

Fluctuaciones aleatorias en la acción quimioterapéutica sobre tumores cancerosos

A. Castellanos-Moreno*, J. Argüelles-Campoy, A. Corella-Madueño,
S. Gutiérrez-López y R.A. Rosas-Burgos
*Departamento de Física, Universidad de Sonora,
Apartado Postal 1626, 83000, Hermosillo, Son. MÉXICO.*

Recibido el 27 de octubre de 2008; aceptado el 20 de enero de 2009

Consideramos una parte suficientemente pequeña de un tumor, tal que las densidades de células cancerosas y de linfocitos pueden ser consideradas independientes de su posición en el espacio. Así, disponemos de un modelo no espacial en el cual los nacimientos y las defunciones aleatorias de ambos tipos de células son tratados mediante procesos de un paso y modelamos el efecto de la quimioterapia sobre el sistema físico. Utilizamos el desarrollo omega de van Kampen para separar la parte macroscópica de la microscópica. La primera es descrita mediante un sistema de dos ecuaciones diferenciales ordinarias acopladas y no lineales, mientras que la microscópica se describe mediante una ecuación de Fokker-Planck que describe un ruido gaussiano en el que las fluctuaciones medias y sus autocorrelaciones centradas satisfacen ecuaciones lineales que son sistemas no autónomos. Estudiamos numéricamente la parte macroscópica y encontramos que existen dos cuencas: una de paciente saludable y otra de resultado fatal, tal que el incremento de la acción quimioterapéutica puede modificar el resultado fatal por uno de paciente saludable. Además, consideramos la conducta asintótica de la parte microscópica mediante la obtención de los eigenvalores de las matrices involucradas. Nuestros resultados sugieren que aun cuando macroscópicamente hay estabilidad en la cuenca de paciente saludable, microscópicamente pueden existir fluctuaciones aleatorias con desviación estándar no acotada, lo cual podría traducirse en la reaparición de la enfermedad.

Descriptores: Ruido; modelos matemáticos; cáncer; tumores.

A small patch of a tumor is considered, so that lymphocytes and cancerigenic cell densities are independent of the spatial position. So, a non spatial model with random transition birth and death rates are treated through one-step processes and such that chemotherapy on the physical system is included. Van Kampen expansion is used to separate a macroscopic and a microscopic part. The first one is described through a set of two nonlinear and coupled ordinary differential equations, and the microscopic part is described by using a Fokker-Planck equation. Evolution on time of the mean fluctuations and autocorrelation functions of noise are linear non autonomous systems. The macroscopic part is studied numerically, so that two basins are found, one of fatal results and other of healthy patient. Jacobian matrix has negative eigenvalues, so that there are stable attractor points inside each basin. When a chemotherapy parameter is increased, the final macroscopic state is moved from fatal to healthy basin. While macroscopic stability is found, microscopic results are very different and this is seen by studying the asymptotic behavior of the random fluctuations. This is done by evaluating the eigenvalues of the involved matrices and it is found that random fluctuations has unbounded standard deviations, suggesting that disease could appear again.

Keywords: Noise; mathematical models; cancer; tumors.

PACS: 02.50.Ey; 05.40.-a; 87.10.+e

1. Introducción

El esfuerzo por capturar en un modelo matemático la dinámica de las sustancias químicas y de las densidades de células involucradas en el desarrollo de tumores cancerosos data, al menos, desde 1955, con un trabajo acerca de la estructura celular en cáncer pulmonar bajo acción radioterapéutica [1]. Después de 1980 la cantidad de trabajos que tratan de describir la dinámica celular relacionada con tumores cancerosos crece en forma muy significativa [2].

El conjunto inicial de células cancerosas forman un tejido avascular, es decir, carente de vasos sanguíneos, y miden sólo unos pocos milímetros de extensión. Debido a la ausencia de nutrientes las capas internas del tumor recién nacido mueren, pero la masa tumoral inicia un proceso de liberación de reguladores angiogénicos que se difunden en el tejido circundante y generan una cascada de sucesos que dan lugar a la generación de vasos sanguíneos que alimentan al tumor. Una vez vascularizado, el tumor puede mantenerse compacto, en

cuyo caso se trata de un tumor benigno que puede ser retirado por medios quirúrgicos o destruido por medio de radiación. Por el contrario, cuando el tumor vascularizado invade el tejido local y adquiere mutaciones que permiten a las células navegar a través de los vasos sanguíneos, se trata de un tumor maligno que hace metástasis, dispersándose por los torrentes sanguíneo y linfático. Así logra situarse en otras partes del cuerpo [3].

Las capas de vascularización constituyen, además, un obstáculo para el flujo de fármacos dirigidos a destruir las células cancerosas. Es un proceso de difusión espacial en el cual la sustancia administrada tiene que difundirse a través del tejido caóticamente vascularizado, sobrevivir a mecanismos intracelulares que cumplen la función de desintoxicar a las células y finalmente ligarse a los blancos celulares hacia los cuales es dirigido, conservando, además, los niveles de concentración citotóxica adecuados [4].

Un problema a modelar es cómo la sustancia citotóxica salta la barrera vascular para alcanzar las células cancerosas. Otro más es el que consiste en comprender cómo se reproducen las células en el tumor, bajo la hipótesis de que el entendimiento de su dinámica ayudará a descubrir de qué manera tratar de destruirlo. En este sentido, Liu *et al.* [5] han desarrollado un modelo que considera las distintas fases de reproducción celular en el crecimiento de tumores, introduciendo tiempos de retardo entre las distintas fases y su capacidad de interacción con las células cancerosas.

