



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

**Universidad del Perú. Decana de América**

**Facultad de Ciencias Matemáticas**

**Escuela Profesional de Matemática**

**Estabilidad de los puntos de equilibrio de un modelo matemático para el tratamiento de tumores con la técnica de viroterapia**

**TESIS**

Para optar el Título Profesional de Licenciado en Matemática

**AUTOR**

Marlon Arturo SANCHEZ ZAPATA

**ASESOR**

Mg. Rocío Julieta DE LA CRUZ MARCACUZCO

Lima, Perú

2021



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## Referencia bibliográfica

---

Sanchez, M. (2021). *Estabilidad de los puntos de equilibrio de un modelo matemático para el tratamiento de tumores con la técnica de viroterapia*. [Tesis de pregrado, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Ciencias Matemáticas, Escuela Profesional de Matemática]. Repositorio institucional Cybertesis UNMSM.

---

## Metadatos complementarios

<b>Datos de autor</b>	
Nombres y apellidos	MARLON ARTURO SANCHEZ ZAPATA.
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	72679445
URL de ORCID	NO APLICA
<b>Datos de asesor</b>	
Nombres y apellidos	ROCIO JULIETA DE LA CRUZ MARCACUZCO
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	09493986
URL de ORCID	<a href="https://orcid.org/0000-0003-1496-6255">https://orcid.org/0000-0003-1496-6255</a>
<b>Datos del jurado</b>	
<b>Presidente del jurado</b>	
Nombres y apellidos	CARLOS ALBERTO PEÑA MIRANDA
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	10699143
<b>Miembro del jurado 1</b>	
Nombres y apellidos	FERIX GREGORIO PARIONA VILCA
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07366081
<b>Datos de investigación</b>	
Línea de investigación	A.3.1.1. Ecuaciones Diferenciales (Ordinarias, Parciales) y Análisis Funcional
Grupo de investigación	NO APLICA
Agencia de financiamiento	SIN FINANCIAMIENTO
Ubicación geográfica de la investigación	Edificio: Universidad Nacional Mayor de San Marcos País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Cercado de Lima

	Latitud: -12.05611582267559 Longitud: -77.08468053573509
Año o rango de años en que se realizó la investigación	Julio 2021 - octubre 2021
URL de disciplinas OCDE	Matemáticas puras <a href="https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.01.01">https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.01.01</a> Matemáticas aplicadas <a href="https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.01.02">https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.01.02</a>



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

Universidad del Perú. Decana de América  
FACULTAD DE CIENCIAS MATEMÁTICAS  
ESCUELA PROFESIONAL DE MATEMÁTICA

**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS EN LA MODALIDAD VIRTUAL PARA LA  
OBTENCIÓN DEL TÍTULO PROFESIONAL DE LICENCIADO(A) EN  
MATEMÁTICA  
(PROGRAMA DE TITULACIÓN PROFESIONAL 2021-I)**

En la UNMSM – Ciudad Universitaria – Facultad de Ciencias Matemáticas, siendo las 20:20 horas del sábado 23 de octubre del 2021, se reunieron los docentes designados como Miembros del Jurado Evaluador (PROGRAMA DE TITULACIÓN PROFESIONAL 2021-I): Dr. Carlos Alberto Peña Miranda (PRESIDENTE), Mg. Félix Gregorio Pariona Vilca (MIEMBRO) y la Lic. Rocío Julieta De La Cruz Marcacuzco (MIEMBRO ASESOR), para la sustentación de la Tesis titulada: “**ESTABILIDAD DE LOS PUNTOS DE EQUILIBRIO DE UN MODELO MATEMÁTICO PARA EL TRATAMIENTO DE TUMORES CON LA TÉCNICA DE VIROTERAPIA**”, presentado por el señor **Bachiller Marlon Arturo Sánchez Zapata**, para optar el Título Profesional de Licenciado en Matemática.

Luego de la exposición de la Tesis, el Presidente invitó al expositor a dar respuesta a las preguntas formuladas.

Realizada la evaluación correspondiente por los Miembros del Jurado Evaluador, el expositor mereció la aprobación **sobresaliente**, con un calificativo promedio de **dieciocho (18)**.

A continuación, los Miembros del Jurado Evaluador dan manifiesto que el participante **Bachiller Marlon Arturo Sánchez Zapata** en vista de haber aprobado la sustentación de su Tesis, será propuesto para que se le otorgue el Título Profesional de Licenciado en Matemática.

Siendo las 20:50 horas se levantó la sesión firmando para constancia la presente Acta.

Dr. Carlos Alberto Peña Miranda  
PRESIDENTE

Mg. Felix Gregorio Pariona Vilca  
MIEMBRO

Lic. Rocío Julieta De La Cruz Marcacuzco  
MIEMBRO ASESOR

# FICHA CATALOGRÁFICA

Marlon Arturo, Sánchez Zapata

Estabilidad de los Puntos de Equilibrio de un Modelo Matemático para el Tratamiento de Tumores con la Técnica de Viroterapia, (Lima) 2021

VIII.,(27)p.,29.7cm (UNMSM, Título, Matemática, 2021)

Tesis, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Ciencias Matemáticas.

1. Matemática, UNMSM/FCM II. Título (Series).

# DEDICATORIA

El presente trabajo lo dedico a mis padres, que siempre me apoyaron y motivaron a seguir adelante hacia mis objetivos a pesar de las dificultades.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a Dios, por guiar mis pasos cada día.

A mis padres, por ser mi mayor soporte y brindarme su apoyo incondicional.

