}, 0, \bar{A} \right)$$

donde \bar{A} es una raíz del polinomio de segundo grado:

$$q(A) = aA^2 + bA + c$$

con coeficientes:

$$a = \beta_1 \left(\frac{\gamma_A}{K_A} \right) > 0, \quad b = \mu_N \left(\frac{\gamma_A}{K_A} \right) - \beta_1 L_A \quad \text{y} \quad c = \gamma_N \beta_3 - L_A \mu_N \quad (3.6)$$

Este punto representa el establecimiento de un tumor en ausencia de células premalignas. Se denotará la raíz más pequeña de $q(A)$ por \bar{A}_1 y la más grande por \bar{A}_2 . Por lo tanto, pueden haber hasta dos puntos de equilibrio, denotados por $\bar{P}_i, i = 1, 2$.

Existencia

A continuación se determinarán las condiciones para que \bar{P}_1 y \bar{P}_2 sean positivo. Ya que $\bar{N}_i > 0$ si $\bar{A}_i > 0$, basta con obtener las condiciones para que las raíces de $q(A)$ sean positivas. Se considerarán los signos de b y c . Obsérvese primeramente que dichas letras se pueden reescribir de la siguiente manera:

$$b = L_A (\beta_1^* - \beta_1)$$

y

$$c = \gamma_N (\beta_3 - \beta_3^*)$$

donde:

$$\beta_1^* = \frac{\mu_N \gamma_A}{L_A K_A} \quad (3.7)$$

Nótese que este umbral de agresividad tumoral aumenta a medida que aumenta la mortalidad μ_N de las células normales, y disminuye a medida que la capacidad de carga efectiva de las células tumorales $L_A K_A / \gamma_A$ incrementa.

I) Supóngase que $\beta_3 > \beta_3^*$. Así, $c > 0$. Si $\beta_1 < \beta_1^*$, entonces $b > 0$. Por la regla de los signos de Descartes [43], ninguna raíz \bar{A}_i es positiva y, por tanto, ningún \bar{P}_i es positivo. Si $\beta_1 > \beta_1^*$, entonces $b < 0$. Se pueden tener dos o ninguna raíz positiva \bar{A}_i . Se debe analizar los signos del discriminante $\Delta = b^2 - 4ac$, el cual puede ser escrito en términos de los umbrales como sigue:

$$\begin{aligned}\Delta &= L_A^2 ((\beta_1^*)^2 - 2\beta_1^*\beta_1 + \beta_1^2) - 4\gamma_N \left(\frac{\beta_1\gamma_A}{K_A} \right) (\beta_3 - \beta_3^*) \\ &= L_A^2 (\beta_1^*)^2 - 2L_A^2\beta_1^*\beta_1 + L_A^2\beta_1^2 - 4\frac{\gamma_N\gamma_A}{K_A} (\beta_3 - \beta_3^*) \beta_1 \\ &= L_A^2\beta_1^2 - \left(2L_A^2\beta_1^* + 4\frac{\gamma_N\gamma_A}{K_A} (\beta_3 - \beta_3^*) \right) \beta_1 + L_A^2(\beta_1^*)^2 \\ &= L_A^2 (\beta_1^2 - (2\beta_1^* + 4\eta) \beta_1 + (\beta_1^*)^2)\end{aligned}$$

donde: $\eta = \gamma_A\gamma_N (\beta_3 - \beta_3^*) / (K_AL_A^2) > 0$. Por tanto, se debe considerar un segundo umbral $\beta_{1,\Delta}^*$ dado por el valor de $\beta_1 > \beta_1^*$ para el cual $\Delta = 0$. Resolviendo esta ecuación se obtiene:

$$\Delta = 0 \Leftrightarrow \beta_1^2 - (2\beta_1^* + 4\eta) \beta_1 + (\beta_1^*)^2 = 0$$

De donde:

$$\begin{aligned}\beta_{1,\Delta}^* &= \frac{2\beta_1^* + 4\eta \pm \sqrt{(2\beta_1^* + 4\eta)^2 - 4(\beta_1^*)^2}}{2} \\ &= \frac{2\beta_1^* + 4\eta \pm \sqrt{4(\beta_1^*)^2 + 16\beta_1^*\eta + 16\eta^2 - 4(\beta_1^*)^2}}{2} \\ &= \frac{2\beta_1^* + 4\eta \pm 4\sqrt{\eta(\beta_1^* + \eta)}}{2} \\ &= \beta_1^* + 2\eta \pm 2\sqrt{\eta(\beta_1^* + \eta)}\end{aligned}$$

De la última expresión se descarta el signo negativo, ya que de lo contrario se verificaría que $\beta_1^* < 0$, por tanto:

$$\beta_{1,\Delta}^* = \beta_1^* + 2\eta + 2\sqrt{\eta(\beta_1^* + \eta)} > \beta_1^* \quad (3.8)$$

Ahora bien, Δ se puede escribir de la siguiente manera:

$$\Delta = L_A^2 (\beta_1 - \beta_{1,\Delta}^*)$$

Si $\beta_1^* < \beta_1 < \beta_{1,\Delta}^* \Rightarrow \Delta < 0$, entonces no existirían raíces \bar{A}_i y de nuevo no habrían \bar{P}_i positivos. El mismo resultado corresponde cuando $\beta_1 < \beta_1^*$ y se puede considerar ambos como un solo caso.

II) Si $\beta_1 > \beta_{1,\Delta}^* \Rightarrow \Delta > 0$ y las dos raíces \bar{A}_i serían positivas. Los puntos de equilibrio \bar{P}_1 y \bar{P}_2 también serían positivos.

III) Supóngase ahora que $\beta_3 < \beta_3^*$, entonces $c < 0$. De nuevo, por la regla de los signos de Descartes, se concluye que $q(A)$ tiene exactamente una raíz positiva, la cual es \bar{A}_2 . El valor de b no importaría. Sólo \bar{P}_2 sería positivo en este caso.

Estos tres casos se resumen a continuación:

I) Si $\beta_3 > \beta_3^*$ y $\beta_1 < \beta_{1,\Delta}^*$, no hay un equilibrio de frontera positivo.

II) Si $\beta_3 > \beta_3^*$ y $\beta_1 > \beta_{1,\Delta}^*$, hay dos equilibrios de frontera positivos, \bar{P}_1 y \bar{P}_2 .

III) Si $\beta_3 < \beta_3^*$, \bar{P}_2 es el único equilibrio de frontera positivo.

Estabilidad local

Ahora, se analizará la estabilidad lineal de \bar{P}_i , $i = 1, 2$.

La matriz Jacobiana $j(\bar{N}, 0, \bar{A})$ está dada por

$$j(\bar{N}, 0, \bar{A}) = \begin{pmatrix} -\beta_1 \bar{A} - \mu_N & 0 & -\beta_1 \bar{N} \\ 0 & L_G - \beta_2 \bar{N} & 0 \\ -\beta_3 \bar{A} & 0 & L_A - 2 \frac{\gamma_A}{K_A} \bar{A} - \beta_3 \bar{N} \end{pmatrix} \quad (3.9)$$

El polinomio característico $P(\lambda)$ de $j(\bar{N}, 0, \bar{A})$ tiene como factores:

$$P(\lambda) = (L_G - \beta_2 \bar{N} - \lambda) P_2(\lambda)$$

donde $P_2(\lambda)$ es el polinomio característico de la submatriz $j(\bar{P})$,

$$j(\bar{P}) = \begin{pmatrix} -\beta_1 \bar{A} - \mu_N & -\beta_1 \bar{N} \\ -\beta_3 \bar{A} & L_A - 2 \frac{\gamma_A}{K_A} \bar{A} - \beta_3 \bar{N} \end{pmatrix}$$

Ahora bien, obsérvese que la componente $j(\bar{P})_{2,2}$ se puede cambiar como sigue:

Se sabe que \bar{A} es una raíz del polinomio $q(A) = aA^2 + bA + c$ con coeficientes definidos en (3.6), entonces se cumple que:

$$\begin{aligned}
 -c &= a\bar{A}^2 + b\bar{A} \\
 -(\gamma_N\beta_3 - L_A\mu_N) &= \beta_1\frac{\gamma_A}{K_A}\bar{A}^2 + \left(\mu_N\frac{\gamma_A}{K_A} - \beta_1L_A\right)\bar{A} \\
 \mu_NL_A - \gamma_N\beta_3 &= \beta_1\frac{\gamma_A}{K_A}\bar{A}^2 + \left(\mu_N\frac{\gamma_A}{K_A} - \beta_1L_A\right)\bar{A} \\
 \mu_NL_A + \beta_1\bar{A}L_A &= \mu_N\frac{\gamma_A}{K_A}\bar{A} + \beta_1\frac{\gamma_A}{K_A}\bar{A}^2 + \gamma_N\beta_3 \\
 (\mu_N + \beta_1\bar{A})L_A &= (\mu_N + \beta_1\bar{A})\left(\frac{\gamma_A}{K_A}\bar{A}\right) + \gamma_N\beta_3 \\
 L_A &= \frac{\gamma_A}{K_A}\bar{A} + \beta_3\left(\frac{\gamma_N}{\mu_N + \beta_1\bar{A}}\right); N = \frac{\gamma_N}{\mu_N + \beta_1\bar{A}} \\
 L_A &= \frac{\gamma_A}{K_A}\bar{A} + \beta_3\bar{N}
 \end{aligned}$$

De donde se obtiene que:

$$L_A - \frac{\gamma_A}{K_A}\bar{A} - \beta_3\bar{N} = 0 \quad (3.10)$$

Entonces, la submatriz $j(\bar{P})$ se puede escribir como:

$$j(\bar{P}) = \begin{pmatrix} -\beta_1\bar{A} - \mu_N & -\beta_1\bar{N} \\ -\beta_3\bar{A} & -\frac{\gamma_A}{K_A}\bar{A} \end{pmatrix}$$

Así, los autovalores $\lambda_1^{(i)}$ y $\lambda_2^{(i)}$ de $J(\bar{P}_i)$, $i = 1, 2$ son los autovalores de $j(\bar{P}_i)$.

Entonces de la expresión:

$$\det(j(\bar{P}) - \lambda I) = \begin{vmatrix} -\beta_1\bar{A} - \mu_N - \lambda & -\beta_1\bar{N} \\ -\beta_3\bar{A} & -\frac{\gamma_A}{K_A}\bar{A} - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

Se obtiene que:

$$(-\beta_1\bar{A} - \mu_N - \lambda)\left(-\frac{\gamma_A}{K_A}\bar{A} - \lambda\right) - (\beta_3\bar{A})(\beta_1\bar{N}) = 0$$

$$\Rightarrow \lambda^2 + b_1\lambda + c_1 = 0$$

donde:

$$\begin{aligned}
 b_1 &= \mu_N + \frac{\gamma_A}{K_A}\bar{A} + \beta_1\bar{A} \\
 c_1 &= \frac{\beta_1\gamma_A\bar{A}^2 + \mu_N\gamma_A\bar{A} - \beta_1\beta_3K_A\bar{A}}{K_A}
 \end{aligned}$$

Y aplicando la fórmula cuadrática:

$$\lambda_1^{(i)} = \frac{-b_1 + \sqrt{b_1^2 - 4c_1}}{2}$$

y

$$\lambda_2^{(i)} = \frac{-b_1 - \sqrt{b_1^2 - 4c_1}}{2}$$

El tercer autovalor se encuentra utilizando las relaciones (3.3) y (3.5) así:

$$\begin{aligned} \lambda_3^{(i)} &= L_G - \bar{N}_i \beta_2 \\ &= L_G \frac{(\mu_N + \beta_1 \bar{A}_i)}{\mu_N + \beta_1 \bar{A}_i} - \bar{N}_i \beta_2 \\ &= \frac{\mu_N L_G + L_G \beta_1 \bar{A}_i}{\mu_N + \beta_1 \bar{A}_i} - \bar{N}_i \beta_2 \\ &= \frac{\gamma_N \left(\frac{\mu_N}{\gamma_N} \right) L_G + L_G \beta_1 \bar{A}_i}{\mu_N + \beta_1 \bar{A}_i} - \bar{N}_i \beta_2 ; \beta_2^* = \frac{\mu_N}{\gamma_N} L_G \\ &= \frac{\gamma_N \beta_2^* + L_G \beta_1 \bar{A}_i}{\mu_N + \beta_1 \bar{A}_i} - \bar{N}_i \beta_2 \\ &= \frac{\gamma_N}{\mu_N + \beta_1 \bar{A}_i} \beta_2^* + \frac{L_G \beta_1 \bar{A}_i}{\mu_N + \beta_1 \bar{A}_i} - \bar{N}_i \beta_2 \\ &= \frac{\gamma_N}{\mu_N + \beta_1 \bar{A}_i} \left(\beta_2^* + \frac{L_G \beta_1 \bar{A}_i}{\gamma_N} - \beta_2 \right) ; \bar{N}_i = \frac{\gamma_N}{\mu_N + \beta_1 \bar{A}_i} \\ &= \bar{N}_i \left(\beta_{2,\lambda}^{*,i} - \beta_2 \right) \end{aligned}$$

donde,

$$\beta_{2,\lambda}^{*,i} = \beta_2^* + \frac{L_G \beta_1 \bar{A}_i}{\gamma_N} > \beta_2^* \quad (3.11)$$

Se analizará los autovalores de $j(\bar{P})$. Se observa que cuando \bar{P} es un punto de equilibrio, la traza de $j(\bar{P}) < 0$. Así, cuando $\bar{P} > 0$, ambos autovalores de $j(\bar{P})$ tendrán una parte real negativa si el $\det(j(\bar{P})) > 0$ (esto gracias al teorema 2.4.10).

Luego, usando la ecuación (3.10) y las expresiones a, b en (3.6), se obtiene

$$\begin{aligned}
 \det(j(\bar{P})) &= (\beta_1 \bar{A} + \mu_n) \left(\frac{\gamma_A \bar{A}}{K_A} \right) - \beta_1 \beta_3 \bar{A} \cdot \bar{N} \\
 &= \beta_1 \frac{\gamma_A \bar{A}^2}{K_A} + \mu_N \frac{\gamma_A \bar{A}}{K_A} - \beta_1 \bar{A} \beta_3 \bar{N} \\
 &= \bar{A} \left(\beta_1 \frac{\gamma_A \bar{A}}{K_A} + \mu_N \frac{\gamma_A}{K_A} - \beta_1 \beta_3 \bar{N} \right) \\
 &= \bar{A} \left(\beta_1 \frac{\gamma_A \bar{A}}{K_A} + \mu_N \frac{\gamma_A}{K_A} - \beta_1 \left(L_A - \frac{\gamma_A \bar{A}}{K_A} \right) \right) \\
 &= \bar{A} \left(\beta_1 \frac{\gamma_A \bar{A}}{K_A} + \mu_N \frac{\gamma_A}{K_A} - \beta_1 L_A + \beta_1 \frac{\gamma_A \bar{A}}{K_A} \right) \\
 &= \bar{A} \left(\underbrace{2\beta_1 \frac{\gamma_A \bar{A}}{K_A}} + \underbrace{\mu_N \frac{\gamma_A}{K_A} - \beta_1 L_A} \right) \\
 &= \bar{A} (2a\bar{A} + b)
 \end{aligned}$$

Ya que \bar{A} es una raíz del polinomio $q(A) = aA^2 + bA + c$ entonces, utilizando la fórmula cuadrática, \bar{A} se puede escribir como:

$$\begin{aligned}
 \bar{A} &= \frac{-b \pm \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a} \\
 2a\bar{A} &= -b \pm \sqrt{\Delta} ; \quad \Delta = b^2 - 4ac \\
 2a\bar{A}^2 &= -b\bar{A} \pm \bar{A}\sqrt{\Delta} \\
 2a\bar{A}^2 + b\bar{A} &= \pm \bar{A}\sqrt{\Delta}
 \end{aligned}$$

Por tanto, utilizando esta última expresión, el $\det(j(\bar{P}))$ se puede escribir de la siguiente manera:

$$\begin{aligned}
 \det(j(\bar{P})) &= \bar{A}(2a\bar{A} + b) \\
 &= 2a\bar{A}^2 + b\bar{A} \\
 &= \pm \bar{A}\sqrt{\Delta}
 \end{aligned}$$

Como \bar{A}_1 , es la raíz más pequeña de $q(A)$ y \bar{A}_2 es la más grande, se tiene, cuando \bar{P}_i es un punto de equilibrio positivo con $i = 1, 2$.

$$\det(j(\bar{P}_1)) = -\bar{A}_1\sqrt{\Delta} < 0 \text{ y } \det(j(\bar{P}_2)) = \bar{A}_2\sqrt{\Delta} > 0$$

donde,

$$\Delta = b^2 - 4ac = L_A^2(\beta_2^2 - (2\beta_2^* + 4\eta)\beta_1 + (\beta_2^*)^2)$$

y

$$\eta = \frac{\gamma_A \gamma_N (\beta_3 - \beta_3^*)}{K_A L_A^2} > 0$$

Por lo tanto, se concluye que \bar{P}_1 será inestable cuando éste sea positivo, teniendo un autovalor propio con parte real negativa si $\beta_2 > \beta_{2,\lambda}^{*,1}$ y otros dos autovalores más, uno con parte real positiva y otro con parte real negativa en otros casos. Para el punto \bar{P}_2 , si $\beta_2 > \beta_{2,\lambda}^{*,2}$ será estable siempre que éste sea positivo (casos II y III). En otro caso, P_2 será inestable siempre que sea positivo, teniendo un autovalor positivo.