En el esfuerzo por tratar de entender el desarrollo de los tumores Kohandel *et al.* [6] han estudiado un modelo matemático que toma en cuenta el crecimiento del tumor, así como los efectos de la quimioterapia y la cirugía. Con el mismo fin, Norris *et al.* [7] han enfocado el problema con un solo agente anticancerígeno actuando sobre una población unicelular que se reproduce y muere con tasas dependientes de la concentración del fármaco. Ellos han prestado especial atención a la cinética de diferentes fármacos y su acción sobre el tumor, han incluido movimiento celular e incorporado un campo de velocidades dentro del tumor.

Tratando de proponer estrategias en el uso de la quimioterapia; Ledzewicz y Schättler [8] han realizado simulación numérica para considerar un sistema de control de dosis en las que se alternan la administración del fármaco con periodos de descanso y encuentran que los resultados son mejores que cuando se hace una aplicación continua de la quimioterapia. También con el propósito de encontrar mejores estrategias para los tratamientos quimioterapéuticos, Panovska *et al.* [9] han hecho simulaciones numéricas con las que estudian la forma en que se desarrolla un tumor antes y después de la aplicación de una dosis de quimioterapia, encuentran que los fármacos que logran destruir la capa vascularizada del tumor no lo eliminan por completo, de tal modo que éste sobrevive en forma avascular. Sus resultados sugieren que sería apropiada una combinación de terapia antiangiogénica con otra que sea destructiva de la capacidad reproductiva de las células cancerosas. Las terapias antiangiogénicas son las que llevan como propósito detener el proceso de vascularización del tumor, o también, provocar su destrucción. En cambio, las que son citotóxicas buscan destruir directamente las células cancerosas. Kohandel *et al.* [10] también han concluido que es más adecuada una combinación de terapias antiangiogénicas con terapias citotóxicas que impidan la vascularización, en el caso de la primera, y que destruyan a las células cancerosas, en el caso de la segunda.

Los trabajos anteriores han sido desarrollados con base en modelos espaciales, los cuales se han sucedido al menos desde 1987 con el trabajo de J.A. Adam [11]. Estos tienen la ventaja de que pueden considerar no solamente la distribución espacial del tumor, sino además su proceso de vascularización, el flujo de sangre hacia el tumor y su adaptación al transporte de oxígeno, su interacción con los tejidos normales, el desarrollo microscópico de la metástasis y la migración celular a través de sus fronteras [12-14].

Si bien la esperanza se ha depositado en los modelos espaciales, que requieren ser descritos mediante ecuaciones en derivadas parciales, nosotros haremos ver que varias de las respuestas típicas de los tumores ante acciones quimioterapéuticas pueden ser capturadas mediante modelos estocásticos más simples, en los que no se considera la distribución espacial azarosa de los tumores, pero sí el carácter aleatorio de los procesos de reproducción y defunción celular, así como el de la interacción entre células cancerosas y linfocitos.

Planteando como objetivo un modelo aplicable a una porción suficientemente pequeña de un tumor, de tal modo que las modificaciones espaciales en las densidades de linfocitos y de células cancerosas resultan irrelevantes, proponemos una dinámica celular en la cual las tasas de nacimiento y defunción dependen del número de individuos de las poblaciones en interacción. Con este modelo queremos poner en tela de juicio un punto supuestamente obvio: *la creencia de que llevar a cero las densidades macroscópicas de células cancerosas es suficiente para dar de alta a un paciente.* Por el contrario, consideramos que hay elementos para pensar que el cero macroscópico de las densidades de células cancerosas, podría resultar insuficiente para garantizar que la enfermedad no reaparecerá de nueva cuenta.

Para este fin nos proponemos recuperar, replantear y mejorar, un modelo estocástico para tumores cancerosos desarrollado por uno de los autores hace varios años [15]. Ese trabajo permitió reproducir un modelo analítico utilizado por González *et al.* [16], y además, hizo ver que las fluctuaciones estocásticas juegan un papel importante en la proporción de células cancerosas y de linfocitos que las combaten. Ahora abordamos un problema semejante, pero agregamos una forma de modelar el tratamiento con base en la quimioterapia, se obtienen las tasas de transición mediante análisis combinatorio utilizando un modelo de urna [17], en lugar de postularlas, y se hace un estudio más profundo de la conducta estadística de las fluctuaciones aleatorias con el fin de estudiar la estabilidad microscópica de los estados físicos que macroscópicamente son considerados como estables. Encontramos que las ecuaciones macroscópicas admiten soluciones que llevan a dos estados atractores de naturaleza distinta: uno de ellos implica resultados fatales porque el enfermo muere, mientras que en el otro se alcanza un estado saludable. Sin embargo, a nivel microscópico es distinto, pues no es posible garantizar estabilidad debido a que las desviaciones estándar de las fluctuaciones aleatorias tienden a crecer. En esa circunstancia, la posibilidad de que el sistema físico escape de la vecindad del atractor considerado como saludable permanece latente, lo cual se traduce en el peligro potencial de recaer en la misma enfermedad. La naturaleza del tratamiento matemático que hemos utilizado nos obliga a tomar los resultados con cuidado, pues en el régimen en que las fluctuaciones aleatorias empiezan a crecer, deja de ser aplicable el desarrollo omega de van Kampen [18] que utilizamos. En consecuencia, nuestra conclusión fundamental se modera para afirmar

que la estabilidad macroscópica no garantiza estabilidad a nivel microscópico.