A mi asesora, Mg. Rocío Julieta De La Cruz Marcacuzco, por orientarme con sus conocimientos en la elaboración de este trabajo.

# RESUMEN

## Estabilidad de los Puntos de Equilibrio de un Modelo Matemático para el Tratamiento de Tumores con la Técnica de Viroterapia

Marlon Arturo, Sánchez Zapata

Setiembre - 2021

**Asesora** : Mg. Rocío Julieta De La Cruz Marcacuzco.

**Título obtenido** : Licenciado en Matemática.

---

En este trabajo de tesis, consideramos el sistema no lineal de ecuaciones diferenciales ordinarias, dado por

$$(P) \quad \begin{cases} \frac{dN}{dt} = \left(\frac{g}{\epsilon}\right) N \left[1 - \left(\frac{N+I}{K}\right)^\epsilon\right] - kNV \\ \frac{dI}{dt} = kNV - \delta I \\ \frac{dV}{dt} = \alpha I - \omega V \end{cases}$$

Este sistema describe la interacción de las poblaciones siguientes

- $N(t)$ : población de células no infectadas del tumor.
- $I(t)$ : población de células infectadas del tumor.
- $V(t)$ : población de virus.

cuando se somete un tumor al tratamiento de Viroterapia.

El objetivo de este trabajo, es determinar la estabilidad según Liapunov, de los puntos de equilibrio del sistema  $(P)$ , utilizando la parte real de los autovalores de la matriz Jacobiana.

**Palabras claves:** Sistema no lineal, Puntos de equilibrio, Estabilidad según Liapunov, Viroterapia.

# ABSTRACT

Stability of the Equilibrium Points of a Mathematical Model for the  
Treatment of Tumors with the Virotherapy Technique

Sanchez, Marlon

September - 2021

**Adviser** : Mg. Rocío Julieta De La Cruz Marcacuzco.

**Obtained** : Graduate in Mathematics.

---

In this thesis work, we consider the nonlinear system of differential equations, given by

$$(P) \quad \begin{cases} \frac{dN}{dt} = \left(\frac{g}{\epsilon}\right) N \left[1 - \left(\frac{N+I}{K}\right)^\epsilon\right] - kNV \\ \frac{dI}{dt} = kNV - \delta I \\ \frac{dV}{dt} = \alpha I - \omega V \end{cases}$$

This system describes the interaction of the following populations

- $N(t)$ : uninfected tumor cell population.
- $I(t)$ : infected tumor cell population.
- $V(t)$ : virus population.

when a tumor undergoes virotherapy treatment.

The objective of this work is to determine the stability according to Lyapunov of the equilibrium points of the system  $(P)$ , using the real part of the eigenvalues of the Jacobian matrix.

**Keywords:** Nonlinear system, Equilibrium points, Stability according to Lyapunov, Virotherapy.

# INDICE GENERAL

<b>1. Preliminares</b>	<b>10</b>
1.1. Conceptos básicos y Ecuaciones diferenciales . . . . .	10
1.2. Dinámica de poblaciones . . . . .	12
1.2.1. Modelo Malthusiano . . . . .	12
1.2.2. Ley de Acción de Masas . . . . .	12
1.2.3. Modelo de Lotka-Volterra . . . . .	13
1.2.4. Modelo Logístico . . . . .	13
1.2.5. Ley de Gompertz . . . . .	14
<b>2. Problema Principal</b>	<b>15</b>
2.1. Descripción del crecimiento tumoral sin tratamiento . . . . .	15
2.2. Hipótesis del modelo matemático para el tratamiento de tumores con viroterapia . . . . .	17
2.3. Ecuaciones diferenciales del modelo para el tratamiento de tumores con viroterapia . . . . .	17
2.4. Análisis cualitativo del modelo . . . . .	19
2.4.1. Puntos de equilibrio del sistema . . . . .	19
2.4.2. Análisis de $P_3$ . . . . .	21
2.4.3. Estabilidad de los puntos de equilibrio . . . . .	23
<b>3. Conclusiones</b>	<b>26</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>27</b>

# Introducción

El cáncer es un término que hace referencia a un conjunto de enfermedades que se pueden desarrollar en cualquier parte del cuerpo y que tiene como principal característica la metástasis, un proceso que consiste en la multiplicación rápida de células anormales que invaden tejidos circundantes o se propagan a órganos cercanos. El cáncer es una de las causas principales de muerte en el mundo: en el 2020 cobró la vida de, aproximadamente, 10 millones de personas. Además, representa una de cada seis muertes en el mundo [1].

Los tratamientos tradicionales contra el cáncer, tales como la cirugía, la quimioterapia o la radioterapia, son incapaces de actuar de forma selectiva en las células cancerígenas, provocando daño en los tejidos sanos circundantes, efectos terapéuticos bajos y múltiples efectos adversos. La investigación en tratamientos para combatir el cáncer se ha enfocado en hacerlos más específicos y efectivos. Entonces, surge como alternativa de tratamiento la viroterapia, que tiene como característica principal infectar de forma selectiva las células tumorales con virus, que mediante mecanismos que involucran la replicación viral y la estimulación del sistema inmunológico anticáncer provocan la muerte de las células tumorales. Estos virus utilizados para el tratamiento del cáncer son denominados virus oncolíticos [2].

La interacción de las células tumorales con el virus oncolítico y la respuesta inmunitaria forman un sistema dinámico complejo que se puede representar y describir mediante un sistema de ecuaciones diferenciales como un problema en la dinámica de poblaciones. Entonces, el resultado de la viroterapia depende de las interacciones entre

las diversas poblaciones implicadas. El modelado de la cinética de la viroterapia puede ayudar en el diseño de protocolos terapéuticos mejorados, así como en la comprensión del resultado de tal terapia [3].