Comportamiento asintótico de los puntos de equilibrio cuando $G=0$

Como las células G funcionan sólo como desencadenante en la aparición del cáncer, se espera que, en algunos casos, $G \rightarrow 0$ después de un período de tiempo transitorio. Por lo tanto, vale la pena estudiar las propiedades dinámicas del sistema (3.1) restringido al límite $G = 0$ (plano $N \times A$), que es invariante con respecto al flujo. A partir de los análisis anteriores, es fácil ver que los equilibrios en este plano son: $P_0, \bar{P}_1, \bar{P}_2$. Además, los primeros dos autovalores, $\lambda_1^{(i)}$ y $\lambda_2^{(i)}$, de cada matriz Jacobiana $J(P_0), J(\bar{P}_1)$ y $J(\bar{P}_2)$ dictan la estabilidad de los equilibrios en este subsistema ya que corresponden a direcciones (autovectores) paralelas al plano $N \times A$, mientras que la tercera corresponde a una dirección que apunta fuera de este plano. Por tanto, el valor de β_2 no importa. Finalmente, considerando los casos I, II y III anteriores, se puede resumir lo siguiente sobre la estabilidad de los equilibrios positivos en este subsistema. En el caso I, P_0 es estable. En el caso II, P_0 y \bar{P}_2 son estables, mientras que \bar{P}_1 es un punto de silla. En el caso III, P_0 es inestable y \bar{P}_2 es estable.

Casos	Existencia			Estabilidad		
	$P_0 > 0$	$\bar{P}_1 > 0$	$\bar{P}_2 > 0$	$P_0 > 0$	$\bar{P}_1 > 0$	$\bar{P}_2 > 0$
I. Si $\beta_3 > \beta_3^* \wedge \beta_1 < \beta_{1,\Delta}^*$	Si	No	No	Estable (Atractor)	—————	—————
II. Si $\beta_3 > \beta_3^* \wedge \beta_1 > \beta_{1,\Delta}^*$	Si	Si	Si	Estable (Atractor)	Inestable (Punto de silla)	Estable (Atractor)
III. Si $\beta_3 < \beta_3^*$	Si	No	Si	Inestable	—————	Estable (Atractor)

Cuadro 3.1: Existencia y estabilidad del punto de equilibrio trivial P_0 y los de frontera, \bar{P}_1 y \bar{P}_2 , en sus tres casos correspondientes.

A continuación se caracterizará el comportamiento asintótico global de este subsistema. Primero se mostrará que es disipativo, es decir, que las soluciones de este convergen al interior de un conjunto acotado dentro del espacio de estados. De hecho, se tiene que:

$$\frac{dN}{dt} = \gamma_N - \mu_N N - \beta_1 N A \leq \gamma_N - \mu_N N,$$

y

$$\begin{aligned}
 \frac{dA}{dt} &= \gamma_A A \left(1 - \frac{A}{K_A}\right) - \beta_3 N A - (\mu_A + \epsilon_A) A \\
 &= \gamma_A A - \mu_A A - \epsilon_A A - \frac{\gamma_A A^2}{K_A} - \beta_3 N A \\
 &= A (\gamma_A - \mu_A - \epsilon_A) - \frac{\gamma_A A^2}{K_A} - \beta_3 N A \\
 &= A L_A - \frac{\gamma_A A^2}{K_A} - \beta_3 N A \\
 &= L_A A \left(1 - \frac{\gamma_A A}{L_A K_A}\right) - \beta_3 N A \\
 &\leq L_A A \left(1 - \frac{\gamma_A A}{L_A K_A}\right)
 \end{aligned}$$

Ahora bien, para resolver la primera desigualdad diferencial $N' \leq \gamma_N - \mu_N N$, se hará uso del siguiente teorema de comparación el cual estable lo siguiente:

Teorema 3.3.3 (Teorema de Comparación para Desigualdades Diferenciales) *Supóngase que $y(t)$ y $\phi(t)$ son dos funciones continuas en un intervalo I , considérese las siguientes desigualdades diferenciales:*

1. $\frac{dy}{dt} \leq f(t, y)$
2. $\frac{d\phi}{dt} = f(t, \phi)$

Si $y(t_0) \leq \phi(t_0)$ para algún $t_0 \in I$, entonces $y(t) \leq \phi(t)$, para todo $t \geq t_0$ en I .

Considérese la desigualdad diferencial $N' \leq \gamma_N - \mu_N N$ la cual se puede asociar a la ecuación diferencial:

$$N' = \gamma_N - \mu_N N$$

Esta es una ecuación diferencial lineal de primer orden. Para resolverla, se puede usar el método de separación de variables o encontrar el factor integrante.

Se reorganiza la ecuación:

$$N' + \mu_N N = \gamma_N$$

El factor integrante es $e^{\mu_N t}$. Si se multiplica toda la ecuación por el factor integrante se tendrá:

$$e^{\mu_N t} N' + \mu_N e^{\mu_N t} N = \gamma_N e^{\mu_N t} \Rightarrow \frac{d}{dt} (N e^{\mu_N t}) = \gamma_N e^{\mu_N t}$$

Luego:

$$\begin{aligned} Ne^{\mu_N t} &= \gamma_N \int e^{\mu_N t} dt \\ &= \gamma_N \left(\frac{1}{\mu_N} e^{\mu_N t} \right) + C \end{aligned}$$

Por tanto:

$$N = \frac{\gamma_N}{\mu_N} + Ce^{-\mu_N t}$$

Obsérvese que $(N(0), G(0), A(0)) = (N_0 - G_0, G_0, 0)$ (por la condición inicial del sistema), pero como se está analizando el caso cuando $G = 0$ entonces la ecuación anterior resulta:

$$N_0 = \frac{\gamma_N}{\mu_N} + C \Rightarrow C = N_0 - \frac{\gamma_N}{\mu_N}$$

Por lo que la solución de la ecuación diferencial es:

$$N(t) = \frac{\gamma_N}{\mu_N} + \left(N_0 - \frac{\gamma_N}{\mu_N} \right) e^{-\mu_N t}$$

Pero $N_0 = \frac{\gamma_N}{\mu_N}$ en ausencia de células premalignas y cancerígenas, entonces se tiene que:

$$N(t) = \frac{\gamma_N}{\mu_N}$$

Dado que se busca $\frac{dN}{dt} \leq \gamma_N - \mu_N N$, entonces la solución para $N(t)$ es:

$$N(t) \leq \frac{\gamma_N}{\mu_N}$$

Esto asegura que en todo momento t , $N(t)$ no excede el valor de la solución particular.

Ahora, se analizará la desigualdad diferencial $A' \leq L_A A \left(1 - \frac{\gamma_A A}{L_A K_A} \right)$ en busca de una cota superior para la solución $A(t)$.

Obsérvese primeramente que:

$$L_A A \left(1 - \frac{\gamma_A A}{L_A K_A} \right) = L_A A \left(1 - \frac{A}{\frac{L_A K_A}{\gamma_A}} \right)$$

La cual resulta en la ecuación logística de Verhulst con $K = \frac{L_A K_A}{\gamma_A}$.

El punto de equilibrio de la ecuación logística ocurre cuando $\frac{dA}{dt} = 0$, es decir,

$$L_A A \left(1 - \frac{\gamma_A A}{L_A K_A} \right) = 0$$

con $A \neq 0$.

Solucionando para A:

$$1 - \frac{\gamma_A A}{L_A K_A} = 0 \implies A = \frac{L_A K_A}{\gamma_A}$$

La estabilidad de este punto de equilibrio se puede analizar considerando la derivada de la función logística. Si $A < \frac{L_A K_A}{\gamma_A}$, entonces el término $\left(1 - \frac{A}{\frac{L_A K_A}{\gamma_A}} \right)$ es positivo y $\frac{dA}{dt}$ será positiva, lo que indica que A aumentará. Por otro lado, si $A > \frac{L_A K_A}{\gamma_A}$, entonces el término $\left(1 - \frac{A}{\frac{L_A K_A}{\gamma_A}} \right)$ será negativo, y $\frac{dA}{dt}$ también será negativo, lo que indica que A disminuirá.

Por lo tanto, el punto $A = \frac{L_A K_A}{\gamma_A}$ actúa como un límite superior estable.

Finalmente, dado que interesa cuando $\frac{dA}{dt}$ es positiva pero, según lo anterior, esta derivada será menor o igual a una cantidad que decrece cuando A se acerca a $\frac{L_A K_A}{\gamma_A}$, se puede concluir que A nunca superará este valor. En otras palabras, cualquier solución $A(t)$ a la desigualdad diferencial está acotada por $\frac{L_A K_A}{\gamma_A}$.

Por tanto, por principios de comparación clásicos [44], todas las soluciones $(N(t), 0, A(t))$ que comienzan en este plano permanecen restringidos a la región:

$$B = \left[0, \frac{\gamma_N}{\mu_N} \right] \times \{0\} \times \left[0, \frac{L_A}{\gamma_A} K_A \right]$$

cuando $t \rightarrow \infty$. Aplicando el teorema 2.5.5 (Criterio de Dulac) con $u(N, A) = \frac{1}{NA}$, se tiene:

$$\begin{aligned}
 \nabla \cdot \left(\frac{1}{NA} \left(\frac{dN}{dt}, \frac{dA}{dt} \right) \right) &= \nabla \cdot \left(\frac{\gamma_N}{NA} - \frac{\mu_N}{A} - \beta_1, \frac{\gamma_A}{N} \left(1 - \frac{A}{K_A} \right) - \beta_3 - \frac{(\mu_A + \epsilon_A)}{N} \right) \\
 &= \frac{\partial \left(\frac{\gamma_N}{NA} - \frac{\mu_N}{A} - \beta_1 \right)}{\partial N} + \frac{\partial \left(\frac{\gamma_A}{N} \left(1 - \frac{A}{K_A} \right) - \beta_3 - \frac{(\mu_A + \epsilon_A)}{N} \right)}{\partial A} \\
 &= -\frac{\gamma_N}{N^2 A} - \frac{\gamma_A}{NK_A} \\
 &= -\left(\frac{\gamma_N}{N^2 A} + \frac{\gamma_A}{NK_A} \right) \\
 &= -\left(\frac{\gamma_N NK_A + \gamma_A N^2 A}{N^3 AK_A} \right) \\
 &= -\frac{\gamma_A NA + K_A \gamma_N}{K_A AN^2} < 0
 \end{aligned}$$

Para $(N, A) \in B$. Así, el subsistema $N \times A$ no tiene órbitas periódicas. Por el teorema 2.5.3 (Poincaré - Bendixsón) se concluye que todas las trayectorias convergen a un punto de equilibrio.

Conjuntamente con los resultados anteriores, se concluye que el plano $N \times A$ tiene uno de los tres comportamientos:

I) Si $\beta_3 > \beta_3^*$ y $\beta_1 < \beta_{1,\Delta}^*$: P_0 es estable. El cáncer es eliminado, cualquiera que sean las condiciones iniciales.

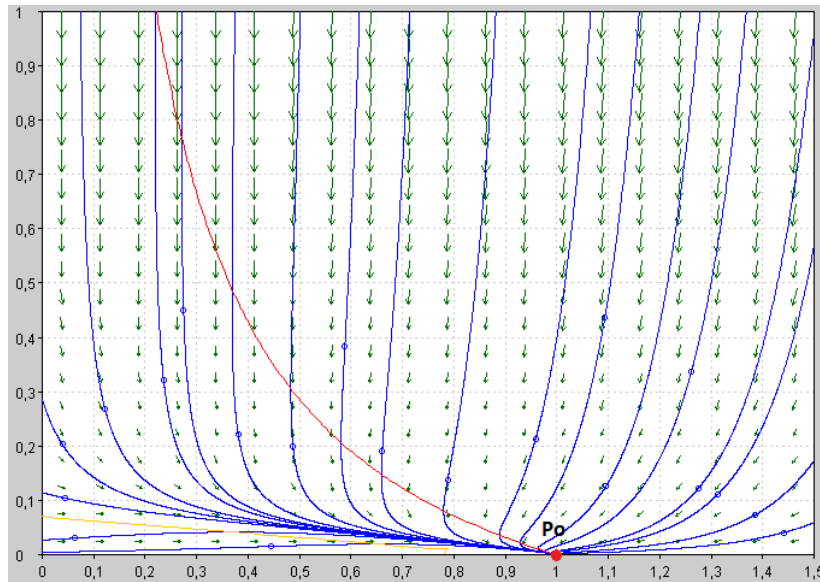
II) Si $\beta_3 > \beta_3^*$ y $\beta_1 > \beta_{1,\Delta}^*$: P_0 y \bar{P}_2 son estables; \bar{P}_1 es un punto de silla y su variedad estable es la separatriz entre las cuencas de atracción de P_0 y \bar{P}_2 . El cáncer puede desarrollarse o eliminarse. El resultado depende de las condiciones iniciales.

III) Si $\beta_3 < \beta_3^*$: P_0 es inestable y \bar{P}_2 es estable. El cáncer se desarrolla, sean cuales sean las condiciones iniciales.

Las figuras 3.1, 3.2 y 3.2 presentan el diagrama de fases del plano $N \times A$ en cada caso.

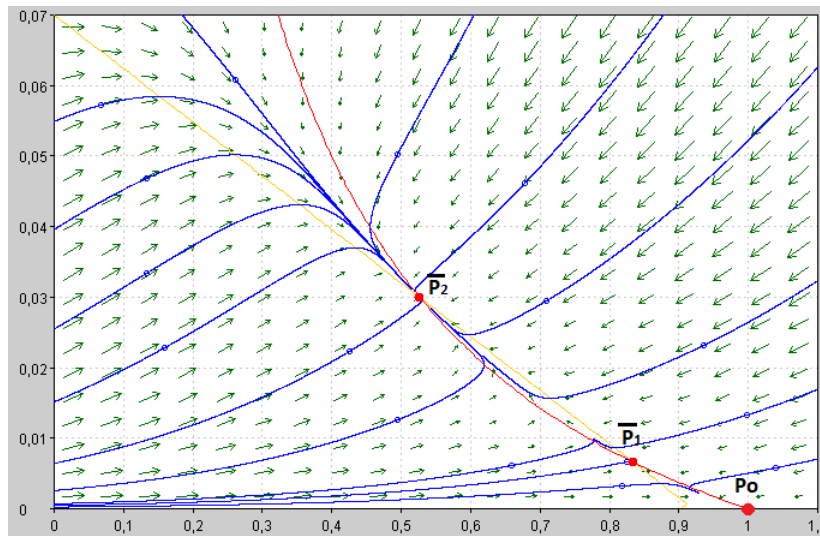
3.3. ANÁLISIS DE ESTABILIDAD DEL MODELO

Figura 3.1: Diagrama de fases del plano $N \times A$ en el caso I).



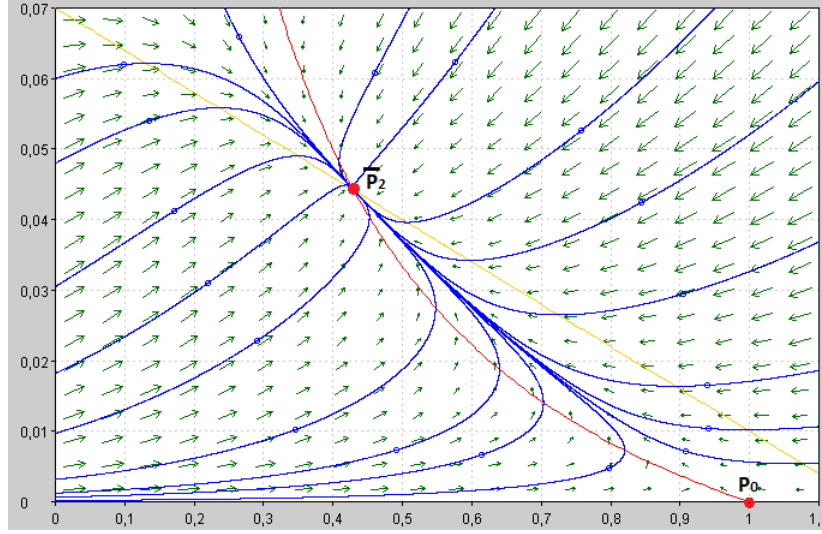
Nota. En este caso P_0 es globalmente estable. Adaptado de *Phase portraits of subsystem $N \times A$ in cases I, II e III* (p. 25), por A. C. Fassoni, 2016, *Modelos matemáticos em câncer abordando fase inicial e tratamento de tumor avascular*. Todos los derechos reservados (2024) por licenciario.

Figura 3.2: Diagrama de fases del plano $N \times A$ en el caso II).



Nota. En este caso, la variedad estable de \bar{P}_1 divide al plano de fase en cuencas de atracción de P_0 y \bar{P}_2 . Adaptado de *Phase portraits of subsystem $N \times A$ in cases I, II e III* (p. 25), por A. C. Fassoni, 2016, *Modelos matemáticos em câncer abordando fase inicial e tratamento de tumor avascular*. Todos los derechos reservados (2024) por licenciario.

Figura 3.3: Diagrama de fases del plano $N \times A$ en el caso III).