Este artículo se organiza como sigue: en la Sec. 2 se plantea el sistema general, con ocho transiciones activas posibles y una transición pasiva, y se presenta la ecuación maestra general. En la Sec. 3 se discute el desarrollo omega de van Kampen, se demuestra cómo se obtienen las ecuaciones diferenciales que describen la evolución en el tiempo del estado macroscópico del sistema general y la forma de la ecuación de Fokker-Planck que describe las fluctuaciones aleatorias en la aproximación de ruido lineal, así como la forma de la densidad de probabilidad y de las ecuaciones diferenciales que describen la evolución temporal de las fluctuaciones medias y de las autocorrelaciones centradas. En la Sec. 4 se presenta el modelo estocástico para describir una sección homogénea del tumor canceroso, se escriben explícitamente las ecuaciones macroscópicas y los coeficientes de la ecuación de Fokker-Planck contenidos en dos matrices: la de convección y la de difusión. Se analiza la evolución temporal de la conducta macroscópica haciendo énfasis en los resultados para tiempos suficientemente grandes y en las propiedades estadísticas de las fluctuaciones aleatorias cerca de los estados atractores del sistema. Finalmente, en la Sec. 5 se discute la importancia médica de los resultados obtenidos.

2. Formalismo general

La ecuación maestra de dos especies en interacción puede obtenerse como sigue:

Sean dos especies de poblaciones denominadas como A y B . Si al tiempo t , hay $\{N, M\}$ individuos de $\{A, B\}$ respectivamente, ¿cuál es la ecuación maestra que satisface la probabilidad $P(N, M, t)$ de encontrar los números (N, M) de individuos si se realiza un conteo de individuos de cada especie en el instante t ?

El espacio de estados es una malla de parejas ordenadas (N, M) con $N, M > 0$. El método consiste en encontrar la expresión para la probabilidad $P(N, M, t + \Delta t)$ asociada al estado (N, M) en el instante $t + \Delta t$. Por conservación de la probabilidad, debe ser igual a la suma de nueve probabilidades de procesos de un paso que permiten alcanzar el estado (N, M) en el instante $t + \Delta t$ y que pueden ocurrir en el intervalo de tiempo $(t, t + \Delta t)$. Estas son:

1. El sistema está en el estado físico $(N - 1, M - 1)$ en el instante t y ocurre un incremento en cada una de las dos especies con tasa de transición por unidad de tiempo (TTUT): D_{M-1} .
2. El sistema está en el estado físico $(N, M - 1)$ en el instante t y ocurre un incremento en la especie B con TTUT: g_{M-1} .
3. El sistema físico está en el estado $(N + 1, M - 1)$ en el instante t y ocurre un decrecimiento de una unidad en el número de individuos de la especie A acompañado de un aumento en una unidad en el número de individuos de la especie B , con TTUT: d_{M-1} .
4. El sistema está en el estado físico $(N + 1, M)$ en el instante t y la especie A disminuye su número de individuos en una unidad con TTUT: R_{N+1} .
5. El sistema está en el estado $(N + 1, M + 1)$ en el instante t y ocurre una disminución en un individuo en cada una de las dos especies con TTUT: f_{M+1} .
6. El sistema físico está en el estado $(N, M + 1)$ en el instante t y la población de la especie B decrece en un individuo con TTUT: r_{M+1} .
7. El sistema está en el estado físico $(N - 1, M + 1)$ en el instante t y la especie A aumenta su población en un individuo, mientras que la especie B decrece en uno con TTUT: F_{M+1} .
8. El sistema físico está en el estado $(N - 1, M)$ en el instante t y la especie A aumenta su población en un individuo con TTUT: G_{N-1} .
9. El sistema se encuentra en el estado físico (N, M) en el instante t y permanece allí durante todo el intervalo $(t, t + \Delta t)$.

Cada uno de los nueve procesos involucra dos eventos compuestos: primero, la probabilidad de que el sistema esté en el estado mencionado en el instante t ; segundo, la probabilidad de que ocurra una transición para pasar a (N, M) . Se trata entonces de ocho probabilidades activas, que son:

$$\begin{aligned}
 &P(N - 1, M - 1) D_{M-1} \Delta t & P(N, M - 1) g_{M-1} \Delta t & P(N + 1, M - 1) d_{M-1} \Delta t \\
 &P(N + 1, M) R_{N+1} \Delta t & P(N + 1, M + 1) f_{M+1} \Delta t & P(N, M + 1) r_{M+1} \Delta t \\
 &P(N - 1, M + 1) F_{M+1} \Delta t & P(N - 1, M) G_{N-1} \Delta t &
 \end{aligned} \tag{1}$$

y una pasiva, que es:

$$P(N, M, t + \Delta t) [1 - (D_M + g_M + d_M + R_N + f_M + r_M + F_M + G_N) \Delta t]. \tag{2}$$

Sumando las ocho probabilidades activas, igualándolas a las pasivas, reacomodando y tomando el límite $\Delta t \rightarrow 0$, se obtiene la ecuación maestra general.

Definiendo los operadores de paso

$$\mathcal{E}_N^{\pm 1} W(N, M) = W(N \pm 1, M)$$

y

$$\mathcal{E}_M^{\pm 1} W(N, M) = W(N, M \pm 1),$$

con W una función arbitraria, la ecuación maestra general se puede escribir como

$$\frac{\partial P(N, M, t)}{\partial t} = \widehat{\mathcal{L}}P(N, M, t), \quad (3)$$

con $\widehat{\mathcal{L}}$ dado por la expresión

$$\begin{aligned} \widehat{\mathcal{L}} = & (\mathcal{E}_N^{-1} \mathcal{E}_M^{-1} - 1) D_M + (\mathcal{E}_M^{-1} - 1) g_M \\ & + (\mathcal{E}_N \mathcal{E}_M^{-1} - 1) d_M + (\mathcal{E}_N - 1) R_N \\ & + (\mathcal{E}_N \mathcal{E}_M - 1) f_M + (\mathcal{E}_M - 1) r_M \\ & + (\mathcal{E}_N^{-1} \mathcal{E}_M - 1) F_M + (\mathcal{E}_N^{-1} - 1) G_N \end{aligned} \quad (4)$$

3. Estados macroscópicos y microscópicos

La expansión omega de van Kampen permite cortar el espacio de estados en dos: uno macroscópico, que se estudia mediante ecuaciones diferenciales no lineales, ordinarias y acopladas, que describen la parte determinista de la conducta del sistema. Otro que es el espacio de fluctuaciones aleatorias.