# 1 Preliminares

Comencemos introduciendo algunas nociones básicas para el estudio de la estabilidad de ecuaciones diferenciales ordinarias, que son indispensables en el desarrollo del presente trabajo.

## 1.1. Conceptos básicos y Ecuaciones diferenciales

**Teorema 1.** *Teorema del valor intermedio*

Sean  $a, b \in \mathbb{R}$  tal que  $a < b$  y  $f : [a, b] \rightarrow \mathbb{R}$  una función continua que satisface  $f(a) < c < f(b)$ . Entonces existe  $x \in (a, b)$  tal que  $f(x) = c$ .

Demostración. Ver [10] pag. 91.

En adelante, vamos a considerar  $\Omega \subseteq \mathbb{R}^n$  abierto y  $f \in C^1(\Omega)$ , a los que asociaremos la ecuación diferencial

$$x' = f(x) \tag{1.1}$$

Además, dado  $x_0 \in \Omega$ , tenemos el Problema de valor inicial (P.V.I.)

$$\begin{aligned} x' &= f(x) \\ x(0) &= x_0 \end{aligned} \tag{1.2}$$

**Definición 1.** Consideremos  $\varphi_{x_0}(t) : I(x_0) \rightarrow \Omega$  la solución de (1.2), donde  $I(x_0)$  es su intervalo maximal. Sea  $D = \{(t, x); x \in \Omega, t \in I(x)\} \subseteq \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n$ , la función  $\varphi : D \rightarrow \Omega$ , definida por  $\varphi(t, x) = \varphi_x(t)$  es llamada **flujo asociado a (1.1)**.

**Definición 2.** Se dice que el punto  $x_e \in \Omega$  es un **punto de equilibrio** de (1.1) si  $f(x_e) = 0$ . El punto  $x_e$  también es denominado punto singular o estado de equilibrio.

**Definición 3.** Un punto de equilibrio  $x_e \in \Omega$  es llamado **punto de equilibrio hiperbólico** si todos los valores propios de la matriz  $Df(x_e)$  tienen parte real distinta a cero.

**Definición 4.** El sistema lineal  $x' = Ax$ , donde  $A = Df(x_e)$  es denominado **linealización** de (1.1) en  $x_e$ .

**Definición 5.** Un punto de equilibrio  $x_e$  de (1.1) es llamado **sink (sumidero)** si todos los valores propios de la matriz  $Df(x_e)$  tienen parte real negativa. Se denominará **source (fuente)** si todos los valores propios de la matriz  $Df(x_e)$  tienen parte real positiva. Si la matriz  $Df(x_e)$  tiene al menos un valor propio con parte real positiva y al menos un valor propio con parte real negativa, el punto de equilibrio  $x_e$  se denomina **saddle (silla)**.

**Definición 6.** Sea  $x_e$  un punto de equilibrio de (1.1) y  $\varphi$  el flujo asociado a (1.1). Decimos que  $x_e$  es un punto de equilibrio **estable** de (1.1) si para todo  $\varepsilon > 0$  existe  $\delta > 0$  tal que  $|x - x_e| < \delta$  y  $t \geq 0$  tenemos que  $|\varphi_t(x) - x_e| < \varepsilon$ . De no cumplirse lo anterior, diremos que la órbita  $\varphi(t)$  es **inestable**.

**Definición 7.** El punto de equilibrio  $x_e$  es llamado **asintóticamente estable** si es estable y si existe  $\delta > 0$  tal que  $|x - x_e| < \delta$  implica que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \varphi_t(x) = x_e$$

**Teorema 2.** Sea  $\Omega \subseteq \mathbb{R}^n$  abierto,  $f \in C^1(\Omega)$  y  $x_e$  un punto de equilibrio hiperbólico de (1.1)  $x' = f(x)$ . Se cumple:

- a) Si todos los autovalores de la matriz  $Df(x_e)$  tienen parte real negativa, entonces el punto  $x_e$  es asintóticamente estable.
- b) Si la matriz  $Df(x_e)$  tiene al menos un autovalor con parte real positiva, entonces  $x_e$  es inestable.

Demostración. Ver [6] pag. 138.

## 1.2. Dinámica de poblaciones

En esta sección, se expondrán modelos que describen el crecimiento de la población de una especie y el crecimiento de las poblaciones de dos especies que interactúan.

### 1.2.1. Modelo Malthusiano

El modelo poblacional de Malthus establece que la tasa de crecimiento del número de individuos de una población es constante y proporcional al tamaño de la población en cada instante de tiempo. Así, denotando a la población de una especie por  $x(t)$  y su tasa de crecimiento por  $\alpha$ , la ecuación que describe el crecimiento de la población es

$$\frac{dx}{dt} = \alpha x \quad (1.3)$$

Considerando que la población es igual a  $x_0$  en el instante  $t_0$ , tenemos el problema de valor inicial

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \alpha x \\ x(t_0) &= x_0 \end{aligned} \quad (1.4)$$

cuya solución es

$$x(t) = x_0 e^{\alpha(t-t_0)}$$

### 1.2.2. Ley de Acción de Masas

Considerando dos especies, una depredadora y otra presa, la Ley de acción de masas plantea que la tasa de crecimiento del número de individuos depredadores es proporcional al producto del número de individuos depredadores por el número de individuos presa. Si denotamos a la población depredadora por  $y(t)$  y a la población presa por  $x(t)$ , la interacción entre dichas especies se puede describir con el producto  $\alpha xy$ , donde  $\alpha > 0$ .