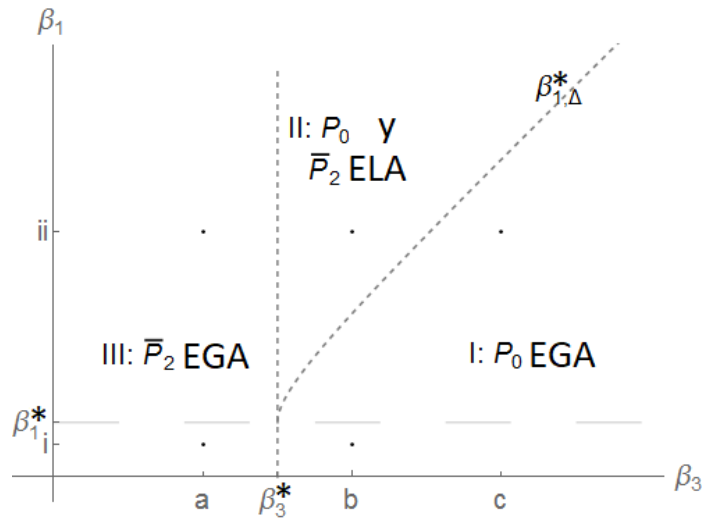


Nota. En este caso $\overline{P_2}$ es globalmente estable para condiciones iniciales $A(0) > 0$. Adaptado de *Phase portraits of subsystem $N \times A$ in cases I, II e III* (p. 25), por A. C. Fassoni, 2016, *Modelos matemáticos em câncer abordando fase inicial e tratamento de tumor avascular*. Todos los derechos reservados (2024) por licenciatarario.

Discusión

Al analizar los resultados anteriores se observa que la primera condición necesaria para no tener células cancerosas es $\beta_3 > \beta_3^*$, que ya se discutió anteriormente en el análisis de P_0 . Sin embargo, esta condición puede no ser suficiente, debido al papel que juega la agresividad tumoral β_1 . Cuando el tumor no es muy agresivo, $\beta_1 < \beta_1^*$, la condición anterior es suficiente. En este caso, se produce una simple bifurcación hacia adelante entre las regiones III y I cuando β_3 incrementa. Por el otro, cuando $\beta_1 > \beta_{1,\Delta}^*$, la región II surge entre las regiones I y III, presentando biestabilidad entre P_0 y $\overline{P_2}$, y un tumor puede crecer incluso si $\beta_3 > \beta_3^*$ siempre que las condiciones iniciales sean lo suficientemente grandes. Ahora, se produce una bifurcación hacia atrás cuando β_3 varía. Para garantizar que ninguna célula cancerosa pueda sobrevivir es necesario que β_3 supere otro umbral, el definido por la curva $\beta_{1,\Delta}^*$, que es mayor que β_3 y aumenta con β_1 . Por lo tanto, se concluye que las células cancerosas agresivas tienen una posibilidad adicional de supervivencia, pero dependen de factores extrínsecos que aumentan su número inicial. Además, de la expresión de $\beta_{1,\Delta}^*$ en (3.8), se observa que la condición $\beta_1 < \beta_1^*$ es más probable que se satisfaga en tumores que surgen en tejidos que se regeneran rápidamente y que tienen un suministro limitado de nutrientes.

Figura 3.4: Diagrama de bifurcación en el plano $\beta_3 \times \beta_1$ junto con el comportamiento de equilibrio en las tres regiones de análisis.



Nota. Cuando β_3 varía, se observa una bifurcación hacia adelante si $\beta_1 < \beta_{1i}^*$, y una bifurcación hacia atrás si $\beta_1 > \beta_{1i}^*$. Adaptado de *Bidimensional bifurcation diagram depending on β_1 and β_3* (p. 25), por A. C. Fassoni, 2016, *Modelos matemáticos em câncer abordando fase inicial e tratamento de tumor avascular*. Todos los derechos reservados (2024) por licenciatarario.

3.3.4. Equilibrios internos

Ahora, se hará un análisis matemático de los puntos de equilibrio no triviales del sistema dado en (3.2). Para ello se resolverá $N'(t) = G'(t) = A'(t) = 0$ con $N \neq 0, G \neq 0 \wedge A \neq 0$.

Del sistema original se tiene:

$$\begin{cases} 0 = \gamma_N - \mu_N N - \beta_1 N A & (1) \\ 0 = \gamma_G G - \beta_2 N G - (\mu_G + \epsilon_G) G - \frac{\delta G^2}{\xi + G} & (2) \\ 0 = \gamma_A A \left(1 - \frac{A}{K_A}\right) - \beta_3 N A - (\mu_A + \epsilon_A) A + \frac{\delta G^2}{\xi + G} & (3) \end{cases}$$

De la ecuación en (1) se obtiene:

$$N = \frac{\gamma_N}{\mu_N + \beta_1 A} \dots \dots \dots (*)$$

Y de la ecuación (2) se tiene:

$$\begin{aligned}\gamma_G - \beta_2 N - (\mu_G + \epsilon_G) &= \frac{\delta G}{\xi + G} \\ \gamma_G (\xi + G) - \beta_2 N (\xi + G) - (\mu_G + \epsilon_G) (\xi + G) &= \delta G \\ \gamma_G \xi + \gamma_G G - \beta_2 N \xi - \beta_2 N G - \mu_G \xi - \mu_G G - \epsilon_G \xi - \epsilon_G G &= \delta G \\ G (\gamma_G - \mu_G - \epsilon_G - \beta_2 N - \delta) &= \xi (-\gamma_G + \mu_G + \epsilon_G + \beta_2 N) \\ G (L_G - \beta_2 N - \delta) &= \xi (-L_G + \beta_2 N) \\ G &= \frac{\xi (-L_G + \beta_2 N)}{L_G - \beta_2 N - \delta}\end{aligned}$$

Ahora bien, sustituyendo $N = \frac{\gamma_N}{\mu_N + \beta_1 A}$ en la última expresión, se sigue que:

$$\begin{aligned}G &= \xi \frac{-L_G + \beta_2 \frac{\gamma_N}{\mu_N + \beta_1 A}}{L_G - \beta_2 \frac{\gamma_N}{\mu_N + \beta_1 A} - \delta} \\ &= \xi \frac{\frac{-L_G(\mu_N + \beta_1 A) + \beta_2 \gamma_N}{\mu_N + \beta_1 A}}{\frac{L_G(\mu_N + \beta_1 A) - \beta_2 \gamma_N - \delta(\mu_N + \beta_1 A)}{\mu_N + \beta_1 A}} \\ &= \xi \frac{-L_G(\mu_N + \beta_1 A) + \beta_2 \gamma_N}{-\beta_2 \gamma_N + (\mu_N + \beta_1 A)(L_G - \delta)} \\ &= \xi \frac{L_G(\mu_N + \beta_1 A) - \beta_2 \gamma_N}{\beta_2 \gamma_N - (\mu_N + \beta_1 A)(L_G - \delta)} \dots \dots \dots (**)\end{aligned}$$

Obsérvese ahora que la tercera ecuación del sistema dado en (3.2) se puede reescribir como sigue:

$$\begin{aligned}\gamma_A A \left(1 - \frac{1}{K_A}\right) - \beta_3 N A - (\mu_A + \epsilon_A) A &= -\frac{\delta G^2}{\xi + G} \\ \Rightarrow \gamma_A \left(1 - \frac{1}{K_A}\right) - \beta_3 N - (\mu_A + \epsilon_A) &= -\frac{\delta G^2}{A(\xi + G)}\end{aligned}$$

Al sustituir la expresión dada en (*) en el miembro izquierdo de la ecuación anterior y, siguiendo el acomodamiento algebraico realizado en los puntos de frontera, se obtiene lo siguiente:

$$q(A) = \frac{\delta G^2}{A(\xi + G)} (\mu_N + \beta_1 A)$$

donde $q(A) = aA^2 + bA + c$, cuyos coeficientes están dados en (3.6).

Sustituyendo la expresión dada en (**) en la última ecuación, se sigue que:

$$\begin{aligned}
 Aq(A)(\xi + G) &= \delta G^2(\mu_N + \beta_1 A) \\
 Aq(A) \left(\xi + \xi \frac{L_G(\mu_N + \beta_1 A) - \beta_2 \gamma_N}{\beta_2 \gamma_N - (\mu_N + \beta_1 A)(L_G - \delta)} \right) &= \delta \xi^2 \left(\frac{L_G(\mu_N + \beta_1 A) - \beta_2 \gamma_N}{\beta_2 \gamma_N - (\mu_N + \beta_1 A)(L_G - \delta)} \right)^2 (\mu_N + \beta_1 A) \\
 Aq(A) \left(1 + \frac{L_G(\mu_N + \beta_1 A) - \beta_2 \gamma_N}{\beta_2 \gamma_N - (\mu_N + \beta_1 A)(L_G - \delta)} \right) &= \delta \xi \left(\frac{L_G(\mu_N + \beta_1 A) - \beta_2 \gamma_N}{\beta_2 \gamma_N - (\mu_N + \beta_1 A)(L_G - \delta)} \right)^2 (\mu_N + \beta_1 A)
 \end{aligned}$$

Luego:

$$\begin{aligned}
 \frac{Aq(A) [\beta_2 \gamma_N - (\mu_N + \beta_1 A)(L_G - \delta) + L_G(\mu_N + \beta_1 A) - \beta_2 \gamma_N]}{(\mu_N + \beta_1 A)} &= \delta \xi \frac{(L_G(\mu_N + \beta_1 A) - \beta_2 \gamma_N)^2}{\beta_2 \gamma_N - (\mu_N + \beta_1 A)(L_G - \delta)} \\
 \frac{Aq(A) \delta (\mu_N + \beta_1 A)}{(\mu_N + \beta_1 A)} &= \delta \xi \frac{(L_G(\mu_N + \beta_1 A) - \beta_2 \gamma_N)^2}{\beta_2 \gamma_N - (\mu_N + \beta_1 A)(L_G - \delta)} \\
 Aq(A) [\beta_2 \gamma_N - (\mu_N + \beta_1 A)(L_G - \delta)] &= \xi (L_G(\mu_N + \beta_1 A) - \beta_2 \gamma_N)^2 \\
 Aq(A) \beta_2 \gamma_N - Aq(A)(L_G - \delta)(\mu_N + \beta_1 A) &= \xi (L_G(\mu_N + \beta_1 A) - \beta_2 \gamma_N)^2 \\
 f(A) &= g(A)
 \end{aligned}$$

donde:

$$f(A) = Aq(A) \beta_2 \gamma_N - Aq(A)(L_G - \delta)(\mu_N + \beta_1 A) \quad (3.12)$$

y

$$g(A) = \xi (L_G(\mu_N + \beta_1 A) - \beta_2 \gamma_N)^2 \quad (3.13)$$

Obsérvese que la expresión en (3.12) se puede reescribir como sigue:

$$\begin{aligned}
 f(A) &= (L_G - \delta) Aq(A) \left[\frac{\beta_2 \gamma_N}{L_G - \delta} - \mu_N - \beta_1 A \right] \\
 &= \beta_1 (L_G - \delta) Aq(A) \left[\frac{\gamma_N \beta_2}{\beta_1 (L_G - \delta)} - \frac{\mu_N}{\beta_1} - A \right] \\
 &= \beta_1 (L_G - \delta) Aq(A) \left[\frac{\gamma_N \beta_2}{\beta_1 (L_G - \delta)} - \frac{\gamma_N \mu_N (L_G - \delta)}{\beta_1 (L_G - \delta) \gamma_N} - A \right] \\
 &= \beta_1 (L_G - \delta) Aq(A) \left[\underbrace{\frac{\gamma_N}{\beta_1 (L_G - \delta)} \left(\beta_2 - \frac{\mu_N (L_G - \delta)}{\gamma_N} \right)}_{A_M - A} - A \right] \\
 &= \beta_1 (L_G - \delta) Aq(A) (A_M - A)
 \end{aligned}$$

donde: $A_M = \frac{\gamma_N}{\beta_1(L_G - \delta)} (\beta_2 - \beta_{2,\delta}^*)$ y $\beta_{2,\delta}^* = \frac{\mu_N(L_G - \delta)}{\gamma_N}$

Además, la expresión en (3.13) se puede reescribir de la siguiente manera:

$$\begin{aligned}
 g(A) &= \xi [L_G^2(\mu_N + \beta_1)^2 - 2L_G(\mu_N + \beta_1 A)\beta_2\gamma_N + \beta_2^2\gamma_N^2] \\
 &= \xi [L_G^2\mu_N^2 + 2L_G^2\mu_N\beta_1 A + L_G^2\beta_1^2 A^2 - 2L_G\beta_2\gamma_N\mu_N - 2L_G\beta_1\beta_2\gamma_N A + \beta_2^2\gamma_N^2] \\
 &= \xi [L_G^2\beta_1^2 A^2 - 2L_G\beta_1\beta_2\gamma_N A + 2L_G^2\mu_N\beta_1 A + \beta_2^2\gamma_N^2 - 2L_G\beta_2\gamma_N\mu_N + L_G^2\mu_N^2] \\
 &= \xi L_G^2\beta_1^2 \left[A^2 - \frac{2A\gamma_N\beta_2}{\beta_1 L_G} + \frac{2A\mu_N}{\beta_1} + \frac{\gamma_N^2\beta_2^2}{\beta_1^2 L_G^2} - \frac{2\gamma_N\beta_2\mu_N}{\beta_1^2 L_G} + \frac{\mu_N^2}{\beta_1^2} \right] \\
 &= \xi L_G^2\beta_1^2 \left[A^2 - 2A \left(\frac{\gamma_N\beta_2}{\beta_1 L_G} - \frac{\mu_N}{\beta_1} \right) + \left(\frac{\gamma_N\beta_2}{\beta_1 L_G} - \frac{\mu_N}{\beta_1} \right)^2 \right] \\
 &= \xi L_G^2\beta_1^2 \left[A^2 - 2A \left(\frac{\gamma_N}{\beta_1 L_G} \left(\beta_2 - \frac{\mu_N L_G}{\gamma_N} \right) \right) + \left(\frac{\gamma_N\beta_2}{\beta_1 L_G} - \frac{\mu_N}{\beta_1} \right)^2 \right] \\
 &= \xi L_G^2\beta_1^2 [A^2 - 2AA_m + A_m^2] \\
 &= \xi L_G^2\beta_1^2 (A - A_m)^2
 \end{aligned}$$

donde: $A_m = \frac{\gamma_N}{\beta_1 L_G} (\beta_2 - \beta_2^*)$ y $\beta_2^* = \frac{\mu_N L_G}{\gamma_N}$

Finalmente, como $f(A) = g(A)$, se tiene que los puntos de equilibrio internos del sistema dado en (3.2) están dados por:

$$\tilde{P} = (\tilde{N}, \tilde{G}, \tilde{A})$$

donde:

$$\tilde{N} = \frac{\gamma_N}{\mu_N + \beta_1 \tilde{A}} \text{ y } \tilde{G} = \frac{\xi(L_G(\mu_N + \beta_1 \tilde{A}) - \beta_2\gamma_N)}{\beta_2\gamma_N - (L_G - \delta)(\mu_N + \beta_1 \tilde{A})} \quad (3.14)$$

y \tilde{A} es una raíz del polinomio de grado cuatro:

$$f(A) = g(A) \quad (3.15)$$

con:

$$f(A) = \beta_1(L_G - \delta)Aq(A)(A_M - A) \text{ y } g(A) = \xi L_G^2\beta_1^2(A - A_m)^2 \quad (3.16)$$

Aquí, $q(A)$ es el polinomio de grado dos dado en (3.6) y A_m , A_M están dadas por

$$A_m = \frac{\gamma_N}{\beta_1 L_G} (\beta_2 - \beta_2^*) \text{ y } A_M = \frac{\gamma_N}{\beta_1(L_G - \delta)} (\beta_2 - \beta_{2,\delta}^*) \text{ con } \beta_{2,\delta}^* = \frac{\mu_N(L_G - \delta)}{\gamma_N} \quad (3.17)$$

y además:

$$\beta_2^* = \frac{\mu_N L_G}{\gamma_N} \text{ y } L_G = \gamma_G - \mu_G - \epsilon_G$$

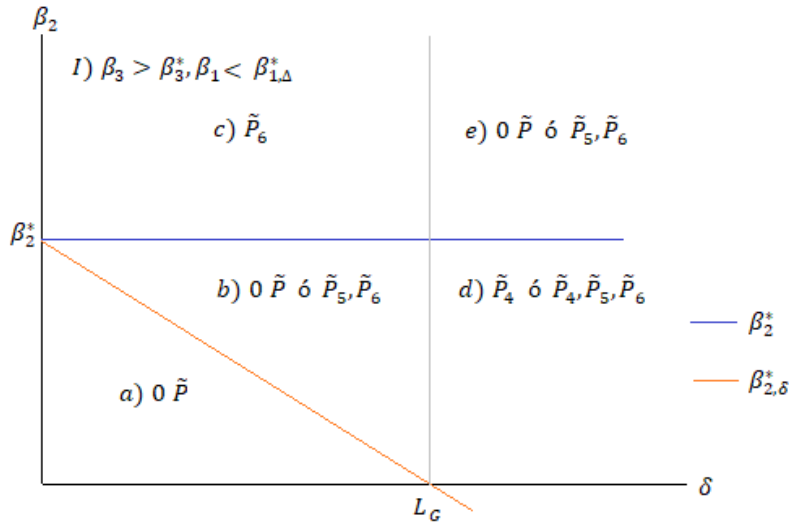
Existencia

Como $f(A) = g(A)$ es una ecuación polinomial de cuarto grado, admite hasta cuatro raíces, que se etiquetarán en el orden $\tilde{A}_3 < \tilde{A}_4 < \tilde{A}_5 < \tilde{A}_6$. Por tanto, puede haber hasta cuatro puntos de equilibrio $\tilde{P}_i = (\tilde{N}_i, \tilde{G}_i, \tilde{A}_i)$, $i = 3, 4, 5, 6$. Se analizará la existencia y positividad de los puntos de equilibrio \tilde{P}_i en todo el espacio de parámetros y los resultados se resumen en las figuras 3.5, 3.6 y 3.7. Las pruebas y los detalles adicionales se dejan en el Apéndice. Para obtener estas condiciones se consideraron los siguientes umbrales:

$$\beta_{2,\delta}^{*,i} = \beta_{2,\delta}^* + \frac{(L_G - \delta)\beta_1 \tilde{A}_i}{\gamma_N}, i = 1, 2, \quad \delta_1 = \frac{L_G \beta_1 (\tilde{A}_2 - \tilde{A}_1)}{\mu_N + \beta_1 \tilde{A}_2}; \quad \delta_2 = \frac{L_G \beta_1 \tilde{A}_2}{\mu_N + \beta_1 \tilde{A}_2} \quad (3.18)$$

Las siguientes gráficas muestran la existencia de los puntos de equilibrios positivos \tilde{P}_i los cuales dependen de β_2 y δ . En las regiones donde existe "ó", la existencia depende también de otras condiciones.