Siguiendo el razonamiento de la Ref. 17, consideramos que el sistema consiste de un número E de espacios vacíos,

tal que definimos un parámetro de tamaño $\Omega = N + M + E$. El siguiente paso es definir las densidades poblacionales y descomponerlas en una parte macroscópica más otra microscópica:

$$n = \frac{N}{\Omega} = \psi + \frac{1}{\sqrt{\Omega}} \eta, \quad m = \frac{M}{\Omega} = \phi + \frac{1}{\sqrt{\Omega}} \xi. \quad (5)$$

Además, se puede reconocer que el efecto de un operador de paso, $\mathcal{E}_N^{\pm 1}$, sobre el número de individuos N es

$$\mathcal{E}_N^{\pm 1} N = \mathcal{E}_N^{\pm 1} \left(\Omega \psi + \sqrt{\Omega} \eta \right) = \Omega \psi + \sqrt{\Omega} \left(\eta \pm \frac{1}{\sqrt{\Omega}} \right), \quad (6)$$

y una relación similar para $\mathcal{E}_M^{\pm 1} M$. Lo anterior se sintetiza en que un operador de paso produce el cambio $\eta \rightarrow \eta \pm 1/\sqrt{\Omega}$, de modo que trabajando sobre cualquier función arbitraria, f , que sea doblemente derivable, se obtiene a segundo orden en un desarrollo en serie de Taylor:

$$\mathcal{E}_N^{\pm 1} - 1 \simeq \pm \frac{1}{\sqrt{\Omega}} \frac{\partial}{\partial \eta} + \frac{1}{2\Omega} \frac{\partial^2}{\partial \eta^2}, \quad (7)$$

y un resultado similar para $\mathcal{E}_M^{\pm 1}$.

El siguiente paso consiste en descomponer las TTUT en dos componentes:

$$\begin{aligned} D_M &= \Omega D_\xi^{(1)} + \sqrt{\Omega} D_\xi^{(0)}, \\ G_N &= \Omega G_\eta^{(1)} + \sqrt{\Omega} G_\eta^{(0)}, \dots \end{aligned} \quad (8)$$

y así sucesivamente. Utilizando la notación corta: $\partial/\partial \xi = \partial_\xi$ y $\partial/\partial \eta = \partial_\eta$, después de un álgebra muy larga se encuentra que el lado derecho (LD) de la Ec. (3) se aproxima como sigue:

$$\begin{aligned} LD = & \sqrt{\Omega} \left[-(\partial_\xi + \partial_\eta) \left(D_\xi^{(1)} \Pi \right) - \partial_\xi \left(g_\xi^{(1)} \Pi \right) - (\partial_\xi - \partial_\eta) d_\xi^{(1)} \Pi + \partial_\eta \left(R_\eta^{(1)} \Pi \right) \right. \\ & \left. + (\partial_\xi + \partial_\eta) \left(f_\xi^{(1)} \Pi \right) + \partial_\xi \left(r_\xi^{(1)} \Pi \right) + (\partial_\xi - \partial_\eta) \left(F_\xi^{(1)} \Pi \right) - \partial_\eta \left(G_\eta^{(1)} \Pi \right) \right] \\ & + \left[-(\partial_\xi + \partial_\eta) \left(D_\xi^{(0)} \Pi \right) + \frac{1}{2} \left(\partial_\xi^2 + 2\partial_\xi \partial_\eta + \partial_\eta^2 \right) \left(D_\xi^{(1)} \Pi \right) - \partial_\xi \left(g_\xi^{(0)} \Pi \right) - \frac{1}{2} \partial_\xi^2 \left(g_\xi^{(1)} \Pi \right) \right. \\ & - (\partial_\xi - \partial_\eta) \left(d_\xi^{(0)} \Pi \right) + \frac{1}{2} \left(\partial_\xi^2 - 2\partial_\xi \partial_\eta + \partial_\eta^2 \right) \left(d_\xi^{(1)} \Pi \right) + \partial_\eta \left(R_\eta^{(0)} \Pi \right) - \frac{1}{2} \partial_\eta^2 \left(R_\eta^{(1)} \Pi \right) \\ & + (\partial_\xi + \partial_\eta) \left(f_\xi^{(0)} \Pi \right) + \frac{1}{2} \left(\partial_\xi^2 + 2\partial_\xi \partial_\eta + \partial_\eta^2 \right) \left(f_\xi^{(1)} \Pi \right) + \partial_\xi \left(r_\xi^{(0)} \Pi \right) + \frac{1}{2} \partial_\xi^2 \left(r_\xi^{(1)} \Pi \right) \\ & \left. + (\partial_\xi - \partial_\eta) \left(F_\xi^{(0)} \Pi \right) + \frac{1}{2} \left(\partial_\xi^2 - 2\partial_\xi \partial_\eta + \partial_\eta^2 \right) \left(F_\xi^{(1)} \Pi \right) - \partial_\eta \left(G_\eta^{(0)} \Pi \right) + \frac{1}{2} \partial_\eta^2 \left(G_\eta^{(1)} \Pi \right) \right]. \end{aligned}$$

Nótese que los términos de orden cero en Ω están separados de los de orden $\Omega^{\frac{1}{2}}$.