De manera similar, en Epidemiología, la tasa de propagación de una enfermedad es proporcional al producto del número de individuos susceptibles por el número de individuos infecciosos.

### 1.2.3. Modelo de Lotka-Volterra

Este modelo describe la dinámica entre una especie depredadora, denotada por  $y(t)$ , que para sobrevivir necesita de otra especie, llamada presa y denotada por  $x(t)$ . Esta segunda especie, puede sobrevivir sin necesitar de la otra especie.

En el caso en que no existiera la especie depredadora, se asume que la especie presa crecería según el modelo Malthusiano con una tasa  $\alpha$ , donde  $\alpha > 0$ . Pero dada la existencia de la población depredadora, se supone que el crecimiento de la especie presa se ve afectada según la Ley de acción de masas, lo que denotaremos por  $-\beta x(t)y(t)$ , donde  $\beta > 0$ . Entonces, tenemos la primera ecuación diferencial

$$\frac{dx}{dt} = \alpha x - \beta xy \quad (1.5)$$

Respecto a la especie depredadora, en ausencia de la especie presa, se supone que su decrecimiento es descrito por el modelo de Malthus con una tasa  $-\lambda$ , donde  $\lambda > 0$ . En presencia de la especie presa, se considera que el crecimiento del número de individuos depredadores es descrito por la Ley de acción de masas, que se denota por  $\gamma x(t)y(t)$ , donde  $\gamma > 0$ . Así, tenemos la segunda ecuación diferencial

$$\frac{dy}{dt} = -\lambda y + \gamma xy \quad (1.6)$$

De las ecuaciones (1.5) y (1.6), tenemos el modelo Lotka-Volterra

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \alpha x - \beta xy \\ \frac{dy}{dt} &= -\lambda y + \gamma xy \end{aligned} \quad (1.7)$$

### 1.2.4. Modelo Logístico

Este modelo, propuesto por Verhulst, plantea que el crecimiento de una población que denotamos por  $x(t)$  se da según Malthus, pero considera además un decrecimiento de la población dado por  $-\beta x^2$ . El modelo de Verhulst está representado por la ecuación diferencial no lineal

$$\frac{dx}{dt} = \alpha x - \beta x^2 \quad (1.8)$$

Considerando  $x(t_0) = x_0$ , la ecuación (1.8) tiene por solución

$$x(t) = \frac{\alpha x_0}{\beta x_0 + (\alpha - \beta x_0)e^{-\alpha(t-t_0)}}$$

Ahora, calcularemos la población límite

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = \frac{\alpha}{\beta}$$

Si denotamos  $K = \frac{\alpha}{\beta}$ , el modelo logístico se puede expresar como

$$\frac{dx}{dt} = \alpha \left(1 - \frac{x}{K}\right) x \quad (1.9)$$

cuya solución en término de  $K$  es:

$$x(t) = \frac{Kx_0}{x_0 + (K - x_0)e^{-\alpha(t-t_0)}}$$

### 1.2.5. Ley de Gompertz

La ley de Gompertz se utiliza principalmente para representar el crecimiento de tumores sólidos. Los problemas de lidiar con una geometría complicada y con el hecho de que las células en el interior de un tumor pueden no tener fácil acceso a los nutrientes y al oxígeno se simplifican asumiendo que la tasa de crecimiento disminuye a medida que crece la masa celular [9]. Este crecimiento se expresa como

$$\frac{dx}{dt} = \alpha e^{-\beta t} x \quad (1.10)$$

Considerando  $x(t_0) = x_0$ , la ecuación (1.8) tiene por solución

$$x(t) = x_0 e^{\frac{\alpha}{\beta}(e^{-\beta t_0} - e^{-\beta t})} \quad (1.11)$$

Ahora, calcularemos la población límite, que denotaremos por  $K$

$$\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = x_0 e^{\frac{\alpha}{\beta} e^{-\beta t_0}} := K \quad (1.12)$$

Reemplazando (1.12) en (1.11)

$$\begin{aligned} x(t) &= K e^{\frac{-\alpha}{\beta} e^{-\beta t}} \\ \alpha e^{-\beta t} &= \beta \ln \left( \frac{K}{x} \right) \end{aligned} \quad (1.13)$$

El modelo de Gompertz puede expresarse, al reemplazar (1.13) en (1.10), de la siguiente forma

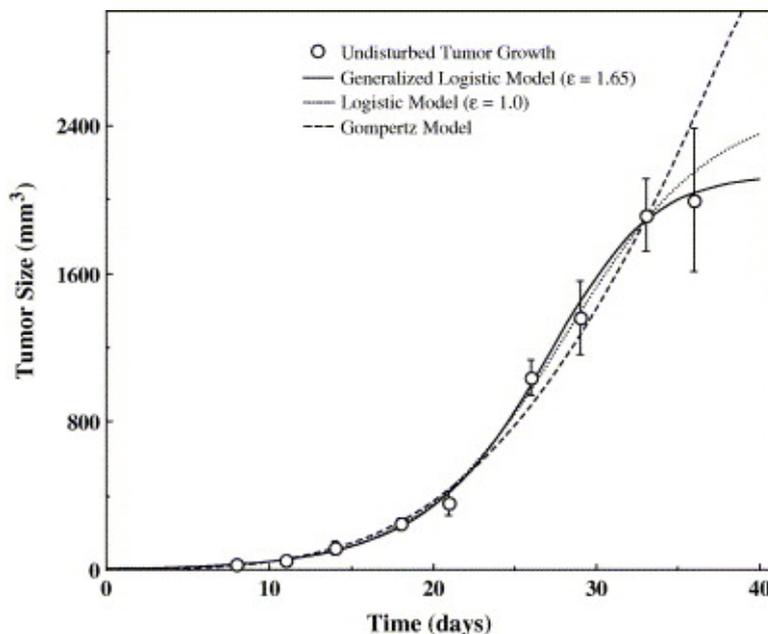
$$\frac{dx}{dt} = \beta \ln \left( \frac{K}{x} \right) x$$

## 2 Problema Principal

### 2.1. Descripción del crecimiento tumoral sin tratamiento

Antes de enfocarnos en algún modelo matemático que describa la técnica de Viroterapia, primero debemos estudiar el crecimiento de un tumor sin tratamiento.