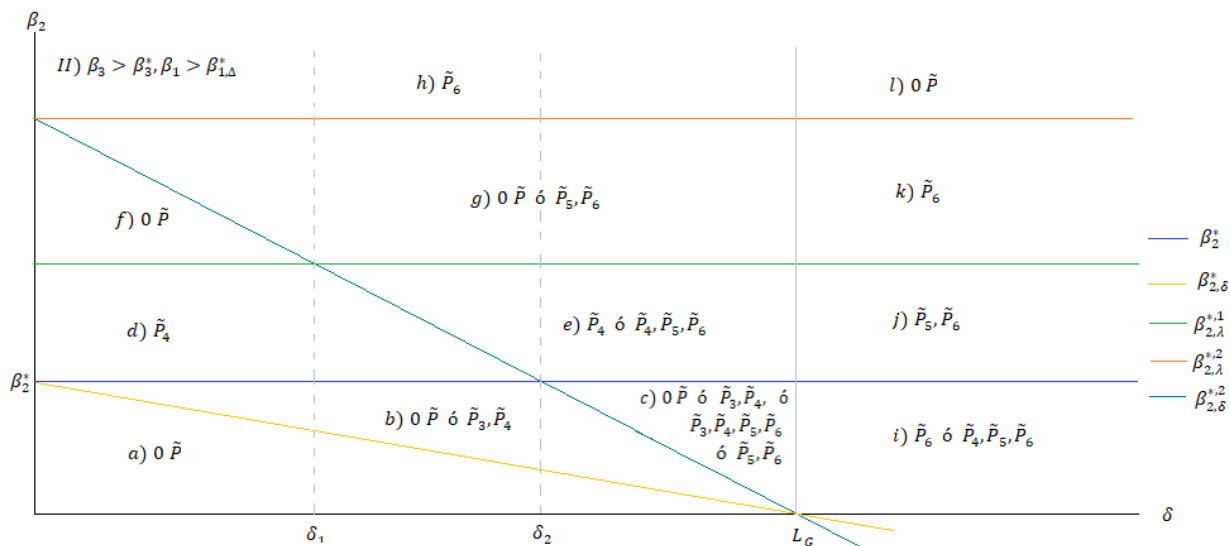
Figura 3.5: Existencia de equilibrios positivos \tilde{P}_i , $i = 3, 4, 5, 6$ en el caso I, dependiendo de β_2 y δ .



Nota. En este caso $\beta_3 > \beta_3^*$, $\beta_1 < \beta_{1,\Delta}^*$. Adaptado de Existence of positive equilibria \tilde{P}_i , $i = 3, 4, 5, 6$ depending β_2 and δ (p. 27), por A. C. Fassoni, 2016, Modelos matemáticos em câncer abordando fase inicial e tratamento de tumor avascular. Todos los derechos reservados (2024) por licenciatarario.

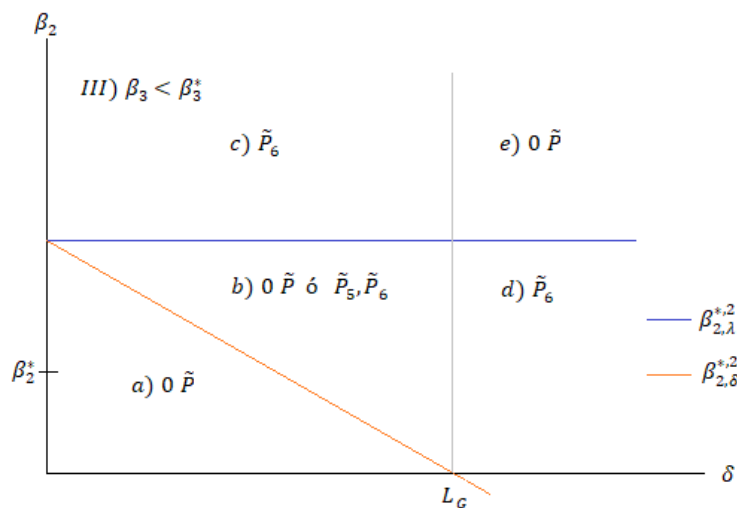
3.3. ANÁLISIS DE ESTABILIDAD DEL MODELO

Figura 3.6: Existencia de equilibrios positivos \tilde{P}_i , $i = 3, 4, 5, 6$ en el caso II, dependiendo de β_2 y δ .



Nota. En este caso $\beta_3 > \beta_3^*$ y $\beta_1 > \beta_{1,\Delta}^*$. Adaptado de *Existence of positive equilibria \tilde{P}_i , $i = 3, 4, 5, 6$ depending β_2 and δ* (p. 27), por A. C. Fassoni, 2016, *Modelos matemáticos em câncer abordando fase inicial e tratamento de tumor avascular*. Todos los derechos reservados (2024) por licenciatarario.

Figura 3.7: Existencia de equilibrios positivos \tilde{P}_i , $i = 3, 4, 5, 6$ en el caso III, dependiendo de β_2 y δ .



Nota. En este caso $\beta_3 < \beta_3^*$. Adaptado de *Existence of positive equilibria \tilde{P}_i , $i = 3, 4, 5, 6$ depending β_2 and δ* (p. 27), por A. C. Fassoni, 2016, *Modelos matemáticos em câncer abordando fase inicial e tratamento de tumor avascular*. Todos los derechos reservados (2024) por licenciatarario.

Estabilidad Local

El Jacobiano evaluado en el punto $\tilde{P} = (\tilde{N}, \tilde{G}, \tilde{A})$ es:

$$j(\tilde{P}) = \begin{pmatrix} -\mu_N - \beta_1 \tilde{A} & 0 & -\beta_1 \tilde{N} \\ -\beta_2 \tilde{G} & L_G - \beta_2 \tilde{N} - \frac{\delta \tilde{G}(2\tilde{\xi} + \tilde{G})}{(\tilde{\xi} + \tilde{G})^2} & 0 \\ -\beta_3 \tilde{A} & \frac{\delta \tilde{G}(2\tilde{\xi} + \tilde{G})}{(\tilde{\xi} + \tilde{G})^2} & L_A - \frac{2\gamma_A \tilde{A}}{K_A} - \beta_3 \tilde{N} \end{pmatrix}$$

Calculando los autovalores de

$$\det(j(\tilde{P}) - \lambda I) = 0 \Leftrightarrow \begin{vmatrix} \mu_N - \beta_1 \tilde{A} - \lambda & 0 & -\beta_1 \tilde{N} \\ -\beta_2 \tilde{G} & L_G - \beta_2 \tilde{N} - \frac{\delta \tilde{G}(2\tilde{\xi} + \tilde{G})}{(\tilde{\xi} + \tilde{G})^2} - \lambda & 0 \\ -\beta_3 \tilde{A} & \frac{\delta \tilde{G}(2\tilde{\xi} + \tilde{G})}{(\tilde{\xi} + \tilde{G})^2} & L_A - \frac{2\gamma_A \tilde{A}}{K_A} - \beta_3 \tilde{N} - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

se obtiene que:

$$\lambda^3 + a_1 \lambda^2 + a_2 \lambda + a_3 = 0 \quad (3.19)$$

cuyos coeficientes son:

$$\begin{aligned} a_1 &= \beta_1 \tilde{A} + \mu_N + \frac{\tilde{\xi}(L_G - \beta_2 \tilde{N})}{\tilde{G} + \tilde{\xi}} - d; \\ a_2 &= -d \left(\frac{\tilde{\xi}(L_G - \beta_2 \tilde{N})}{\tilde{G} + \tilde{\xi}} + \beta_1 \tilde{A} + \mu_N \right) + \frac{\tilde{\xi}(L_G - \beta_2 \tilde{N})}{\tilde{G} + \tilde{\xi}} (\beta_1 \tilde{A} + \mu_N) - \beta_1 \beta_3 \tilde{N} \tilde{A}; \\ a_3 &= -d \left(\frac{\tilde{\xi}(L_G - \beta_2 \tilde{N})}{\tilde{G} + \tilde{\xi}} + \beta_1 \tilde{A} + \mu_N \right) - \beta_1 \tilde{N} \frac{\tilde{\xi}(L_G - \beta_2 \tilde{N})}{\tilde{G}} (\beta_2 \tilde{G}(\tilde{G} + 2\tilde{\xi}) - \beta_3 \tilde{A} \tilde{\xi}) \end{aligned}$$

donde \tilde{N} , \tilde{G} están dadas en (3.14), \tilde{A} es una raíz de (3.15) y $d = L_A - \frac{2\gamma_A}{K_A} - \beta_3 \tilde{N}$.

El criterio de Roth-Hurwitz [38] dice que la parte real de las raíces del polinomio definido en (3.20) serán negativas si

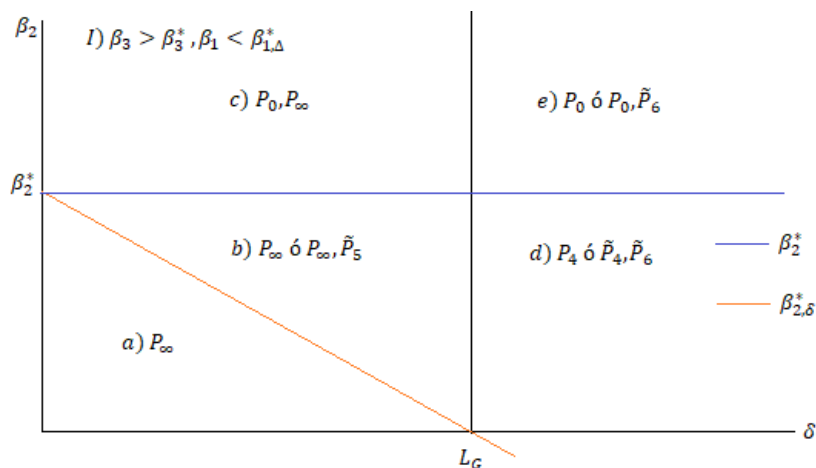
$$a_1 > 0, a_3 > 0 \text{ y } a_1 a_2 - a_3 > 0 \quad (3.20)$$

Por lo tanto, el punto $\tilde{P} = (\tilde{N}, \tilde{G}, \tilde{A})$ será estable si se cumplen las condiciones en (3.20)

Estas condiciones se estudiaron numéricamente, mediante los diagramas de bifurcación que se muestran en el Apéndice. Los resultados obtenidos se resumen en las Figuras 3.8, 3.9 y 3.10, donde se indica la estabilidad de cada equilibrio positivo \tilde{P}_i en cada sub-región del espacio de parámetros. Para obtener más detalles y explicaciones, consulte el Apéndice.

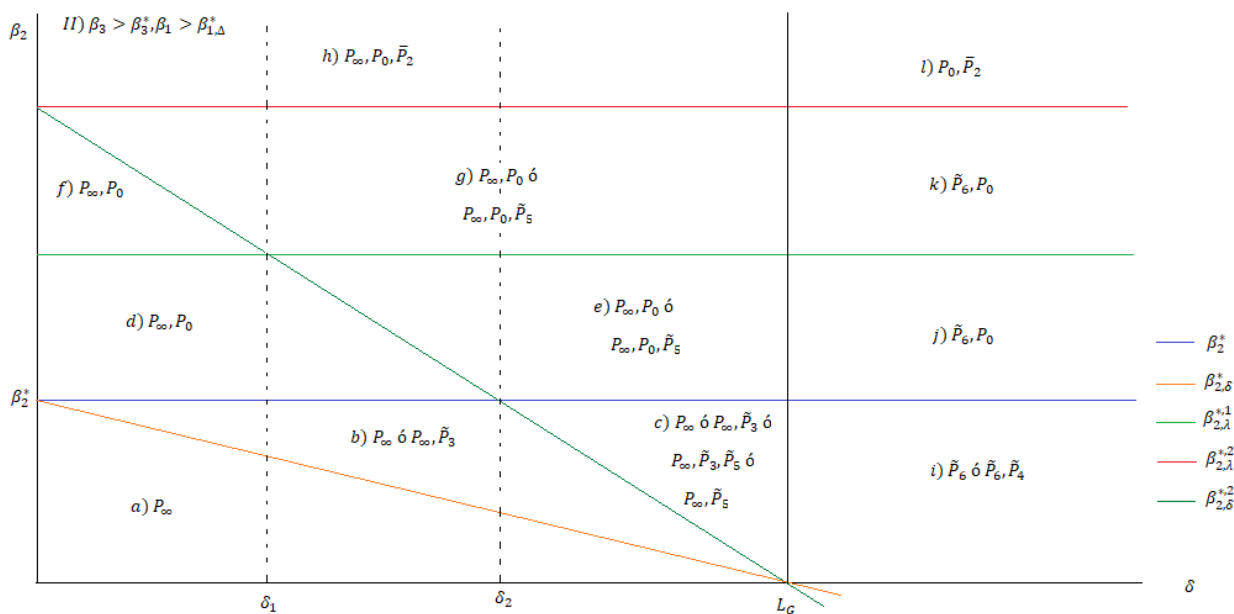
3.3. ANÁLISIS DE ESTABILIDAD DEL MODELO

Figura 3.8: Equilibrios positivos localmente estables en el caso I.



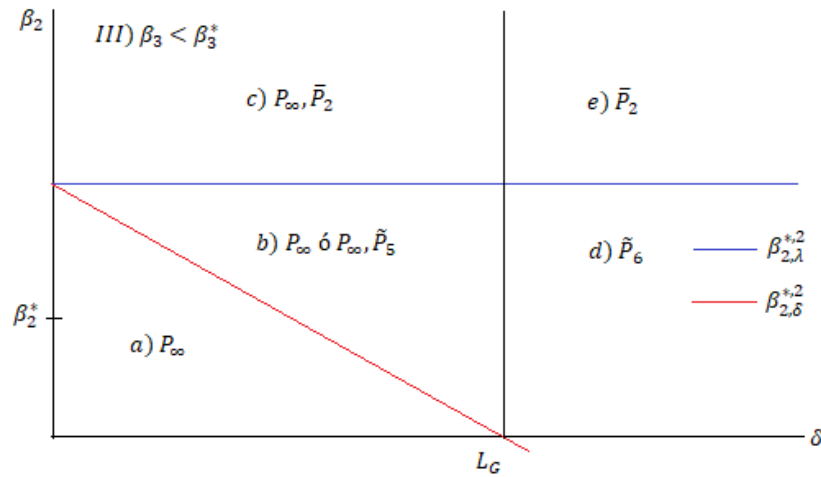
Nota. En este caso $\beta_3 > \beta_3^*$, $\beta_1 < \beta_{1,\Delta}^*$. Adaptado de *Equilibria locally stable in each sub-region of parameter space*. (p. 28), por A. C. Fassoni, 2016, *Modelos matemáticos em câncer abordando fase inicial e tratamento de tumor avascular*. Todos los derechos reservados (2024) por licenciatarario.

Figura 3.9: Equilibrios positivos localmente estables en el caso II.



Nota. En este caso $\beta_3 > \beta_3^*$ y $\beta_1 > \beta_{1,\Delta}^*$. Adaptado de *Equilibria locally stable in each sub-region of parameter space*. (p. 28), por A. C. Fassoni, 2016, *Modelos matemáticos em câncer abordando fase inicial e tratamento de tumor avascular*. Todos los derechos reservados (2024) por licenciatarario.

Figura 3.10: *Equilibrios positivos localmente estables en el caso III.*



Nota. En este caso $\beta_3 < \beta_3^*$. Adaptado de *Equilibria locally stable in each sub-region of parameter space.* (p. 28), por A. C. Fassoni, 2016, *Modelos matemáticos em câncer abordando fase inicial e tratamento de tumor avascular.* Todos los derechos reservados (2024) por licenciatarario.

Los siguientes cuadros muestran los puntos de equilibrio positivos en cada región del espacio de parámetros. En muchos casos se puede ver que algunas soluciones convergen para apuntar al “infinito” tales como $(N, G, A) = (N, \infty, \infty)$ que será denotado por P_∞ . Como se comentó anteriormente, P_∞ representa la supervivencia de las células G en una cantidad muy alejada de $G = 0$, debido a la falta de un término logístico en la dinámica de G . Además, en cada región donde aparece “(M)” después de dos puntos, puede ocurrir una colisión entre estos dos puntos dependiendo de otros parámetros, y los puntos pueden ser positivos o no. También se indica la estabilidad de los puntos de equilibrio: *negro* para estable y *rojo* para inestable. Las celdas donde aparece P_0 de color azul, representan regiones del espacio de parámetros donde dicho punto es estable, es decir, el cáncer puede ser eliminado.