El lado izquierdo de la Ec. (3) se evalúa con N y M constantes, lo cual se traduce en que $dn/dt = dm/dt = 0$, de modo que

$$\frac{d\eta}{dt} = -\sqrt{\Omega} \frac{d\psi}{dt}, \quad \frac{d\xi}{dt} = -\sqrt{\Omega} \frac{d\phi}{dt},$$

por lo tanto el lado izquierdo de (3) es de la forma

$$\begin{aligned} \frac{d\Pi}{dt} &= \frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial\Pi}{\partial\eta} \frac{\partial\eta}{\partial t} + \frac{\partial\Pi}{\partial\xi} \frac{\partial\xi}{\partial t} \\ &= \frac{\partial\Pi}{\partial t} + \sqrt{\Omega} \left(-\frac{\partial\Pi}{\partial\eta} \frac{d\psi}{dt} + \frac{\partial\Pi}{\partial\xi} \frac{d\phi}{dt} \right). \end{aligned}$$

donde hemos sustituido Π por P y $d\Pi/dt$ por $\partial P/\partial t$. Comparando los términos a orden cero en Ω de los lados derecho e izquierdo, encontramos la ecuación de Fokker-Planck para las fluctuaciones aleatorias después de un reacomodo. Denotando $\eta = q_1$, $\xi = q_2$ y $\mathbf{q} = (q_1, q_2)$, la ecuación de

Fokker-Planck que resulta se escribe como

$$\begin{aligned} \frac{\partial\Pi(\mathbf{q})}{\partial t} &= -\sum_{\mu=1}^2 \frac{\partial [A_\mu(\psi, \phi, q_1, q_2) \Pi(\mathbf{q})]}{\partial q_\mu} \\ &+ \frac{1}{2} \sum_{\mu=1}^2 \sum_{\nu=1}^2 \frac{\partial [D_{\mu\nu}(\psi, \phi) \Pi(\mathbf{q})]}{\partial q_\mu \partial q_\nu}. \end{aligned} \quad (9)$$

La parte macroscópica de la descripción se obtiene comparando los lados izquierdo y derecho a orden Ω . Multiplicando por una función arbitraria, pero integrable, $\Lambda(\eta, \xi)$, e integrando respecto a $d\eta d\xi$, se obtiene

$$\begin{aligned} -\int_V d\eta d\xi \frac{\partial\Lambda(\eta, \xi)}{\partial\eta} \Pi \frac{d\psi}{dt} - \int_V d\eta d\xi \frac{\partial\Lambda(\eta, \xi)}{\partial\xi} \Pi \frac{d\phi}{dt} \\ = \int_V d\eta d\xi \frac{\partial\Lambda(\eta, \xi)}{\partial\xi} \left[(D_\xi^{(1)} + g_\xi^{(1)} + d_\xi^{(1)} - f_\xi^{(1)} - r_\xi^{(1)} - F_\xi^{(1)}) \Pi \right] \\ + \int_V d\eta d\xi \frac{\partial\Lambda(\eta, \xi)}{\partial\eta} \left[(D_\xi^{(1)} + F_\xi^{(1)} + G_\xi^{(1)} - d_\xi^{(1)} - R_\xi^{(1)} - f_\xi^{(1)}) \Pi \right], \end{aligned}$$

con V el espacio de fluctuaciones. La frontera de V se puede denotar como ∂V , tal que Π se anula en ∂V .

Integrando por partes y haciendo $\Lambda(\eta, \xi) = \eta$ y $\Lambda(\eta, \xi) = \xi$, se obtienen respectivamente, las ecuaciones macroscópicas siguientes:

$$\begin{aligned} \left\langle \frac{d\psi}{dt} \right\rangle &= \left\langle D_\xi^{(1)} + F_\xi^{(1)} + G_\eta^{(1)} - d_\xi^{(1)} - R_\eta^{(1)} - f_\xi^{(1)} \right\rangle, \\ \left\langle \frac{d\phi}{dt} \right\rangle &= \left\langle D_\xi^{(1)} + g_\xi^{(1)} + d_\xi^{(1)} - f_\xi^{(1)} - r_\xi^{(1)} - F_\xi^{(1)} \right\rangle, \end{aligned} \quad (10)$$

donde $\langle \dots \rangle$ es un promedio sobre la densidad de probabilidad $\Pi(\eta, \xi)$.

En lo sucesivo, las variables de fluctuación se denotarán indistintamente como $\eta = q_1$ y $\xi = q_2$.

El término de flujo $\{A_\mu\}$ se puede factorizar como

$$\vec{A} = \begin{pmatrix} A_1 \\ A_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} D_\xi^{(0)} + g_\xi^{(0)} + d_\xi^{(0)} - f_\xi^{(0)} - r_\xi^{(0)} - F_\xi^{(0)} \\ D_\xi^{(0)} + F_\xi^{(0)} + G_\xi^{(0)} - d_\xi^{(0)} - R_\xi^{(0)} - f_\xi^{(0)} \end{pmatrix} = \mathbf{L}\mathbf{q}, \quad (11)$$

con \mathbf{L} la matriz de convección, y $\mathbf{D} = \{D_{\mu\nu}\}$ la matriz de difusión:

$$\mathbf{D} = \begin{pmatrix} D_\xi^{(1)} + g_\xi^{(1)} + d_\xi^{(1)} + f_\xi^{(1)} + r_\xi^{(1)} + F_\xi^{(1)} & D_\xi^{(1)} - d_\xi^{(1)} + f_\xi^{(1)} - F_\xi^{(1)} \\ D_\xi^{(1)} - d_\xi^{(1)} + f_\xi^{(1)} - F_\xi^{(1)} & D_\xi^{(1)} + d_\xi^{(1)} + R_\eta^{(1)} + f_\xi^{(1)} + F_\xi^{(1)} + G_\eta^{(1)} \end{pmatrix} \quad (12)$$

Las matrices \mathbf{L} y \mathbf{D} no dependen de las variables aleatorias $\mathbf{q} = (q_1, q_2)$, pero sí dependen del tiempo a través de los estados físicos macroscópicos $\{\psi, \phi\}$. Además, el término de flujo es lineal en \mathbf{q} , por lo tanto, la densidad de probabilidad $\Pi(q_1, q_2, t)$ es una función gaussiana. Se les llama procesos de Ornstein-Uhlenbeck dependientes del tiempo porque son gaussianos y porque \mathbf{L} y \mathbf{D} dependen de t , a través de $\{\psi, \phi\}$.