En general, el crecimiento de tumores no tratados es bien descrito por la función de Gompertz, pero en nuestro caso, los datos experimentales de estudios de mieloma múltiple en ratones son mejor ajustados por el modelo de Bertalanffy-Richards (llamado también modelo Logístico generalizado), como se puede apreciar en la siguiente imagen [3].



El modelo de Bertalanffy-Richards es el siguiente:

$$\frac{dx}{dt} = \left(\frac{g}{\epsilon}\right) x \left[1 - \left(\frac{x}{K}\right)^\epsilon\right], \quad x(0) = x_0 \quad (2.1)$$

donde

- $x(t)$  es la población de células del tumor.
- $\frac{g}{\epsilon}$  es la tasa de crecimiento del tumor. Además  $g, \epsilon > 0$ .
- $K > 0$  es la capacidad de soporte.

La solución de la ecuación (2.1) es.

$$x(t) = \frac{x_0}{[\rho^\epsilon + (1 - \rho^\epsilon)e^{-gt}]^{1/\epsilon}}, \quad \rho = \frac{x_0}{K} \quad (2.2)$$

Comprobaremos que, en efecto, (2.2) es solución de (2.1)

① Empezamos derivando  $x(t)$  en (2.2)

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \frac{x_0 g (1 - \rho^\epsilon) e^{-gt}}{\epsilon [\rho^\epsilon + (1 - \rho^\epsilon) e^{-gt}]^{1+1/\epsilon}} \\ \frac{dx}{dt} &= \left(\frac{g}{\epsilon}\right) x \left[ \frac{(1 - \rho^\epsilon) e^{-gt}}{\rho^\epsilon + (1 - \rho^\epsilon) e^{-gt}} \right] \\ \frac{dx}{dt} &= \left(\frac{g}{\epsilon}\right) x \left[ 1 - \frac{\rho^\epsilon}{\rho^\epsilon + (1 - \rho^\epsilon) e^{-gt}} \right] \end{aligned} \quad (2.3)$$

② Ahora, desarrollaremos la expresión  $\left(\frac{x}{K}\right)^\epsilon$

$$\begin{aligned} \frac{x}{K} &= \frac{\rho}{[\rho^\epsilon + (1 - \rho^\epsilon) e^{-gt}]^{1/\epsilon}} \\ \left(\frac{x}{K}\right)^\epsilon &= \frac{\rho^\epsilon}{\rho^\epsilon + (1 - \rho^\epsilon) e^{-gt}} \end{aligned} \quad (2.4)$$

Reemplazando (2.4) en (2.3), tenemos la igualdad

$$\frac{dx}{dt} = \left(\frac{g}{\epsilon}\right) x \left[ 1 - \left(\frac{x}{K}\right)^\epsilon \right]$$

Es decir, la ecuación (2.2) es solución de (2.1).

## 2.2. Hipótesis del modelo matemático para el tratamiento de tumores con viroterapia

En adelante, utilizaremos la siguiente notación para las poblaciones que intervienen en nuestro modelo

- $N(t)$ : población de células no infectadas del tumor.
- $I(t)$ : población de células infectadas del tumor.
- $V(t)$ : población de virus.

Las suposiciones que consideraremos en la dinámica de las poblaciones antes mencionadas son las siguientes:

- El crecimiento de las células no infectadas del tumor será descrito por el modelo de Bertalanffy-Richards.
- El proceso de infección de las células no infectadas del tumor está regido por la Ley de acción de masas.
- La población de células infectadas del tumor y la población de virus tienen una mortalidad que se describe mediante el modelo Malthusiano, utilizando las constantes positivas  $\delta$  y  $\omega$ , respectivamente.
- La población de virus se reproducirá en las células infectadas del tumor a una tasa de propagación proporcional a la población de células infectadas.

## 2.3. Ecuaciones diferenciales del modelo para el tratamiento de tumores con viroterapia

De acuerdo a las hipótesis de la sección anterior, se darán las ecuaciones diferenciales que modelan el crecimiento del tumor bajo el tratamiento de Viroterapia.