Todos los resultados para los puntos P_0, \bar{P}_1 y \bar{P}_2 y aquellos sobre la positividad de los puntos $\tilde{P}_i, i = 3, 4, 5, 6$ se demostraron matemáticamente, mientras que los resultados sobre la estabilidad de $\tilde{P}_i, i = 3, 4, 5, 6$ y P_∞ se obtuvieron numéricamente (consulte el Apéndice para obtener más detalles).

3.3. ANÁLISIS DE ESTABILIDAD DEL MODELO

		$\beta_3 > \beta_3^*$ (Regiones I y II)		
$\beta_1 < \beta_{1,\Delta}^*$ (Región I)	$\delta < L_G$		$\delta > L_G$	
	$\beta_2 < \beta_{2,\delta}^*$:	a) P_∞ P_0		$\beta_2 < \beta_2^*$: d) $P_4, P_6(M)$ $P_0, P_5(M)$
	$\beta_{2,\delta}^* < \beta_2 < \beta_2^*$:	b) $P_5(M), P_\infty$ $P_0, P_6(M)$		
$\beta_2^* < \beta_2$:	c) P_0, P_∞ P_6		$\beta_2^* < \beta_2$: e) $P_0, P_6(M)$ $P_5(M)$	
$\beta_1 > \beta_{1,\Delta}^*$ (Región II)	$\delta < \delta_1$	$\delta_1 < \delta < \delta_2$	$\delta_2 < \delta < L_G$	$\delta > L_G$
	$\beta_2 < \beta_{2,\delta}^*$: a) P_∞ P_0, P_1, P_2	$\beta_2 < \beta_{2,\delta}^*$: a) P_∞ P_0, P_1, P_2	$\beta_2 < \beta_{2,\delta}^*$: a) P_∞ P_0, P_1, P_2	$\beta_2 < \beta_2^*$: i) $P_6, P_4(M)$ $P_0, P_1, P_2, P_5(M)$
	$\beta_{2,\delta}^* < \beta_2 < \beta_2^*$: b) $P_3(M), P_\infty$ $P_0, P_1, P_2, P_4(M)$	$\beta_{2,\delta}^* < \beta_2 < \beta_2^*$: b) $P_3(M), P_\infty$ $P_0, P_1, P_2, P_4(M)$	$\beta_{2,\delta}^* < \beta_2 < \beta_2^*$: b) $P_3(M), P_\infty$ $P_0, P_1, P_2, P_4(M)$	
	$\beta_2^* < \beta_2 < \beta_{2,\lambda}^{*1}$: d) P_0, P_∞ P_1, P_2, P_4	$\beta_2^* < \beta_2 < \beta_{2,\delta}^{*2}$: d) P_0, P_∞ P_1, P_2, P_4	$\beta_{2,\delta}^{*2} < \beta_2 < \beta_2^*$: c) $P_3(M), P_5(M), P_\infty$ $P_0, P_1, P_2, P_4(M), P_6(M)$	
	$\beta_{2,\lambda}^{*1} < \beta_2 < \beta_{2,\delta}^{*2}$: f) P_0, P_∞ P_1, P_2	$\beta_{2,\delta}^{*2} < \beta_2 < \beta_{2,\lambda}^{*1}$: e) $P_0, P_5(M), P_\infty$ $P_1, P_2, P_4, P_6(M)$	$\beta_2^* < \beta_2 < \beta_{2,\lambda}^{*1}$: e) $P_0, P_5(M), P_\infty$ $P_1, P_2, P_4, P_6(M)$	$\beta_2^* < \beta_2 < \beta_{2,\lambda}^{*1}$: j) P_6, P_0 P_1, P_2, P_5
	$\beta_{2,\delta}^{*2} < \beta_2 < \beta_{2,\lambda}^{*2}$: g) $P_0, P_5(M), P_\infty$ $P_1, P_2, P_6(M)$	$\beta_{2,\lambda}^{*1} < \beta_2 < \beta_{2,\delta}^{*2}$: g) $P_0, P_5(M), P_\infty$ $P_1, P_2, P_6(M)$	$\beta_{2,\lambda}^{*1} < \beta_2 < \beta_{2,\lambda}^{*2}$: g) $P_0, P_5(M), P_\infty$ $P_1, P_2, P_6(M)$	$\beta_{2,\lambda}^{*1} < \beta_2 < \beta_{2,\lambda}^{*2}$: k) P_6, P_0 P_1, P_2
	$\beta_{2,\lambda}^{*2} < \beta_2$: h) P_0, P_2, P_∞ P_1, P_6	$\beta_{2,\lambda}^{*2} < \beta_2$: h) P_0, P_2, P_∞ P_1, P_6	$\beta_{2,\lambda}^{*2} < \beta_2$: h) P_0, P_2, P_∞ P_1, P_6	$\beta_{2,\lambda}^{*2} < \beta_2$: l) P_2, P_0 P_1, P_2

Cuadro 3.2: Puntos de equilibrio internos positivos en las regiones I y II.

$\beta_3 < \beta_3^*$ (Región III)	
$\delta < L_G$	$\delta > L_G$
$\beta_2 < \beta_{2,\delta}^{*2}$: a) P_∞ P_0, P_2	$\beta_2 < \beta_{2,\delta}^{*2}$: d) P_6 P_0, P_2
$\beta_{2,\delta}^{*2} < \beta_2 < \beta_{2,\lambda}^{*2}$: b) $P_5(M), P_\infty$ $P_0, P_2, P_6(M)$	
$\beta_{2,\lambda}^{*2} < \beta_2$: c) P_2, P_∞ P_0, P_6	$\beta_{2,\lambda}^{*2} < \beta_2$: e) P_2 P_0

Cuadro 3.3: Puntos de equilibrio internos positivos en la región III.

Conclusiones

Con el propósito de comprender los aspectos biológicos del cáncer, el Dr. Artur César Fassoni propuso un modelo matemático basado en un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineal que considera tres tipos de células: las normales, las premalignas y las cancerígenas. En este modelo se describe la aparición y el establecimiento del cáncer en un tejido normal cualquiera e incorpora en su hipótesis tres sellos distintivos: autosuficiencia en las señales de crecimiento, insensibilidad a las señales anti-crecimiento y evasión de la apoptosis [25].

Las ecuaciones de Fassoni están basadas de los primeros modelos unidimensionales relacionados a poblaciones como lo son: el de Malthus y el de Verhulst [39]. Así como también del modelo bipoblacional más representativo: el de Lotka - Volterra [34] y de los primeros modelos relacionados al cáncer como: el de Kuznetsov o el de Kirschner-Panetta [20], [21]. Es por ello que el estudio de estos modelos clásicos es fundamental para comprender el porqué del uso de algunos parámetros y/o ecuaciones; ya que si bien es cierto algunos de estos modelos han descrito bien el ritmo de crecimiento de poblaciones al nivel macroscópico, también es cierto que han funcionado bien en la descripción del crecimiento bacteriológico y celular.

El análisis de estabilidad de los puntos de equilibrio del sistema no lineal, basados en el método indirecto de Lyapunov, permitieron obtener condiciones generales en ausencia de células premalignas y cancerosas (equilibrio trivial), así como también condiciones que caracterizaron globalmente la dinámica del subsistema de límites sin células precancerosas. Este subsistema (que consta sólo de células normales y cancerosas) es un sistema simple pero presenta un comportamiento interesante y capta bien la posibilidad de un tumor crecimiento en función de los parámetros. Puede utilizarse como base para construir modelos más complejos incorporando otros fenómenos.

El modelo completo también se estudió en detalle. La existencia de equilibrios no triviales se caracterizó en todo el espacio de parámetros y la estabilidad de estos equilibrios se demostró analíticamente.

Desde el punto de vista biológico, un punto de equilibrio será estable cuando la capacidad de reacción del tejido en ese punto es capaz de eliminar las pocas células mutantes que surgen con el tiempo, permitiendo así que las tres poblaciones puedan coexistir en equili-

brio e impidiendo que células mutantes se escapen hacia otro estado (tumor) perjudicando al organismo que lo posee. Por otro lado, un punto de equilibrio será inestable si pequeñas perturbaciones alrededor del mismo provocaran la aparición de algunas células mutantes que rompieran el tejido del estado homeostático (estado de equilibrio del sistema) conduciendo así a la progresión de un tumor cancerígeno.

El futuro del estudio matemático del cáncer es muy prometedor pues modelos como el del Dr. Fasconi buscan aproximar de una mejor manera el ritmo de crecimiento de las células normales, premalignas y cancerígenas en un instante de tiempo determinado. Este modelo, en colaboración con investigadores del área biomédica, ayudará a predecir si una persona estaría desarrollando un tumor maligno en algún tejido de su cuerpo. Así pues, un médico podrá detectarlo a tiempo y asignará el mejor tratamiento que pueda salvar su vida.

Apéndice

En este apartado, se presentan pruebas y detalles sobre la existencia y estabilidad de los puntos de equilibrio no triviales.

Existencia

Las raíces de (3.15) son los puntos de intersección de las gráficas de $f(A)$ y $g(A)$ en (3.16). Las raíces de $f(A)$ son $A = 0, A_M, \bar{A}_1$ y \bar{A}_2 (donde $\bar{A}_1 < \bar{A}_2$ son las raíces de $q(A)$), y sus posiciones relativas determinan los intervalos donde $f(A) > 0$. El polinomio $g(A)$ es siempre positivo y tiene una raíz doble $A = A_m$. Si se conocen las posiciones relativas de las raíces de f y g , se podrá determinar, mediante análisis gráfico, la posición de las raíces $\tilde{A}_i, i = 3, 4, 5, 6$, y luego, saber cuál de ellos da lugar a un equilibrio positivo \tilde{P}_i .

Nótese que $\tilde{N} > 0$ siempre que $\tilde{A} > 0$. Por lo tanto, a partir de la expresión de \tilde{G} en (3.14), se obtienen las siguientes condiciones para que un punto de equilibrio \tilde{P}_i sea positivo:

1. Si $\delta < L_G$ y $\beta_2 < \beta_2^*$, entonces \tilde{P}_i es positivo si y solo sí, las raíces \tilde{A}_i están en el intervalo $I_1 = [0, A_M]$ (que está vacío si $\beta_2 < \beta_{2,\delta}^*$).
2. Si $\delta < L_G$ y $\beta_2 > \beta_2^*$, entonces \tilde{P}_i es positivo si y solo sí, las raíces \tilde{A}_i están en el intervalo $I_2 = [A_m, A_M]$.
3. Si $\delta > L_G$ y $\beta_2 < \beta_2^*$, entonces \tilde{P}_i es positivo si y solo sí, las raíces \tilde{A}_i están en el intervalo $I_3 = [0, \infty)$.
4. Si $\delta > L_G$ y $\beta_2 > \beta_2^*$, entonces \tilde{P}_i es positivo si y solo sí, las raíces \tilde{A}_i están en el intervalo $I_4 = [A_m, \infty)$.

De las definiciones de $\beta_2^*, \beta_{2,\lambda}^{*i}, A_m, A_M$ y $\beta_{2,\delta}^{*i}$ en (3.3), (3.11), (3.17) y (3.18), se obtienen las siguientes relaciones:

$$A_m > 0 \iff \beta_2 > \beta_2^* \quad (3.21)$$

$$A_M > 0 \iff \beta_2 > \beta_{2,\delta}^{*i} \text{ y } \delta < L_G \quad (3.22)$$

$$\bar{A}_i < A_m \iff \beta_2 > \beta_{2,\lambda}^{*i}, \quad i = 1, 2 \quad (3.23)$$

$$\bar{A}_i < A_M \iff \beta_2 > \beta_{2,\delta}^{*i} \text{ y } \delta < L_G, \quad i = 1, 2 \quad (3.24)$$

Además, se tiene que:

$$\begin{aligned}
 \lim_{A \rightarrow \pm\infty} f(A) &= -\infty, \text{ si } \delta < L_G \\
 \lim_{A \rightarrow \pm\infty} f(A) &= +\infty, \text{ si } \delta > L_G, \text{ y} \\
 \lim_{A \rightarrow \pm\infty} |f(A)/g(A)| &= +\infty
 \end{aligned} \tag{3.25}$$

Además, de (3.18), nótese que en el caso II, con $0 < \bar{A}_1 < \bar{A}_2$, se tiene:

$$0 < \delta_1 < \delta_2 < L_G \tag{3.26}$$

Con las relaciones (3.21-3.26), y considerando cada uno de los casos I, II y III que determinan la existencia de raíces positivas \bar{A}_1 y \bar{A}_2 para $q(A)$, se tiene toda la información sobre las raíces de $f(A)$ y $g(A)$ y se puede determinar cuáles raíces \tilde{A}_i , $i = 3, 4, 5, 6$, se encuentra en el intervalo apropiado I_j . Los umbrales para β_2 y δ en cada caso se pueden ver en las figuras 3.5, 3.6 y 3.7, así como un resumen de los resultados.

A continuación se ilustran varios subcasos de los gráficos de $f(A)$ y $g(A)$. Las raíces de la ecuación (3.15) son los puntos de intersección de ambos gráficos, y deben ocurrir en un intervalo apropiado I_j , para dar origen a equilibrios positivos \tilde{P}_i . Las raíces de $f(A)$ son $A = 0, A_M, \bar{A}_1$ y \bar{A}_2 y sus posiciones relativas determinan los intervalos donde $f(A) > 0$. El polinomio $g(A)$ es siempre positivo y tiene una raíz doble en $A = A_m$.

1. Si $\beta_3 > \beta_3^*$ y $\beta_1 < \beta_{1,\Delta}^*$, las raíces $\bar{A}_i, i = 1, 2$, son complejas o negativas.

Para $\delta < L_G$, los umbrales para β_2 que son de interés se encuentran en $0 < \beta_{2,\delta}^* < \beta_2^*$. Se tiene pues:

- a) Si $\beta_2 < \beta_{2,\delta}^*$, el intervalo de viabilidad I_1 es vacío. Por tanto, no hay equilibrio positivo \tilde{P}_i .

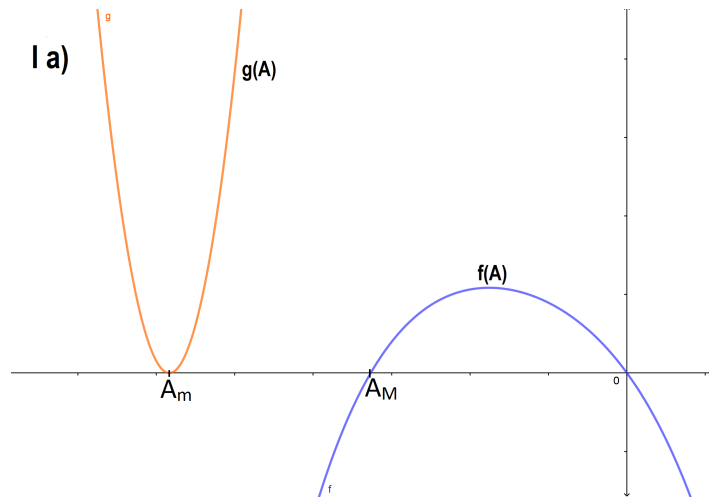


Figura 3.11: Gráfico de $f(A)$ y $g(A)$ para el caso I a).

- b) Si $\beta_{2,\delta}^* < \beta_2 < \beta_2^*$, entonces, de (3.21) y (3.22), se tiene $A_m < 0 < A_M$. Las gráficas de $f(A)$ y $g(A)$ pueden cruzarse ninguna o dos veces en el intervalo I_1 . Esto depende del valor de ξ . Para ξ por debajo de cierto umbral ξ^* , la gráfica de $g(A)$ interseca la curva de $f(A)$ dos veces. Para $\xi > \xi^*$, los gráficos no se cruzan. El valor de ξ^* es el valor de ξ tal que los gráficos f y g son tangentes en una raíz \tilde{A} . Por lo tanto, (ξ^*, \tilde{A}) es una solución del sistema:

$$\begin{cases} f(A) = g(A) \\ f'(A) = g'(A) \end{cases}$$

Por lo tanto, dos equilibrios, digamos \tilde{P}_5 y \tilde{P}_6 , son ambas positivas, o todos los equilibrios son no positivos.

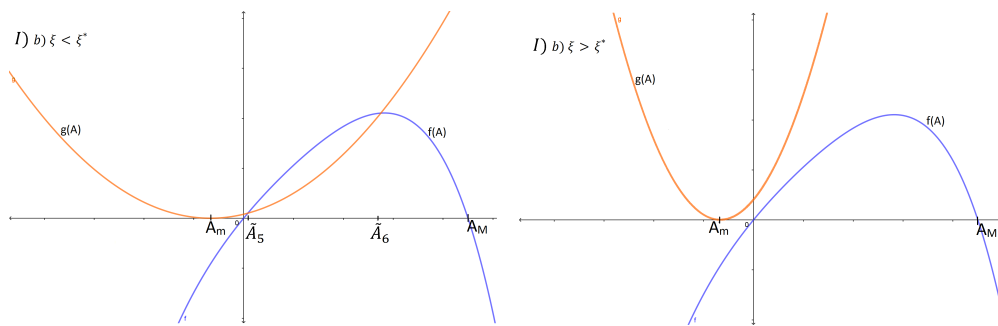


Figura 3.12: Gráfico de $f(A)$ y $g(A)$ para el caso I b).