La solución de la ecuación de Fokker-Planck es la distribución normal [18]

$$\Pi(\mathbf{q}, t) = \frac{1}{(2\pi)^{\frac{p}{2}} \sqrt{\det \Xi}} \exp \left\{ -\frac{1}{2} [\mathbf{q} - \langle \mathbf{q} \rangle(t)] \cdot \Xi^{-1} [\mathbf{q} - \langle \mathbf{q} \rangle(t)] \right\}, \quad (13)$$

donde

$$\langle f(\mathbf{q}) \rangle(t) = \int_{-\infty}^{\infty} f(\mathbf{q}) \Pi(\mathbf{q}, t) d^p q \quad (14)$$

es la media de una función arbitraria $f(\mathbf{q})$ y

$$\Xi_{\mu\nu} = \langle q_\mu q_\nu \rangle - \langle q_\mu \rangle \langle q_\nu \rangle$$

son las funciones de autocorrelación centradas. La evolución temporal de los primeros momentos estadísticos se describe mediante la ecuación [19]

$$\frac{d\langle \mathbf{q} \rangle}{dt} = \mathbf{L} \langle \mathbf{q} \rangle. \tag{15}$$

Por su parte, la evolución temporal de la matriz de autocorrelaciones centradas se describe mediante las ecuaciones [19]:

$$\frac{d\Xi(t)}{dt} - \mathbf{L}(t)\Xi(t) - \Xi(t)\mathbf{L}^\dagger(t) = \mathbf{D}(t) \tag{16}$$

y

$$\frac{d}{dt} \{ \log [\det \Xi(t)] \} = 2Tr [\mathbf{D}(t)\Xi^{-1}(t) + \mathbf{L}(t)]. \tag{17}$$

Puesto que $\Xi(t)$ es una matriz simétrica de dos por dos, (16) se reduce al siguiente sistema de tres ecuaciones lineales:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \Xi_{11}(t) \\ \Xi_{12}(t) \\ \Xi_{22}(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 2L_{11}(t) & 2L_{12}(t) & 0 \\ L_{12}(t) & L_{11}(t) + L_{22}(t) & L_{12}(t) \\ 0 & 2L_{21}(t) & 2L_{22}(t) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \Xi_{11}(t) \\ \Xi_{12}(t) \\ \Xi_{22}(t) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} D_{11}(t) \\ D_{12}(t) \\ D_{22}(t) \end{pmatrix}. \tag{18}$$

La matriz que aparece en (18) será denotada como $\chi(t)$.

Nuestro objetivo es saber qué ocurre para intervalos de tiempo muy largos. Formalmente escribiremos: $\lim_{t \rightarrow \infty} L_{\mu\nu}(t) = L_{\mu\nu}^{(\infty)}$, y $\lim_{t \rightarrow \infty} \Xi_{\mu\nu}(t) = \Xi_{\mu\nu}^{(\infty)}$. Si hay alguna clase de estado estacionario, debe cumplirse que $d\Xi_{\mu\nu}^{(\infty)}/dt = 0$, tal que las funciones de autocorrelación satisfacen el siguiente sistema de ecuaciones algebraicas:

$$-\begin{pmatrix} 2L_{11}^{(\infty)} & 2L_{12}^{(\infty)} & 0 \\ L_{12}^{(\infty)} & L_{11}^{(\infty)} + L_{22}^{(\infty)} & L_{12}^{(\infty)} \\ 0 & 2L_{21}^{(\infty)} & 2L_{22}^{(\infty)} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \Xi_{11}^{(\infty)} \\ \Xi_{12}^{(\infty)} \\ \Xi_{22}^{(\infty)} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} D_{11}^{(\infty)} \\ 0 \\ D_{22}^{(\infty)} \end{pmatrix}. \tag{19}$$

Esta relación entre $\{L_{\mu\nu}(\infty)\}$, $\{D_{\mu\nu}(\infty)\}$ y $\{\Xi_{\mu\nu}(\infty)\}$ es el teorema de fluctuación disipación [18].

La estabilidad a nivel macroscópico está relacionada con el sistema de ecuaciones no lineales (10) y pueden utilizarse las técnicas de los sistemas dinámicos usuales [20, 21]. Las fluctuaciones medias y las funciones de autocorrelación son descritas por medio de ecuaciones lineales que no son autónomas, pues sus coeficientes dependen del estado macroscópico (ψ, ϕ) . A consecuencia de eso, tanto el sistema macroscópico como el microscópico requieren un tratamiento numérico para ser resueltos. Nuestro interés estará puesto en los eigenvalores $\{\lambda_\mu^L\}$ de la matriz de convección \mathbf{L} , y los eigenvalores $\{\lambda_\mu^\Xi\}$ de la matriz $\chi(t)$. Diremos que existe estabilidad microscópica si $\text{Re}\{\lambda_\mu^L\}$ y $\text{Re}\{\lambda_\mu^\Xi\}$ son negativos para todo μ . Cuando éste sea el caso, las fluctuaciones medias se irán a cero para tiempos largos y las desviaciones estándar y la correlación de η y ξ tenderán a valores finitos. En este caso es cuando se puede hablar de un sistema estable de dos especies en interacción.