① La población susceptible, en este caso la población de células tumorales no infectadas, que pasa a convertirse en infectada es proporcional al producto de la población no

infectada por la población del virus. Es decir, la tasa de pérdida de células tumorales no infectadas será  $kNV$ . Además, el crecimiento tumoral sin tratamiento está descrito por el modelo de Bertalanffy-Richards. Tenemos entonces la primera ecuación que describe a las células no infectadas del tumor.

$$\frac{dN}{dt} = \left(\frac{g}{\epsilon}\right) N \left[1 - \left(\frac{N+I}{K}\right)^\epsilon\right] - kNV$$

②  $kNV$  también representa la tasa de crecimiento de la población de células infectadas del tumor, y  $\delta$  indica la tasa de mortalidad de las células infectadas. Así obtenemos la ecuación diferencial para las células del tumor infectadas con el virus.

$$\frac{dI}{dt} = kNV - \delta I$$

③ La población de virus crece gracias a su reproducción en las células infectadas del tumor, a una tasa constante  $\alpha$ . Adicionalmente,  $\omega$  es su tasa de mortalidad, teniendo la ecuación para los virus como sigue

$$\frac{dV}{dt} = \alpha I - \omega V$$

Con lo antes expuesto y considerando que en el instante  $t_0$  comienza el tratamiento del tumor con la técnica de Viroterapia, obtenemos el siguiente sistema de ecuaciones que describe la dinámica entre el virus y las células infectadas y no infectadas del tumor

$$(Q) \quad \begin{cases} \frac{dN}{dt} = \left(\frac{g}{\epsilon}\right) N \left[1 - \left(\frac{N+I}{K}\right)^\epsilon\right] - kNV, & N(t_0) = N_0 \\ \frac{dI}{dt} = kNV - \delta I, & I(t_0) = I_0 \\ \frac{dV}{dt} = \alpha I - \omega V, & V(t_0) = V_0 \end{cases}$$

donde  $N_0, I_0$  y  $V_0$  son las condiciones iniciales. Las constantes  $N_0, V_0$  son positivas y  $I_0 = 0$ , ya que se está considerando a  $t_0$  como el instante inicial del tratamiento.

Como podemos observar en (Q), términos como  $\left(\frac{N+I}{K}\right)^\epsilon$  o  $kNV$  hacen que el sistema sea no lineal. En consecuencia, en las siguientes secciones se realizará un análisis cualitativo de este modelo.

## 2.4. Análisis cualitativo del modelo

Empezaremos el análisis del sistema no lineal (Q) determinando sus puntos de equilibrio y describiendo el comportamiento del sistema alrededor de dichos puntos. Utilizaremos la siguiente notación para facilitar los cálculos

$$(P) \quad \begin{cases} \frac{dN}{dt} = \left(\frac{g}{\epsilon}\right) N \left[1 - \left(\frac{N+I}{K}\right)^\epsilon\right] - kNV := F(N, I, V) \\ \frac{dI}{dt} = kNV - \delta I := G(N, I, V) \\ \frac{dV}{dt} = \alpha I - \omega V := H(N, I, V) \end{cases}$$

### 2.4.1. Puntos de equilibrio del sistema

A continuación, calcularemos los puntos de equilibrio del sistema, por lo que haremos

$$F(N, I, V) = 0$$

$$G(N, I, V) = 0$$

$$H(N, I, V) = 0$$

De la tercera ecuación,  $H(N, I, V) = 0$ , tenemos que

$$V = \frac{\alpha I}{\omega} \tag{2.5}$$

Ahora, reemplazamos (2.5) en  $G(N, I, V) = 0$

$$kN \left( \frac{\alpha I}{\omega} \right) - \delta I = 0$$

$$I \left( \frac{\alpha k N}{\omega} - \delta \right) = 0$$

entonces

$$I = 0 \quad \text{o} \quad N = \frac{\delta \omega}{\alpha k}$$

① Si  $I = 0$

Reemplazamos  $I = 0$  en la ecuación (2.5). En consecuencia, obtenemos  $V = 0$ .

Ahora, reemplazamos  $I = 0, V = 0$  en  $F(N, I, V) = 0$

$$\left( \frac{g}{\epsilon} \right) N \left[ 1 - \left( \frac{N}{K} \right)^\epsilon \right] = 0$$

$$N \left[ 1 - \left( \frac{N}{K} \right)^\epsilon \right] = 0$$

entonces

$$N = 0 \quad \text{o} \quad N = K$$

Por lo tanto, tenemos 2 puntos de equilibrio

$$P_1 = (0, 0, 0)$$

$$P_2 = (K, 0, 0)$$

② Si  $N = \frac{\delta \omega}{\alpha k}$

En la ecuación  $F(N, I, V) = 0$  tenemos que

$$\left( \frac{g}{\epsilon} \right) N \left[ 1 - \left( \frac{N + I}{K} \right)^\epsilon \right] - kNV = 0$$

Como  $N = \frac{\delta \omega}{\alpha k} > 0$ , obtenemos

$$\left( \frac{g}{\epsilon} \right) \left[ 1 - \left( \frac{N + I}{K} \right)^\epsilon \right] - kV = 0$$

Reemplazando la ecuación (2.5)

$$\left( \frac{g}{\epsilon} \right) \left[ 1 - \left( \frac{N + I}{K} \right)^\epsilon \right] - \frac{k\alpha I}{\omega} = 0$$

$$\frac{k\alpha I}{\omega} = \left(\frac{g}{\epsilon}\right) \left[1 - \left(\frac{N+I}{K}\right)^\epsilon\right]$$

$$I = \left(\frac{g\omega}{\epsilon k\alpha}\right) \left[1 - \left(\frac{N+I}{K}\right)^\epsilon\right]$$

Por lo tanto, el tercer punto de equilibrio

$$P_3 = \left(\frac{\delta\omega}{\alpha k}, I_3, \frac{\alpha I_3}{\omega}\right)$$

donde  $I_3$  satisface

$$I_3 = \left(\frac{g\omega}{\epsilon k\alpha}\right) \left[1 - \left(\frac{N_3 + I_3}{K}\right)^\epsilon\right], \quad N_3 = \frac{\delta\omega}{\alpha k}$$

En resumen, de lo desarrollado líneas arriba, tenemos los 3 puntos de equilibrio del sistema

$$P_1 = (0, 0, 0)$$

$$P_2 = (K, 0, 0)$$

$$P_3 = (N_3, I_3, V_3)$$

donde las coordenadas del punto  $P_3$  satisfacen

$$N_3 = \frac{\delta\omega}{\alpha k}, \quad I_3 = \frac{g\omega}{\epsilon k\alpha} \left[1 - \left(\frac{N_3 + I_3}{K}\right)^\epsilon\right] \text{ y } V_3 = \frac{\alpha}{\omega} I_3$$

### 2.4.2. Análisis de $P_3$

El punto  $P_3$  no puede ser expresado de manera explícita, así que demostraremos su existencia y luego serán asignados valores numéricos a los parámetros que intervienen en el modelo para obtener las coordenadas de  $P_3$ .