- c) Si $\beta_2 > \beta_2^*$, se tiene $0 < A_m < A_M$. Las gráficas de f y g se interceptan en $\tilde{A}_5 < A_m$ y a $\tilde{A}_6 \in I_2$. Por lo tanto, \tilde{P}_6 es el único equilibrio positivo \tilde{P}_i .

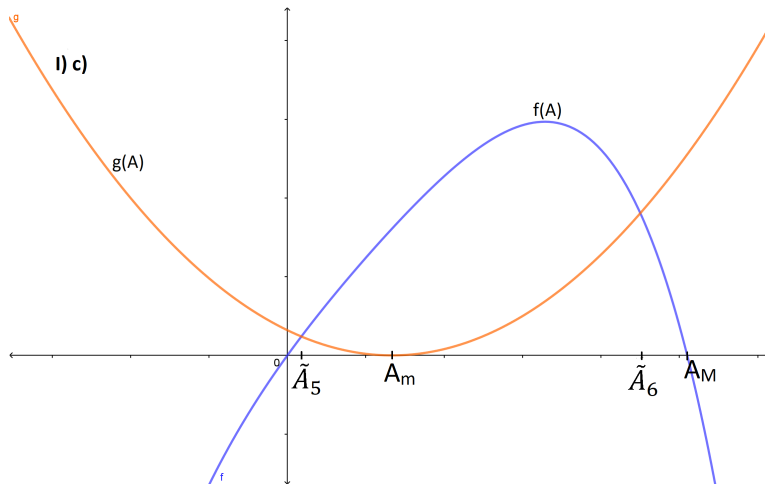


Figura 3.13: Gráfico de $f(A)$ y $g(A)$ para el caso I c).

Para $\delta > L_G$, los umbrales para β_2 satisfacen $\beta_{2,\delta}^* < 0 < \beta_2^*$. Se tiene:

- d) Si $\beta_2 < \beta_{2,\delta}^*$, entonces $A_M < A_m < 0$. Como f es un polinomio de cuarto grado, mientras que g tiene grado dos, de (3.25) se tiene que $f(A) > g(A)$ para A suficientemente grande. Como $f(0) = 0 < g(0)$, hay al menos una raíz \tilde{A}_i en el intervalo $I_3 = [0, \infty)$. Otras dos raíces pueden encontrarse en este intervalo, dependiendo de otros parámetros, como el anterior. Por lo tanto, el equilibrio \tilde{P}_4 es positivo, y \tilde{P}_5 y \tilde{P}_6 pueden ser ambos positivos.

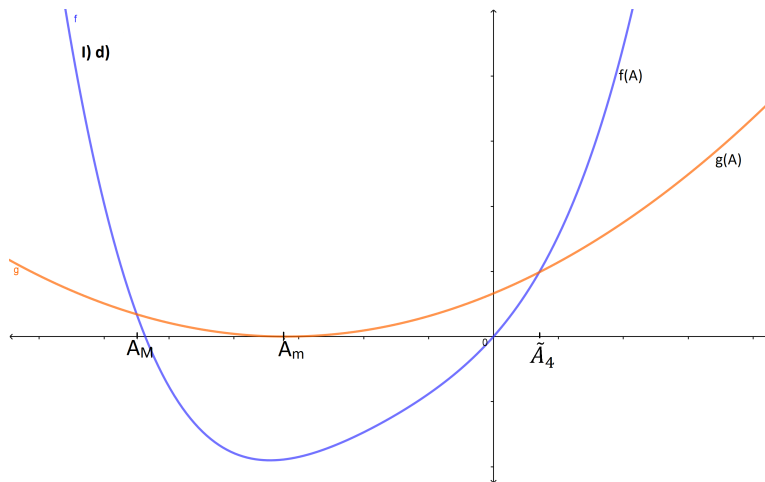


Figura 3.14: Gráfico de $f(A)$ y $g(A)$ para el caso I d).

- e) Si $\beta_2 > \beta_{2,\delta}^*$, entonces $A_M < 0 < A_m$. Las gráficas de f y g se intersectan en una raíz en el intervalo $(0, A_m)$, el cual no resulta en un \tilde{P}_i positivo. Es posible que los gráficos se crucen dos veces o ninguna vez en el intervalo (A_m, ∞) . Así, ningún punto \tilde{P}_i es positivo, o \tilde{P}_5 y \tilde{P}_6 son ambos positivos.

2. Si $\beta_3 > \beta_3^*$ y $\beta_1 > \beta_{1,\Delta}^*$, las raíces \bar{A}_1 y \bar{A}_2 son positivas, con $\bar{A}_1 < \bar{A}_2$.

Si $\delta < L_G$, se tiene:

- a) Si $\beta_2 < \beta_{2,\delta}^*$, no hay positivo \tilde{P}_i , ya que I_1 es vacío.
- b) Si $\beta_{2,\delta}^* < \beta_2 < \min \{ \beta_2^*, \beta_{2,\delta}^{*,2} \}$, se tiene $A_m < 0 < \min \{ \bar{A}_1, A_M \} < \max \{ \bar{A}_1, A_M \} < \bar{A}_2$. Así, $f(A)$ es positivo solo en el intervalo I_2 para valores $A \in [0, \min \{ \bar{A}_1, A_M \}]$. Como $g(A) > 0$ para $A > A_m$, las gráficas f y g pueden cruzarse ninguna o dos veces en I_2 , de nuevo dependiendo de ζ . Por lo tanto, o no hay equilibrios positivos \tilde{P}_i , o \tilde{P}_3 y \tilde{P}_4 son positivos.
- c) Si $\beta_{2,\delta}^{*,2} < \beta_2 < \beta_2^*$, luego $A_m < 0 < \bar{A}_1 < \bar{A}_2 < A_M$. Las gráficas de f y g pueden cruzarse ninguna o dos veces en el intervalo $[0, \bar{A}_1]$, y también ninguna o dos veces en el intervalo $[\bar{A}_2, A_M]$. Así, los equilibrios \tilde{P}_3 y \tilde{P}_4 pueden ser positivos o no y lo mismo ocurre con \tilde{P}_5 y \tilde{P}_6 . Por lo tanto, se puede tener cero, dos o cuatro equilibrios positivos. \tilde{P}_i

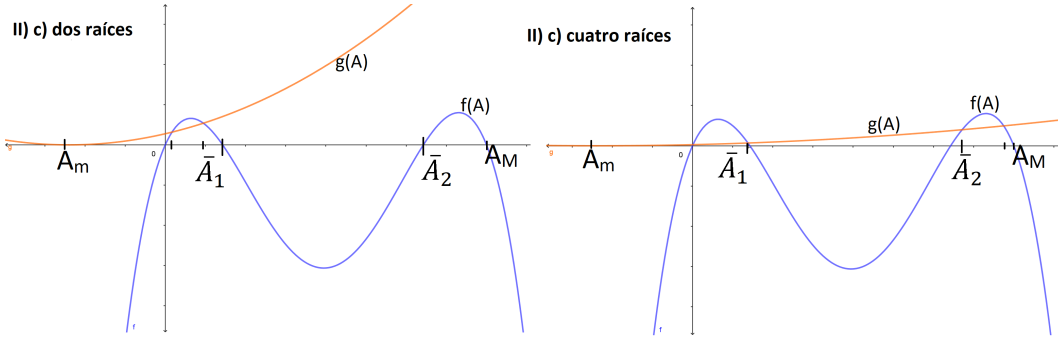


Figura 3.15: Gráfico de $f(A)$ y $g(A)$ para el caso II c).

- d) Si $\beta_2^* < \beta_2 < \min \{ \beta_{2,\lambda}^{*,1}, \beta_{2,\delta}^{*,2} \}$, entonces $0 < A_m < \min \{ \bar{A}_1, A_M \} < \max \{ \bar{A}_1, A_M \} < \bar{A}_2$. Así, como $f(A)$ es positivo sólo en el intervalo I_2 si $A \in [A_m, \min \{ \bar{A}_1, A_M \}]$, y como $g(A_m) = 0$, la única raíz en el intervalo I_2 es \tilde{A}_4 , y sólo \tilde{P}_4 es positivo.
- e) Si $\max \{ \beta_2^*, \beta_{2,\delta}^{*,2} \} < \beta_2 < \beta_{2,\lambda}^{*,1}$, entonces $0 < A_m < \bar{A}_1 < \bar{A}_2 < A_M$. Se tiene $f(A) > 0$ para $A \in (A_m, \bar{A}_1) \cup (\bar{A}_2, A_M)$. Como $g(A_m) = 0$, la única raíz en (A_m, \bar{A}_1) es \tilde{A}_4 . Las raíces \tilde{A}_5 y \tilde{A}_6 pueden estar ambos en (\bar{A}_2, A_M) , o ambos no existen, dependiendo del valor de ζ . Por lo tanto, \tilde{P}_4 es positivo y \tilde{P}_5 y \tilde{P}_6 pueden ser ambos positivos.

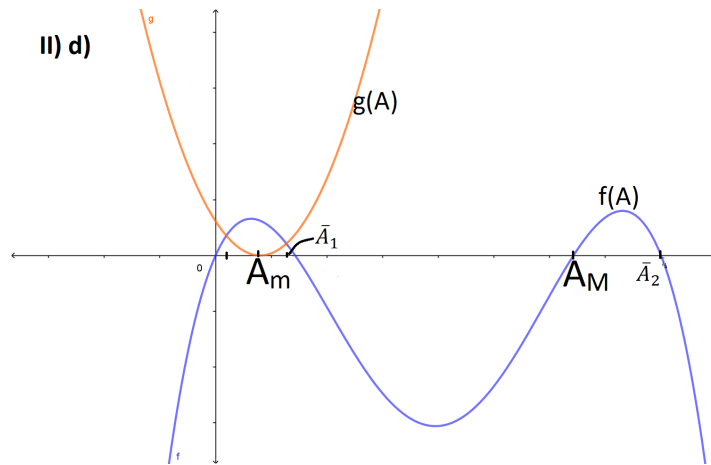


Figura 3.16: Gráfico de $f(A)$ y $g(A)$ para el caso II d).

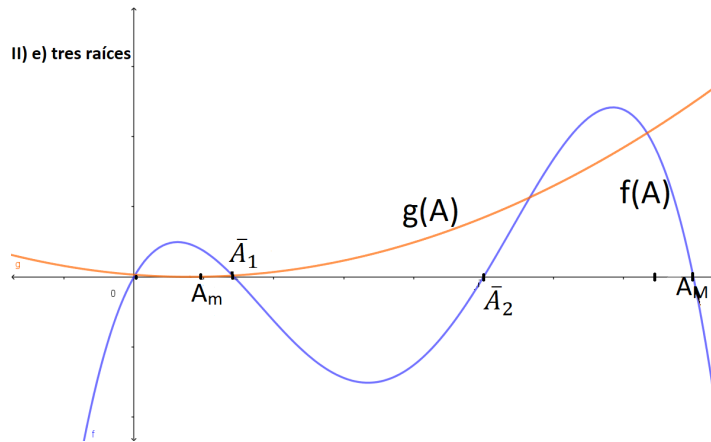


Figura 3.17: Gráfico de $f(A)$ y $g(A)$ para el caso II e).

- f) Si $\beta_{2,\lambda}^{*,1} < \beta_2 < \beta_{2,\delta}^{*,2}$, entonces $0 < \bar{A}_1 < A_m < A_M < \bar{A}_2$. Por lo tanto, $f(A) < 0$ en I_2 , de tal manera ningún \tilde{P}_i es positivo, $i = 3, 4, 5, 6$.
- g) Si $\max\{\beta_{2,\delta}^{*,2}, \beta_{2,\lambda}^{*,1}\} < \beta_2 < \beta_{2,\lambda}^{*,2}$, entonces $0 < \bar{A}_1 < A_m < \bar{A}_2 < A_M$. En I_2 , se tiene $f(A) > 0$ sólo si $A \in [\bar{A}_2, A_M]$. Así, los gráficos de f y g pueden cruzarse ninguna o dos veces (en \tilde{A}_5 y \tilde{A}_6) en el intervalo I_2 . Por lo tanto, sólo \tilde{P}_5 y \tilde{P}_6 pueden ser positivos.
- h) Si $\beta_2 > \beta_{2,\lambda}^{*,2}$, entonces $0 < \bar{A}_1 < \bar{A}_2 < A_m < A_M$. Las gráficas de f y g se cruzan exactamente una vez en I_2 , en \tilde{A}_6 . Sólo \tilde{P}_6 es positivo.

Para $\delta > L_G$:

- i) Si $\beta_2 < \beta_2^*$, entonces $\min\{A_m, A_M\} < \max\{A_m, A_M\} < 0 < \bar{A}_1 < \bar{A}_2$. En el intervalo I_3 , f es positiva cuando $0 < A < \bar{A}_1$ o $A > \bar{A}_2$. Como $g(A_m) = 0$, de

(3.25), existe una raíz $\tilde{A}_6 > \bar{A}_2$. En el intervalo $0 < A < \bar{A}_1$, los gráficos pueden cruzarse ninguna o dos veces (en \tilde{A}_4 y \tilde{A}_5). Por lo tanto, \tilde{P}_6 es positivo y \tilde{P}_4 y \tilde{P}_5 pueden ser positivos.

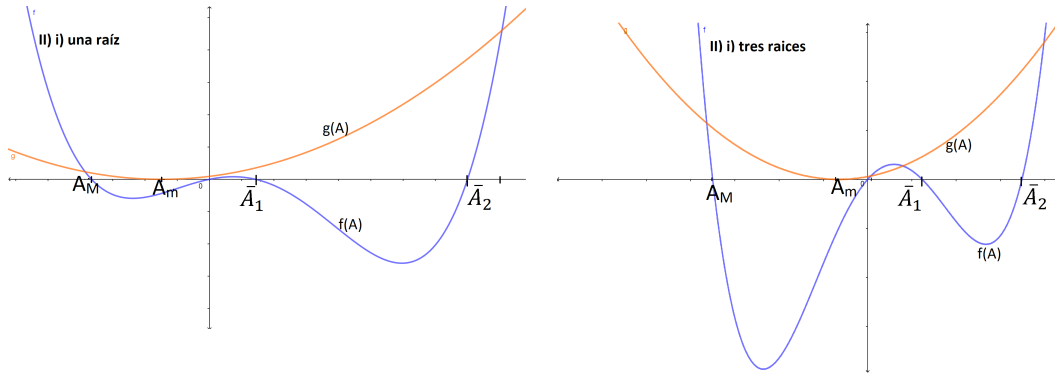


Figura 3.18: Gráfico de $f(A)$ y $g(A)$ para el caso II i).

- j) Si $\beta_2^* < \beta_2 < \beta_{2,\lambda}^{*,1}$, entonces $A_M < 0 < A_m < \bar{A}_1 < \bar{A}_2$. Las gráficas de f y g se intersectan dos veces en $\tilde{A}_5 < \bar{A}_1$ y $\tilde{A}_6 > \bar{A}_2$. \tilde{P}_5 y \tilde{P}_6 son positivos.
- k) Si $\beta_{2,\lambda}^{*,1} < \beta_2 < \beta_{2,\lambda}^{th,2}$, se tiene $A_M < 0 < \bar{A}_1 < A_m < \bar{A}_2$. Las gráficas se interceptan exactamente una vez en I_4 , en $\tilde{A}_6 > \bar{A}_2$. Por lo tanto, sólo \tilde{P}_6 es positivo.
- l) Si $\beta_2 > \beta_{2,\lambda}^{*,2}$, se tiene $A_M < 0 < \bar{A}_1 < \bar{A}_2 < A_m$. Por lo tanto, las cuatro raíces de $f(A)$ se colocan antes de A_m , de tal manera que f es una función estrictamente creciente para $A > A_m$, porque los tres puntos posibles donde $f'(A) = 0$ se encuentran entre las raíces de f . Como $f(A_m) > 0 = g(A_m)$, los gráficos no pueden cruzarse en el intervalo I_4 . Por lo tanto, ningún \tilde{P}_i es positivo.

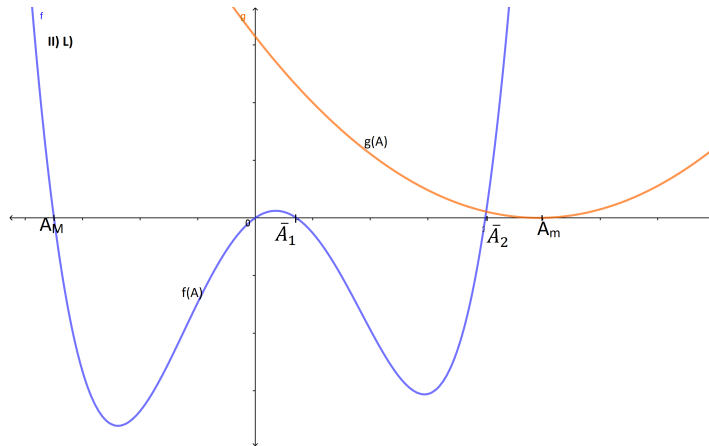


Figura 3.19: Gráfico de $f(A)$ y $g(A)$ para el caso II l).