4. Un modelo para células cancerígenas en interacción con linfocitos

4.1. Presentación

Las células de un organismo vivo tienen dos mecanismos para mantener saludable un tejido, uno de ellos consiste en reparar el ADN siempre que sea posible, el otro consiste en destruirlas mediante la apoptosis cuando el daño al ADN es muy severo. Se trata de un sistema de muerte programada de las células. Cuando ocurren algunas clases de mutaciones, puede llegar a suprimirse el proceso de autodestrucción celular, tal que, junto con una combinación de cambios en la célula, aparece una sección de tejido cancerígeno. Este proceso de degradación del tejido está relacionado con la ausencia de apoptosis, de modo que se trata de células que no pueden morir porque han perdido el mecanismo para ese fin, en consecuencia, se trata también de una sección del tejido que no puede renovarse. Por lo tanto, las tasas de transición deben reflejar ese hecho.

Por contraparte, los linfocitos son células de los organismos vivos especializadas en defenderlo, se producen como un sistema automático del ser vivo y se renuevan cuando han envejecido. Ante la presencia de agentes extraños, su producción debe incrementarse, pero en cambio, cuando se trata de un ser vivo muy debilitado, esta producción tiende a disminuir junto con el deterioro del resto de signos vitales. Éste es otro aspecto que también debe reflejarse en las tasas de transición.

Entenderemos que un tratamiento quimioterapéutico consiste en introducir, en la región donde vive el tumor, un sistema de agentes químicos tóxicos para las células cancerígenas en mayor medida y también para los linfocitos en mucha menor medida. Lo cual debe reflejarse en las tasas de transición.

Suponemos también que el modelo que estamos presentando no tiene dependencia espacial, lo cual es posible sólo si tratamos con porciones del tumor lo suficientemente pequeñas como para que la densidad de poblaciones de ambos tipos de células no cambie de manera apreciable. Suponemos, además, que no hay flujo externo significativo de células cancerosas ni de linfocitos.

4.2. El modelo

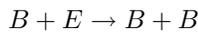
Sea un tumor que ocupa un volumen V_t en el cuerpo de un paciente, y sea una porción de ese tumor cuyo volumen es $V_p \ll V_t$.

Modelamos esta porción del tumor como si estuviera dividida en Ω cajas tan pequeñas que solamente caben 1 ó 0 células. N de las cajas contienen una célula cancerígena, M cajas contienen un linfocito y E están vacías. La sección vacía constituye el espacio disponible para la reproducción de las especies.

Los fenómenos de reproducción y defunción de individuos interactuantes del modelo involucran tres clases de eventos compuestos en los cuales participan: dos individuos (clase 1), un individuo (clase 2), o tres individuos (clase 3), con probabilidades respectivas, P , Q y $1 - P - Q$. Los espacios vacíos serán tratados como una tercera especie y suponemos que todos los individuos participan con la misma probabilidad.

Los eventos compuestos de clase 1 involucran los siguientes procesos:

- Proceso número 2: participa un individuo de la especie B y un espacio vacío (E), se denota como



y corresponde a la reproducción de linfocitos. Su probabilidad es

$$g_{M-1} = 2p\tilde{b}_2 \frac{M}{\Omega} \frac{\Omega - N - M}{\Omega - 1}, \tag{20}$$

donde el factor 2 surge de la equivalencia de que aparezca $B + E$ o $E + B$.

- Proceso número 3: con tasa de transición \tilde{c}_{12} , ocurre una muerte de la especie A asociada a un nacimiento de la especie B :



Corresponde a la reproducción de linfocitos activada por la detección de células cancerígenas. Su probabilidad es

$$d_{M-1} = 2p\tilde{c}_{12} \frac{M}{\Omega} \frac{N}{\Omega - 1}. \tag{22}$$

- Proceso número 8: con tasa de transición \tilde{b}_1 , ocurre un nacimiento de la especie A , siempre que exista un espacio vacío disponible:



Corresponde a la reproducción de células cancerígenas. La probabilidad asociada con este proceso es

$$G_{N-1} = 2p\tilde{b}_1 \frac{N}{\Omega} \frac{\Omega - N - M}{\Omega - 1}$$

Los eventos compuestos de clase 2, involucran los siguientes procesos:

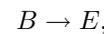
- Proceso número 6 (primer tipo): ocurre una muerte de la especie B , con tasa de transición \tilde{d}_2



Corresponde a la muerte natural de linfocitos, que son desechados por el organismo al entrar a la clasificación de células viejas. La probabilidad asociada a este proceso es

$$r'_{M+1} = p\tilde{d}_2 \frac{M}{\Omega}. \tag{25}$$

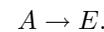
- Proceso número 5 (daño colateral): se refiere a que los métodos quimioterapéuticos pueden actuar sobre la médula ósea, haciendo disminuir, o paralizar, la producción de leucocitos, hematíes y plaquetas. Con tasa de transición \tilde{Q}_2 , ocurre una muerte de la especie B ,



debido a la acción colateral de la quimioterapia. La probabilidad de este proceso es

$$f_{M+1}^{(B)} = Q\tilde{Q}_2 \frac{M}{\Omega}. \tag{26}$$

- Proceso número 5 (acción química sobre células cancerosas): con tasa de transición \tilde{Q}_1 , ocurre una muerte de la especie A ,



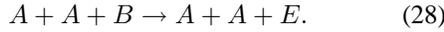
La probabilidad de este proceso es

$$f_{M+1}^{(A)} = Q\tilde{Q}_1 \frac{N}{\Omega}. \tag{27}$$

La razón por la cual este proceso es clasificado con el número 5, en lugar de considerarlo como un proceso 4 y un proceso 6, es que las tasas \tilde{Q}_2 y \tilde{Q}_1 no son independientes. Bajo la hipótesis de que la droga está diseñada para actuar contra las células cancerígenas, tal que la acción en contra de los linfocitos es un daño colateral, debe cumplirse que $\tilde{Q}_2 = \varepsilon\tilde{Q}_1$, donde $\varepsilon < 1$. Una buena droga debe ser tal que $\varepsilon \ll 1$.