① Empezaremos estudiando la relación entre  $K$  y  $N_3$ , lo que nos ayudará a concluir la existencia de valores reales positivos para las coordenadas del punto  $P_3$ .

Si suponemos que  $K < N_3$ , entonces

$$K < N_3 + I_3$$

$$1 < \left( \frac{N_3 + I_3}{K} \right)^\epsilon$$

$$1 - \left( \frac{N_3 + I_3}{K} \right)^\epsilon < 0$$

$$I_3 = \frac{g\omega}{\epsilon k \alpha} \left[ 1 - \left( \frac{N_3 + I_3}{K} \right)^\epsilon \right] < 0$$

lo que es una contradicción con la definición de  $I_3$ .

Si consideramos que  $K = N_3$ , similarmente al caso anterior, se tendría que  $I_3 = 0$  y en consecuencia  $V_3 = 0$ . Es decir, estaríamos en el caso del punto de equilibrio  $P_2 = (K, 0, 0)$ .

Por lo tanto, es suficiente y conveniente asumir que  $K > N_3$ .

② Ahora, considerando  $K > N_3$ , definimos la función

$$f(I_3) = \left( \frac{N_3 + I_3}{K} \right)^\epsilon + \left( \frac{\epsilon k \alpha}{g\omega} \right) I_3 - 1$$

que es continua en  $[0, K - N_3]$ .

Como  $K > N_3$ , obtenemos que

$$f(0) = \left( \frac{N_3}{K} \right)^\epsilon - 1 < 0$$

Adicionalmente,

$$f(K - N_3) = \left( \frac{\epsilon k \alpha}{g\omega} \right) I_3 > 0$$

Utilizando el Teorema del valor intermedio, podemos concluir que

$$\exists I_3 \in (0, K - N_3) : f(I_3) = \left( \frac{N_3 + I_3}{K} \right)^\epsilon + \left( \frac{\epsilon k \alpha}{g\omega} \right) I_3 - 1 = 0$$

En consecuencia, existen las coordenadas  $N_3, I_3, V_3 > 0$  del punto de equilibrio  $P_3$ .

③ Los valores de los parámetros fueron estimados con métodos estadísticos aplicados a datos obtenidos de estudios del mieloma múltiple inducido en ratones.

Los parámetros  $\epsilon, r$  y  $K$  se trabajaron para datos experimentales de crecimiento del tumor sin tratamiento, cuyos valores de mejor ajuste son [3]

$$\epsilon = 1.65, \quad r = 0.26d^{-1}, \quad K = 2139.3mm^3$$

Respecto a la viroterapia, los valores estimados para los demás parámetros son [3]

$$\delta = 0.703d^{-1}, \quad \omega = 0.285d^{-1}, \quad k = 0.104mm^{-3}d^{-1}, \quad \alpha = 0.0015d^{-1}$$

Con los valores de los parámetros del modelo obtenemos numéricamente

$$N_3 = 1284.327mm^3, \quad I_3 = 211.725mm^3, \quad V_3 = 1.114mm^3$$

Asumiendo que  $1mm^3$  equivale a  $10^6$  células [3], tenemos el punto de equilibrio

$$P_3 = (N_3, I_3, V_3) = (1284.327, 211.725, 1.114)10^6$$

### 2.4.3. Estabilidad de los puntos de equilibrio

Empezaremos calculando la matriz Jacobiana A formada por las derivadas parciales de segundo orden de las funciones  $F, G$  y  $H$  del sistema ( $P$ )

$$A = \begin{pmatrix} A_{11} & A_{12} & -kN \\ kV & -\delta & kN \\ 0 & \alpha & -\omega \end{pmatrix} \quad (2.6)$$

donde

$$A_{12} = \frac{gN}{K} \left( \frac{N+I}{K} \right)^{\epsilon-1}$$

$$A_{11} = A_{12} + \frac{g}{\epsilon} - \frac{g}{\epsilon} \left( \frac{N+I}{K} \right)^{\epsilon} - kV$$

Ahora calcularemos los valores propios de la matriz Jacobiana A para cada punto de equilibrio

$$\textcircled{1} P_1 = (0, 0, 0)$$

Reemplazando las coordenadas del punto tenemos

$$A_{12} = 0, \quad A_{11} = \frac{g}{\epsilon}$$

Entonces la matriz A

$$A(0, 0, 0) = \begin{pmatrix} \frac{g}{\epsilon} & 0 & 0 \\ 0 & -\delta & 0 \\ 0 & \alpha & -\omega \end{pmatrix} \quad (2.7)$$

La matriz A es una matriz diagonal, entonces sus valores propios son

$$\lambda_1 = \frac{g}{\epsilon}$$

$$\lambda_2 = -\delta$$

$$\lambda_3 = -\omega$$

Cabe mencionar que dichos valores propios son reales y distintos a cero

Como el valor propio  $\frac{g}{\epsilon}$  es real positivo, entonces el punto de equilibrio  $P_1 = (0, 0, 0)$  es inestable.