3. Si $\beta_3 < \beta_3^*$, entonces $\bar{A}_1 < 0 < \bar{A}_2$.

Para $\delta < L_G$, se tiene:

a) Si $\beta_2 < \beta_{2,\delta}^{*,2}$, no hay positivo \tilde{P}_i . De hecho, si $\beta_2 < \beta_{2,\delta}^{*,2}$, se tiene $A_m < A_M < 0 < \bar{A}_2$, y el intervalo I_1 es vacío. Si $\beta_{2,\delta}^* < \beta_2 < \beta_{2,\delta}^{*,2}$, se tiene $A_1 < 0 < A_M < \bar{A}_2$, de tal manera que $f(A) < 0$ para $A \in [0, A_M]$. Como $g(A) \geq 0$, no hay raíz \tilde{A}_i en el intervalo I_1 (para $\beta_2 < \beta_2^*$) y I_2 (para $\beta_2 > \beta_2^*$).

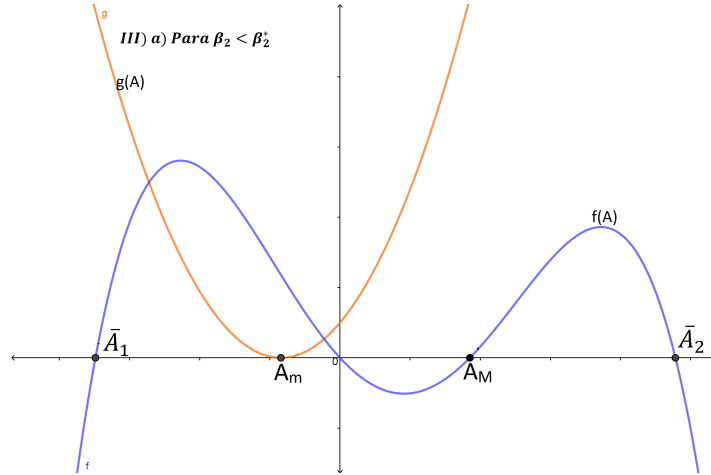


Figura 3.20: Gráfico de $f(A)$ y $g(A)$ para el caso III a) con $\beta_2 < \beta_2^*$.

b) Si $\beta_{2,\delta}^{*,2} < \beta_2 < \beta_{2,\lambda}^{*,2}$, entonces $A_1 < 0 < \bar{A}_2 < A_M$. Por lo tanto, $f(A) > 0$ en el intervalo $[\bar{A}_2, A_M]$. Como $A_m < \bar{A}_2$, las gráficas de $f(A)$ y $g(A)$ pueden cruzarse ninguna o dos veces en el intervalo $[\bar{A}_2, A_M] \subset I_j, j = 1, 2$. Por lo tanto, puede haber cero o dos equilibrios positivos \tilde{P}_i, \tilde{P}_5 y \tilde{P}_6 .

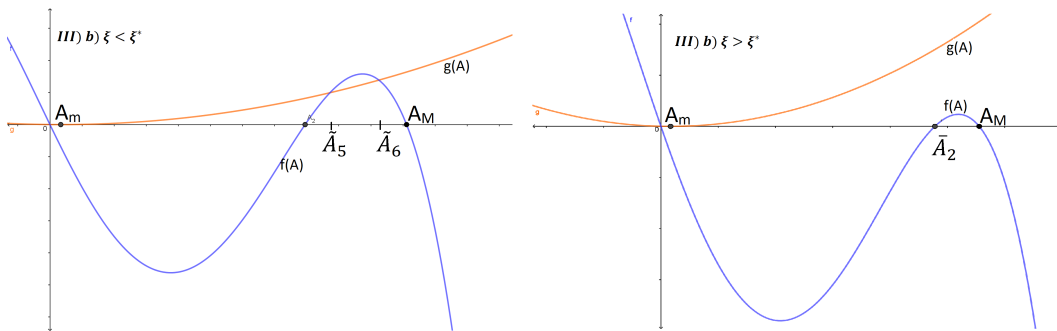


Figura 3.21: Gráfico de $f(A)$ y $g(A)$ para el caso III b).

c) Si $\beta_2 > \beta_{2,\lambda}^{*,2}$, entonces $A_1 < 0 < \bar{A}_2 < A_m < A_M$. Así, hay exactamente una raíz \tilde{A}_i en el intervalo I_2 . Por lo tanto, sólo \tilde{P}_6 es positivo.

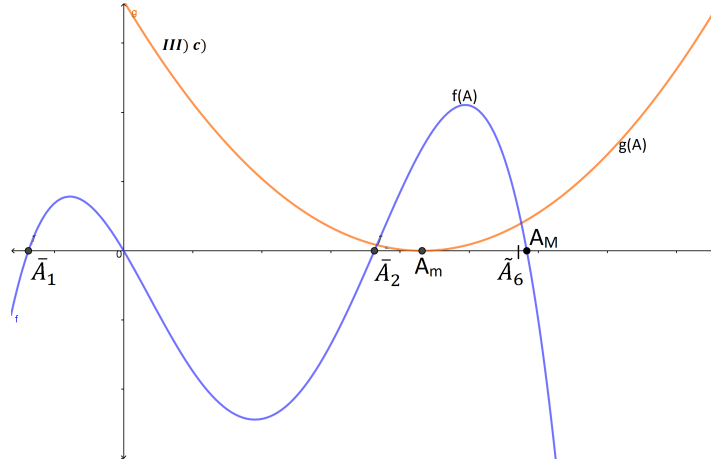


Figura 3.22: Gráfico de $f(A)$ y $g(A)$ para el caso III c).

Si $\delta > L_G$, se tiene:

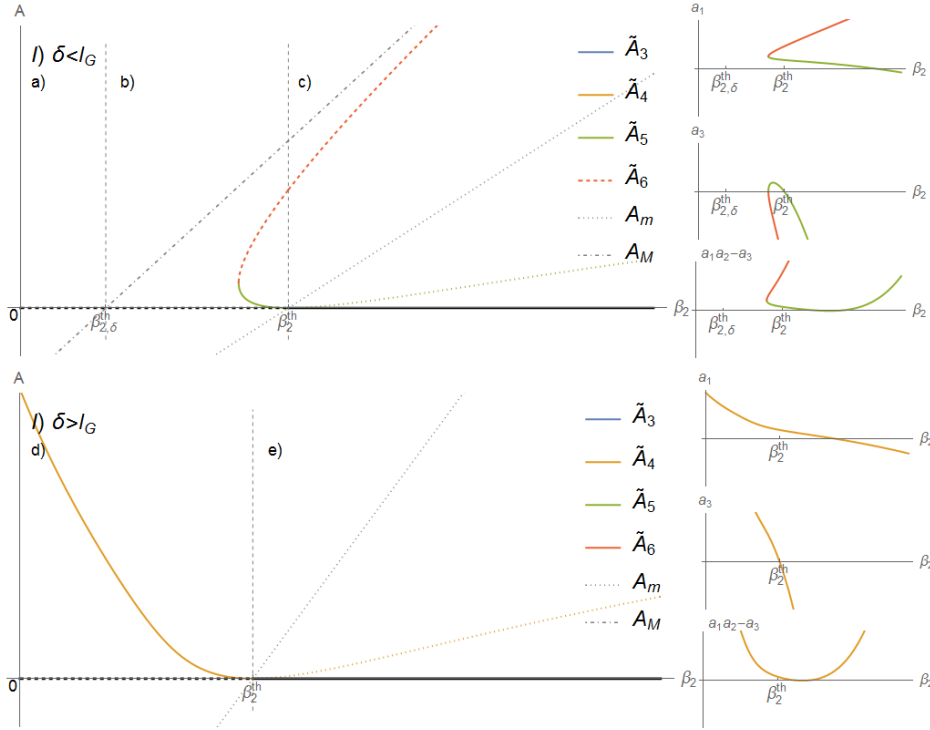
- d) Si $\beta_2 < \beta_{2,\lambda}^{*,2}$, entonces $\min\{\bar{A}_1, A_M\} < \max\{\bar{A}_1, A_M\} < 0 < \bar{A}_2$, con $A_m < \bar{A}_2$. Si $A > \max\{A_m, 0\}$, $f(A)$ es positivo sólo si $A > \bar{A}_2$. Así, sólo hay una raíz $\tilde{A}_i > \max\{A_m, 0\}$, que es \tilde{A}_6 . Por lo tanto, sólo \tilde{P}_6 es positivo.
- e) Si $\beta_2 > \beta_{2,\lambda}^{*,2}$, se tiene $\min\{\bar{A}_1, A_M\} < \max\{\bar{A}_1, A_M\} < 0 < \bar{A}_2 < A_m$. Las gráficas de f y g pueden cruzarse ninguna o dos veces (en $\tilde{A}_5, \tilde{A}_6 > A_m$) en el intervalo I_4 . Así, o \tilde{P}_5 y \tilde{P}_6 son positivo, o ningún \tilde{P}_i es positivo.

Estabilidad

Ahora, se presentan los resultados numéricos sobre la estabilidad de los equilibrios no triviales \tilde{P}_i , $i = 3, 4, 5, 6$. Las condiciones (3.20) se estudiaron numéricamente. Variando β_2 , se obtuvieron diagramas de bifurcación y se infirió la estabilidad de los equilibrios \tilde{P}_i . En cada uno de los casos I, II y III, se fijó δ en una región determinada, de acuerdo con las figuras 3.5, 3.6 y 3.7, y se permitió que β_2 variara, obteniendo los diagramas de bifurcación para cada valor de δ . En general, se produce una bifurcación cuando β_2 supera los umbrales que limitan las subregiones a), b), c), etc. Los diagramas obtenidos se presentan en las Figuras 3.25, 3.24 y 3.25, haciendo referencia a los casos I, II y III respectivamente. En el gráfico principal de cada figura, se presenta el comportamiento de las raíces \tilde{A}_i en función de β_2 , junto con los valores de A_m y A_M , que delimitan el intervalo donde las raíces \tilde{A}_i dan origen a un \tilde{P}_i positivo (consulte la subsección de existencia para obtener más detalles). El trazado es continuo, discontinuo o punteado, según el equilibrio correspondiente sea estable, inestable, o no positivo, respectivamente. La estabilidad de los puntos \tilde{P}_i fueron determinados observando el menor de los gráficos, donde los coeficientes a_1 , a_3 y $a_1 a_2 - a_3$ se representan frente a β_2 . Los valores $A_0 = 0$, \bar{A}_1 y \bar{A}_2 , correspondiente a los equilibrios P_0 , \bar{P}_1 y \bar{P}_2 , cuya existencia no depende en β_2 , pero la estabilidad sí, también se trazan en el gráfico principal.

Basado en estos diagramas, y corroborado por simulaciones numéricas (no se muestra), se concluye lo siguiente acerca del comportamiento asintótico del sistema (estas conclusiones se obtuvieron numéricamente para un conjunto de valores de parámetro, y puede no ser válido para todo el espacio de parámetros, aunque son válidos en pequeños vecindarios abiertos de estos valores):

Figura 3.23: Diagrama de bifurcación de equilibrios \tilde{P}_i dependiendo de β_2 , en el caso I.



Nota. Adaptado de *Bifurcation diagram of equilibria \tilde{P}_i depending on β_2 , in case I.* (p. 44), por A. C. Fassoni, 2016, *Modelos matemáticos em câncer abordando fase inicial e tratamento de tumor avascular*. Todos los derechos reservados (2024) por licenciatarario.

I) Si $\beta_3 > \beta_3^{th}$ y $\beta_1 < \beta_{1,\Delta}^*$, P_0 es localmente estable, mientras que \tilde{P}_1 y \tilde{P}_2 no son positivos. Los diagramas de bifurcación correspondientes se presentan en la Figura 3.23.

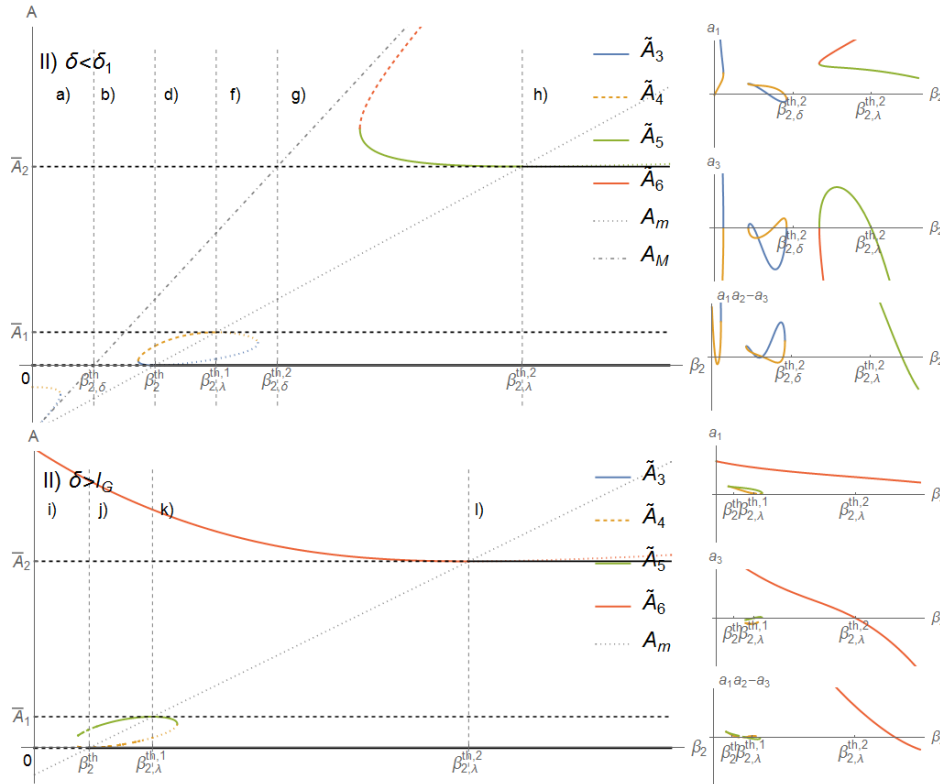
Para $\delta < L_G$, se tiene:

- a) Si $\beta_2 < \beta_{2,\delta}^*$, no hay positivo \tilde{P}_i positivo, y P_0 es inestable. Los resultados numéricos indican que todas las soluciones tienden a P_∞ .
- b) Si $\beta_{2,\delta}^* < \beta_2 < \beta_2^{th}$, P_0 es inestable, y \tilde{P}_5 y \tilde{P}_6 pueden ser positivos, dependiendo de ξ . Si es así, las simulaciones numéricas indican que \tilde{P}_5 es estable y \tilde{P}_6 es inestable, separando soluciones que convergen a \tilde{P}_5 de los que tienden a P_∞ .
- c) Si $\beta_2 > \beta_2^{th}$, P_0 y \tilde{P}_6 son los equilibrios positivos. P_0 es estable y \tilde{P}_6 es inestable, separando las cuencas de atracción de P_0 y P_∞ .

Si $\delta > l_G$, según el diagrama inferior de la Figura 3.23, se tiene:

- d) Si $\beta_2 > \beta_2^{th}$, P_0 es inestable. \tilde{P}_4 es positivo y estable. \tilde{P}_5 y \tilde{P}_6 pueden ser ambos positivo, dependiendo de ζ . Si no es así, las simulaciones numéricas indican que todos las soluciones convergen a \tilde{P}_4 . Si \tilde{P}_5 y \tilde{P}_6 son positivos (no se muestran en la Figura 3.23), \tilde{P}_5 es inestable, separando las cuencas de atracción de \tilde{P}_4 y \tilde{P}_6 , que son estables.
- e) Si $\beta_2 > \beta_2^{th}$, \tilde{P}_4 deja de ser positivo y P_0 se vuelve estable; una bifurcación hacia adelante ocurre. \tilde{P}_5 y \tilde{P}_6 pueden ser ambos positivos y los resultados son análogos a los anteriores casos.

Figura 3.24: Diagrama de bifurcación de equilibrios \tilde{P}_i dependiendo de β_2 , en el caso II.



Nota. Adaptado de *Bifurcation diagram of equilibria \tilde{P}_i depending on β_2 , in case II.* (p. 45), por A. C. Fassoni, 2016, *Modelos matemáticos em câncer abordando fase inicial e tratamento de tumor avascular*. Todos los derechos reservados (2024) por licenciatarario.

- II) Si $\beta_3 > \beta_3^*$ y $\beta_1 > \beta_{1,\Delta}^*$, entonces P_0, \bar{P}_1 y \bar{P}_2 son positivos. \bar{P}_1 es inestable. Para analizar las bifurcaciones con respecto a β_2 , se debe de considerar cuatro intervalos diferentes para parametrizar δ , separado por $0 < \delta_1 < \delta_2 < L_G$ (ver Cuadros 3.2 y 3.3). Los diagramas de bifurcación correspondientes se presentan en la Figura 3.24.