$$\textcircled{2} P_2 = (K, 0, 0)$$

Reemplazando las coordenadas del punto tenemos

$$A_{12} = -g, \quad A_{11} = -g$$

Entonces la matriz A

$$A(K, 0, 0) = \begin{pmatrix} -g & -g & -kK \\ 0 & -\delta & kK \\ 0 & \alpha & -\omega \end{pmatrix} \quad (2.8)$$

Ahora, resolvemos

$$\det(\lambda I - A) = 0$$

$$\begin{vmatrix} \lambda + g & g & kK \\ 0 & \lambda + \delta & -kK \\ 0 & -\alpha & \delta + \omega \end{vmatrix} = 0$$

$$(\lambda + g)[(\lambda + \delta)(\delta + \omega) - \alpha kK] = 0$$

$$(\lambda + g)[(\lambda^2 + (\delta + \omega)\lambda + (\delta\omega - \alpha kK))] = 0$$

Entonces, los valores propios de A en  $P_2 = (K, 0, 0)$  son:

$$\lambda_1 = -g$$

$$\lambda_2 = -\frac{1}{2}(\delta + \omega) + \frac{1}{2}[(\delta + \omega)^2 - 4(\delta\omega - \alpha kK)]^{1/2}$$

$$\lambda_3 = -\frac{1}{2}(\delta + \omega) - \frac{1}{2}[(\delta + \omega)^2 - 4(\delta\omega - \alpha kK)]^{1/2}$$

El punto de equilibrio  $(K, 0, 0)$  será estable si  $\delta\omega - \alpha kK > 0$  e inestable si  $\delta\omega - \alpha kK \leq 0$

$$\textcircled{3} P_3 = (1284.33, 211.73, 1.11)10^6$$

Reemplazando las coordenadas del punto tenemos

$$A_{12} = -0.204, \quad A_{11} = 0.204$$

Entonces la matriz A

$$A(0, 0, 0) = \begin{pmatrix} 0.204 & 0.204 & -133.570 \\ 0.116 & -0.703 & 133.570 \\ 0 & 0.0015 & -0.285 \end{pmatrix} \quad (2.9)$$

Ahora, resolvemos

$$\det(\lambda I - A) = 0$$

$$\begin{vmatrix} \lambda - 0.204 & -0.204 & 133.570 \\ -0.116 & \lambda + 0.703 & -133.570 \\ 0 & -0.0015 & \lambda + 0.285 \end{vmatrix} = 0$$

$$\lambda^3 + 0.784\lambda^2 - 0.265\lambda - 0.024 = 0$$

Entonces, los valores propios de A en  $P_3$  son:

$$\lambda_1 = -1.020$$

$$\lambda_2 = -0.076$$

$$\lambda_3 = 0.313$$

Dado que el valor propio  $\lambda_3 = 0.313$  es real positivo, entonces el punto de equilibrio  $P_3 = (1284.327, 211.725, 1.114)10^6$  es inestable.

## 3 Conclusiones

1. Se debe modelar primero el crecimiento del tumor sin tratamiento y escoger el modelo que mejor ajuste los datos experimentales. En este caso fue el modelo de Bertalanffy-Richards.
2. El problema ( $P$ ) es no lineal, pero se puede estudiar de manera cualitativa gracias a su sistema linealizado en los puntos de equilibrio.
3. El primero punto de equilibrio,  $P_1 = (0, 0, 0)$ , representa la cura de la enfermedad. Sin embargo, es un punto de equilibrio inestable.
4. El segundo punto de equilibrio,  $P_2 = (K, 0, 0)$ , representa el fracaso del tratamiento, dado que el tumor alcanza la capacidad de carga  $K$ , es decir, crece hasta alcanzar su máximo tamaño.
5. El tercer punto de equilibrio,  $P_3$ , no se pudo obtener de manera explícita, pero se pudieron estimar sus valores según los datos experimentales del mieloma múltiple inducido en ratones [3], según los cuales el punto de equilibrio  $P_3$  es inestable.

# Bibliografía

- [1] Organización Mundial de la Salud, (3 de marzo de 2021). Cáncer. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- [2] Gutiérrez Ortega, R., Sánchez Soto, J., Gaona Bernal, J., Absalón Constantino, A. y Herrera Rodríguez S. (2017). El cáncer de próstata y un virus oncolítico como alternativa de tratamiento. Salud Jalisco, 192-200. <https://www.medigraphic.com/pdfs/saljalisco/sj-2017/sj173g.pdf>
- [3] Dingli, D., Cascino, M., Josic, K., Russell, S. y Bajzer, Z. (2006). Mathematical modeling of cancer radiotherapy. *Mathematical Biosciences*, 55-78. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002555640500204X>
- [4] Perko, L. (2000). *Differential Equations and Dynamical Systems*. Springer.
- [5] Guedes de Figueiredo, D. y Freiria Neves, A. (2002). *Equacoes Diferenciais Aplicadas*. IMPA.
- [6] Barreira, L. y Valls, C. (2012). *Ordinary Differential Equations: Qualitative Theory*. American Mathematical Society.
- [7] Sotomayor Tello, J. (1979). *Licoes de Equacoes Diferenciais Ordinarias*. IMPA.
- [8] Braun, M. (1993). *Differential Equations and Their Applications*. Springer.
- [9] Edelstein-Keshet, L. (2005). *Mathematical: Models in Biology*. SIAM.
- [10] Lages Lima, E. (2005). *Análisis Real*. IMCA.