Para $\delta < \delta_1$, se tiene:

- a) Si $\beta_2 < \beta_{2,\delta}^*$, P_0 y \bar{P}_2 son inestables y no hay equilibrio positivo \tilde{P}_i . Todas las soluciones convergen a P_∞ .
- b) Si $\beta_{2,\delta}^* < \beta_2 < \beta_2^{th}$, P_0 y \bar{P}_2 son inestables. Los equilibrios \tilde{P}_3 y \tilde{P}_4 pueden ser positivos (consulte el apéndice en el apartado de existencia para obtener más detalles). Si ocurre, \tilde{P}_3 es estable y \tilde{P}_4 es inestable, separando las cuencas de atracción de \tilde{P}_3 y P_∞ .
- c) Si $\beta_2^* < \beta_2 < \beta_{2,\lambda}^{th,1}$, P_0 es estable y \bar{P}_2 es inestable. \tilde{P}_4 es positivo e inestable, separando las cuencas de atracción de P_0 y P_∞ .
- d) Si $\beta_{2,\lambda}^{*,1} < \beta_2 < \beta_{2,\delta}^{*,2}$, P_0 es estable y \bar{P}_2 inestable. Los equilibrios \tilde{P}_i , $i = 3, 4, 5, 6$, son no positivo. \bar{P}_1 separa las cuencas de atracción de P_0 y P_∞ .
- e) Si $\beta_{2,\delta}^{*,2} < \beta_2 < \beta_{2,\lambda}^{*,2}$, P_0 es estable y \bar{P}_2 es inestable. \tilde{P}_5 y \tilde{P}_6 puede ser positivo. Si pasa, \tilde{P}_5 es estable y \tilde{P}_6 es inestable, lo que separa las cuencas de atracción de \tilde{P}_5 y P_∞ . \bar{P}_1 separa las cuencas de atracción de P_0 y \tilde{P}_5 (o P_0 y P_∞ , cuando \tilde{P}_5 y \tilde{P}_6 no son positivas). Puede haber tres cuencas de atracción.
- f) Si $\beta_2 > \beta_{2,\lambda}^{*,2}$, P_0 y \bar{P}_2 son estables y sus cuencas de atracción están separadas por \bar{P}_1 . \tilde{P}_6 es positivo e inestable, separando las cuencas de atracción de \bar{P}_2 y P_∞ . Hay tres cuencas de atracción.

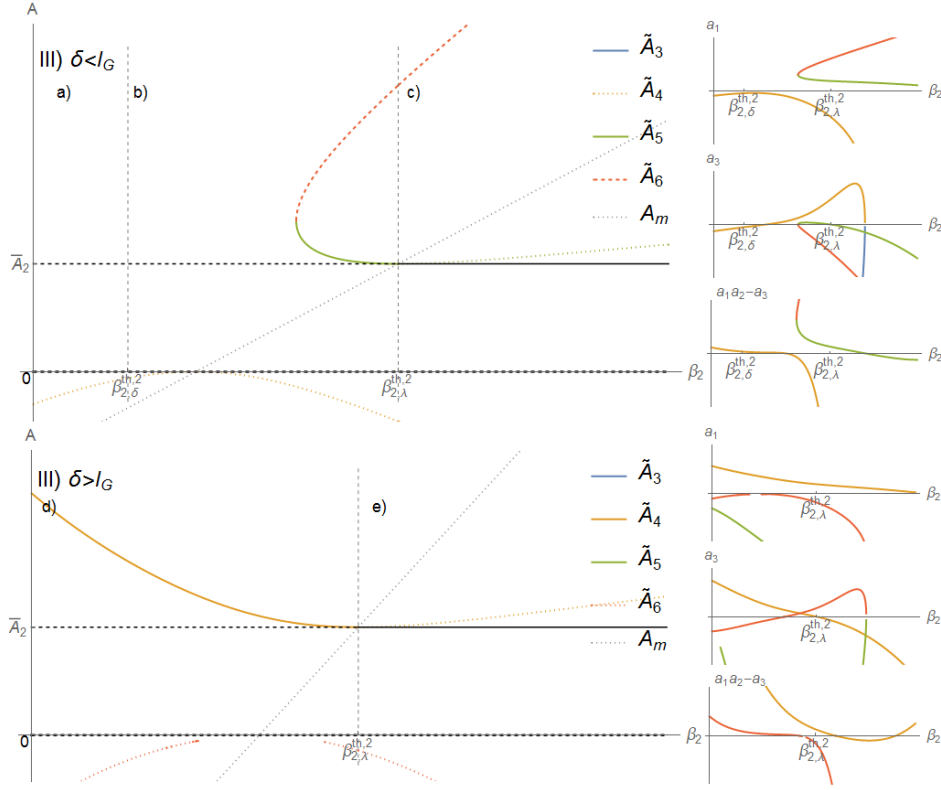
Si $\delta_1 < \delta < \delta_2$, las transiciones ocurren a través de regiones a), b), d), e), g) y h), como se puede observar en las Figuras 3.5, 3.6 y 3.7. El diagrama de bifurcación correspondiente es muy similar al del caso anterior. Lo mismo ocurre en el intervalo $\delta_2 < \delta < L_G$, fueron transiciones ocurren a través de las regiones a), b), c), e), g) y h). En aras de la brevedad, se omiten las descripciones detalladas de estos dos casos, así como los diagramas de bifurcación.

Para $\delta > L_G$, se tiene:

- g) Si $\beta_2 < \beta_2^*$, \tilde{P}_6 es positivo y estable. \tilde{P}_4 y \tilde{P}_5 pueden ser ambos positivos. Si pasa, \tilde{P}_4 es estable, y \tilde{P}_5 inestable, separando las cuencas de atracción de \tilde{P}_6 y \tilde{P}_4 . Si no son positivas, todas las soluciones convergen a \tilde{P}_6 .
- h) Si $\beta_2^* < \beta_2 < \beta_{2,\lambda}^{*,1}$, \tilde{P}_6 es positivo y estable. P_0 es también estable. \tilde{P}_5 es positivo e inestable, separando las cuencas de atracción de P_0 y \tilde{P}_6 .
- i) Si $\beta_{2,\lambda}^{*,1} < \beta_2 < \beta_{2,\lambda}^{*,2}$, \tilde{P}_6 es positivo y estable. P_0 también es estable. Sus cuencas de atracción están separadas por \bar{P}_1 .
- j) Si $\beta_2 > \beta_{2,\lambda}^{*,2}$, P_0 y \bar{P}_2 son estables, y sus cuencas de atracción están separadas por \bar{P}_1 .

III) Si $\beta_3 < \beta_3^*$, P_0 y \bar{P}_2 son positivos. P_0 es inestable. Los diagramas de bifurcación correspondientes se presentan en la Figura 3.25.

Figura 3.25: Diagrama de bifurcación de equilibrios \tilde{P}_i dependiendo de β_2 , en el caso III.



Nota. Adaptado de *Bifurcation diagram of equilibria \tilde{P}_i depending on β_2 , in case III.* (p. 47), por A. C. Fassoni, 2016, *Modelos matemáticos em câncer abordando fase inicial e tratamento de tumor avascular*. Todos los derechos reservados (2024) por licenciario.

Para $\delta < L_G$, se tiene:

- a) Si $\beta_2 < \beta_{2,\delta}^{*,2}$, \bar{P}_2 es inestable y no hay positivo \tilde{P}_i , $i = 3, 4, 5, 6$. Todas las soluciones convergen a P_∞ .
- b) Si $\beta_{2,\delta}^{*,2} < \beta_2 < \beta_{2,\lambda}^{*,2}$, \bar{P}_2 es inestable y \tilde{P}_5 y \tilde{P}_6 pueden ser ambos positivos. Si pasa \tilde{P}_5 es estable y \tilde{P}_6 es inestable, separando las cuencas de atracción de \tilde{P}_5 y P_∞ .
- c) Si $\beta_2 > \beta_{2,\lambda}^{*,2}$, \bar{P}_2 es estable y \tilde{P}_6 es inestable, separando las cuencas de atracción de \bar{P}_2 y P_∞ .

Para $\delta > L_G$, se tiene:

- d) Si $\beta_2 < \beta_{2,\lambda}^{*,2}$, \bar{P}_2 es inestable y \tilde{P}_6 es el único equilibrio positivo \tilde{P}_i , $i = 3, 4, 5, 6$, y sería estable.
- e) Si $\beta_2 > \beta_{2,\lambda}^{*,2}$, \tilde{P}_6 se vuelve negativo y \bar{P}_2 se vuelve estable.

Bibliografía

- [1] FASSONI, A. (2016). *Modelos matemáticos em câncer abordando fase inicial e tratamento de tumor avascular*. Tesis de doctorado, Universidad Estatal de Campinas, Brasil. Recuperado el 06 de agosto del año 2018 desde <http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/307199/1/Fasson-ArturCesar-D.pdf>
- [2] AYUSO, J.M., MONGE, R., MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, A., LLAMAZARES, G.A., BERGANZO, J., HERNÁNDEZ-LAIN, A., SANTOLARIA, J., DOBLARÉ, M., SÁNCHEZ-GÓMEZ, P., PÉREZ-GARCÍA, V.M., OCHOA, I. Y FERNÁNDEZ, L.J. (2015). An in vitro model for glioblastoma using microfluidics: Generating pseudopalisades on a chip. *Cancer Research*, 75, B04.
- [3] BELMONTE-BEITIA, J., CALVO, G.F. Y PÉREZ-GARCÍA, V.M. (2014). Effective particle methods for the Fisher-Kolmogorov equations: Theory and applications to brain tumor dynamics. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 19: 3267-3283.
- [4] BRITTON, N.F. (1986). *Essential Mathematical Biology*. Academic Press, London.
- [5] BYRNE, H.M. (2010). *Nature Rev. Cancer*, 10: 221.
- [6] CHISHOLM, R.H., LORENZI, T., LORZ, A., LARSEN, A.K., DE ALMEDIA, L.N., ESCARGUEIL, A. Y CLAIRAMBAULT, J. (2015). Emergence of drug tolerance in cancer cell populations: An evolutionary outcome of selection, nongenetic instability, and stress-induced adaptation, *Cancer Research*, 75: 930-939.
- [7] Fisher, R.A. (1939). The wave of advance of advantageous genes. *Ann. Eugenics*, 7: 353-369.
- [8] GANDARIAS, M.L., BRUZÓN, M.S. Y ROSA, M. (2013). Nonlinear self-adjointness and conservation laws for a generalized Fisher equation. *Commun. Nonlinear Sci. Numer. Simulat*, 18: 1600-1606.
- [9] MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, A., DURÁN-PARDO, M., CALVO, G.F., ALCAÍN, F.J., PÉREZ-ROMASANTA, L.A. Y PÉREZ-GARCÍA, V.M. (2015). Combined therapies of antithrombotics and antioxidants delay in silico brain tumors progression. *Mathematical Medicine and Biology*, 32: 239-262
- [10] MURRAY, J.D. (2002). *Mathematical biology I: An introduction*. Third edition, *New York: Springer*.

- [11] PASQUIER, J., MAGAL, P., BOULANGE,-LECOMTE, C., WEBB, G. Y LE FOLL, F. (2011). Consequences of cell-to-cell P-glycoprotein transfer on acquired multidrug resistance in breast cancer: a cell population dynamics model. *Biology Direct*, 6:5.
- [12] PÉREZ-GARCÍA, V.M., CALVO, G.F., BELMONTE-BEITIA, J., DIEGO, D. Y PÉREZ-ROMASANTA, L.A. (2011). Brightsolitons in malignant gliomas. *Phys. Rev. E*, 84: 01921.
- [13] PÉREZ-GARCÍA, V.M. Y MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, A. (2013). Hypoxic ghost waves accelerates the progression of high-grade gliomas. *Bull Math Bio*.
- [14] PÉREZ-GARCÍA, V.M., BOGDANSKA, M., MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, A., BELMONTE-BEITIA, J., SCHUT, P. Y PÉREZ-ROMASANTA, L.A. (2015). Delay effects in the response of low grade gliomas to radiotherapy: A mathematical model and its therapeutical implications. *Mathematical Medicine and Biology*, 32: 307-329.
- [15] PÉREZ-ROMASANTA, L.A., PÉREZ- BETETA, J., NIETO PALACIOS, A., ALONSO, O., PANIAGUA ESCUDERO, J.C. Y PÉREZ-GARCÍA, V.M. (2016). Magnetic resonance imaging-derived preoperative tumor's features associated with primary glioblastoma multiforme patients survival - A systematic review. *Neuroradiology* (submitted).
- [16] ROSA, M., BRUZÓN, M.S. Y GANDARIAS, M.L. (2015a). Lie Symmetry Analysis and Conservation Laws for a Fisher Equation with Variable Coefficients. *Appl. Math. Inf. Sci.*, 9 No. 6, 1-11.
- [17] ROSA, M., BRUZÓN, M.S. Y GANDARIAS, M.L. (2015b). Symmetry analysis and exact solutions for a generalized Fisher equation in cylindrical coordinates. *Commun Nonlinear Sci Numer Simulat*. 25: 74-83.
- [18] SWANSON, K.R., ROCKNE, R.C., CLARIDGE, J., CHAPLAIN, M.A., ALVORD, E.C. JR. Y ANDERSON, A.R. (2011). Quantifying the role of angiogenesis in malignant progression of gliomas: In silico modeling integrates imaging and histology. *Cancer Research*, 71: 7366-7375.
- [19] WODARZ, D. Y KOMAROVA, N.L. (2005). Computational biology of cancer. *World Scientific*.
- [20] KURNETSOV, I.A. MAKALKIN, M.A. TAYLOR AND A. S. PERELSON (1994). Nonlinear dynamics of immunogenic tumor: Parameter estimation and global bifurcation analysis. *Bull. Math. Biol.*, 56(2): 295-321.
- [21] KIRSCHNER D., PANETTA J. (1998). Modeling immunotherapy of the tumor-immune interaction, *J. Math Biol* 37, pp 235-252.
- [22] PUENTE, J. (2015). *¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla?*. Recuperado el día 06 de agosto del año 2018 desde <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>.
- [23] LIFSHITZ, A. (2010). Las Etapas o Fases del Cáncer. Recuperado el 29 de Junio del 2016 desde <http://www.vidaysalud.com/diario/cancer/las-etapas-o-fases-del-cancer/>

- [24] MENCHON, S.A. (2007). *Modelado de las Diversas Etapas del Crecimiento del Cáncer y de algunas terapias antitumorales* (Tesis Doctorado) Recuperado el 27 de junio del 2016, de <http://www.famaf.unc.edu.ar/series/pdf/pdfDFis/DFis126.pdf>
- [25] HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, Elsevier Science, v. 100, n. 1, p. 5770.
- [26] SPENCER, S. L.; BERRYMAN, M. J.; GARCIA, J. A.; ABBOTT, D. (2004). An ordinary differential equation model for the multistep transformation to cancer. *Journal of Theoretical Biology*, Elsevier, v. 231, n. 4, p. 515-524.
- [27] ASHKENAZI, R.; GENTRY, S. N.; JACKSON, T. L. (2008). Pathways to tumorigenesis modeling mutation acquisition in stem cells and their progeny. *Neoplasia*, Elsevier, v. 10, n. 11, p. 1170-IN6.
- [28] GENTRY, S. N.; JACKSON, T. L. (2013). A mathematical model of cancer stem cell driven tumor initiation: implications of niche size and loss of homeostatic regulatory mechanisms. *PLoS One*, v. 8, p. e71128.
- [29] ENDERLING, H.; CHAPLAIN, M. A.; ANDERSON, A. R.; VAIDYA, J. S. (2007). A mathematical model of breast cancer development, local treatment and recurrence. *Journal of Theoretical Biology*, Elsevier, v. 246, n. 2, p. 245-259.
- [30] DREYER, T.P. (1993). *Modelling with Ordinary Differential Equations*, CRC Press.
- [31] SOTOMAYOR, J. (2009). *Ecuaciones Diferenciales Ordinarias* (1a. ed.) Sao Paulo: Hamburg Lida.
- [32] CHUNGA, J.; HIDALGO, R.; RAÉZ, H. (2016). *Modelo de Gompertz: Modelo Logístico*. Recuperado el 15 de julio del 2016 desde <https://es.scribd.com/doc/99648342/Modelo-de-Gompertz>
- [33] MORALES M. (2013). *Teoría de Estabilidad de Ecuaciones Diferenciales Ordinarias*. Tesis de pregrado, Universidad de El Salvador, San Salvador, El Salvador.
- [34] ÁLVAREZ A. (2013). *Modelización. Computación y Matemáticas contra el cáncer*, Recuperado el 06 de agosto del año 2018 desde <http://www3.uah.es/libretics/concurso2013/files2013/Trabajos/Modelizacion20Matematica.pdf>
- [35] ROMERO, J. Y GARCIA, C. (1998) *Modelos y sistemas dinámicos*. Universidad de Cádiz, servicios de publicaciones. Tercera edición.
- [36] JISHAN H. AND WEI-PING L. (2005). *Theory of Ordinary Differential Equations*, Recuperado el 06 de agosto del año 2018 desde <https://www.math.ust.hk/mamu/courses/303/Notes.pdf>
- [37] LOREDO, C. (2004). *Criterios para determinar si un polinomio es polinomio Hurwitz*. Tesis de pregrado, Universidad Autónoma Metropolitana de Iztapalapa, México D.F.

- [38] WILLEMS, J. L. (1970). *Stability theory of dynamical systems*. New York: Springer-Verlag.
- [39] BRAUER, F. ; CASTILLO, C. (2008). *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology*. New York: Springer-Verlag.
- [40] JIMÉNEZ V. (2000). *Ecuaciones diferenciales: cómo aprenderlas, cómo enseñarlas*, Universidad de Murcia.
- [41] MASSOUD M. (2015). *Differential Equations*. Recuperado el 06 de agosto del año 2018 desde <http://www.mcs.csueastbay.edu/malek/Class/nonlinear.pdf>
- [42] MARTCHEVA M. (2017). *Methods for deriving necessary and sufficient conditions for backward bifurcation*. Recuperado el 16 de diciembre del año 2021 desde <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17513758.2019.1647359>
- [43] ANDERSON, B.; JACKSON, J.; SITHARAM, M. (1998). Descartes' rule of signs revisited. *American Mathematical Monthly*, JSTOR, p. 447–451.
- [44] CANTRELL, R. S.; COSNER, C (1996). Practical persistence in ecological models via comparison methods. *Proceedings of the Royal Society of Edinburgh: Section A Mathematics*, Cambridge Univ Press, v. 126, n. 02, p. 247–272.