Los eventos compuestos de clase 3, involucran el siguiente proceso compuesto:

- Proceso número 6 (segundo tipo): con tasa de transición \tilde{c}_{21} , puede ocurrir la muerte de un individuo de la especie B con la presencia de individuos de la especie A :



Corresponde al efecto de debilitamiento del organismo como consecuencia del exceso de células cancerígenas y la disminución en la cantidad de linfocitos como resultado. La probabilidad de este proceso es

$$r'_{M+1} = 3(1-p-q)\tilde{c}_{21}\frac{N}{\Omega}\frac{N-1}{\Omega-1}\frac{M}{\Omega-2}.$$

El factor 3 corresponde a que las siguientes opciones son equivalentes: $A + A + B$, $A + B + A$, $B + A + A$.

Todas las TTUT se presentan enseguida:

Número de proceso	TTUT
2	$g_{M-1} = 2pb_2\frac{M}{\Omega}\frac{(\Omega-N-M)}{\Omega-1}$
3	$d_{M-1} = 2p\tilde{c}_{12}\frac{N}{\Omega}\frac{M}{\Omega-1}$

$$\begin{aligned} f'_{M+1} &= Q\tilde{Q}_2\frac{M}{\Omega} \\ 5 \quad f''_{M+1} &= Q\tilde{Q}_1\frac{N}{\Omega} \\ r'_{M+1} &= (1-p-Q)\tilde{c}_{21}\frac{N}{\Omega}\frac{N-1}{\Omega-1}\frac{M}{\Omega-2} \\ 6 \quad r''_{M+1} &= Q\tilde{d}_2\frac{M}{\Omega} \\ 8 \quad G_{N-1} &= 2p\tilde{b}_1\frac{N}{\Omega}\frac{\Omega-N-M}{\Omega-1} \end{aligned} \quad (29)$$

Debido a que los procesos 1, 4 y 7 del caso general no existen en este modelo, hacemos: $D_{M-1} = d_{M+1} = F_{M+1} = 0$. Además definimos

$$\begin{aligned} b_2 &= \frac{2p\tilde{b}_2}{\Omega-1}, \quad c_{12} = \frac{2p\tilde{c}_{12}}{\Omega-1}, \quad Q_2 = Q\tilde{Q}_2, \quad Q_1 = Q\tilde{Q}_1 \\ c_{21} &= 3\frac{(1-p-q)\tilde{c}_{21}}{\Omega-1}, \quad d_2 = \frac{q\tilde{d}_2}{\Omega}, \quad b_1 = \frac{2p\tilde{b}_1}{\Omega-1}, \end{aligned} \quad (30)$$

para desarrollar la descomposición mencionada en (8). La aproximación de ruido lineal produce las siguientes expresiones:

$$\begin{aligned} g_\xi^{(1)} &= b_2\phi(1-\psi-\phi), & g_\xi^{(0)} &= b_2(1-\psi-2\phi)\xi - b_2\phi\eta, \\ d_\xi^{(1)} &= c_{12}\psi\phi, & d_\xi^{(0)} &= c_{12}\psi\xi + c_{12}\phi\eta, \\ f_\xi^{(1)} &= Q_2\phi, & f_\xi^{(0)} &= Q_2\xi, \\ f_\xi^{(1)} &= Q_1\psi, & f_\xi^{(0)} &= Q_1\eta, \\ r_\xi^{(1)} &= c_{21}\psi^2\phi, & r_\xi^{(0)} &= c_{21}\psi^2\xi + 2c_{21}\psi\phi\eta, \\ r_\xi^{(1)} &= d_2\phi, & r_\xi^{(0)} &= d_2\xi, \\ G_\eta^{(1)} &= b_1[\psi(1-\psi-\phi)], & G_\eta^{(0)} &= b_1[\psi(1-2\psi-\phi)\eta - \psi\xi]. \end{aligned} \quad (31)$$

4.3. Conducta macroscópica

Las ecuaciones de movimiento del punto estado están dadas por el sistema (10). Con $Q_2 = \varepsilon Q_1$, las ecuaciones macroscópicas para el modelo que estamos considerando resultan:

$$\begin{aligned} \frac{d\psi}{dt} &= b_1\psi - (b_1 + c_{12})\psi\phi - b_1\psi^2 - Q_1(\psi + \varepsilon\phi) \\ &= f(\psi, \phi), \\ \frac{d\phi}{dt} &= (b_2 - d_2)\phi - (b_2 - c_{12})\psi\phi - b_2\phi^2 - c_{21}\psi^2\phi \\ &\quad - Q_1(\psi + \varepsilon\phi) = g(\psi, \phi). \end{aligned} \quad (32)$$

En lo sucesivo, a Q_1 le llamaremos parámetro de acción quimioterapéutica. Las densidades de población, (ψ, ϕ) , son tales que $0 \leq \psi \leq 1$, $0 \leq \phi \leq 1$, con $\phi \leq 1 - \psi$. Entonces toda la dinámica ocurre en el espacio de estados macroscópicos dado por el triángulo rectángulo cuyos lados son: el eje horizontal $\psi = 0$, el eje vertical $\phi = 0$, y la línea recta $\phi = 1 - \psi$.

El punto $(1, 0)$ corresponde al resultado fatal, mientras que el punto $(0, 1)$ es el estado de recuperación de la salud.

La dinámica del punto estado $[\psi(t), \phi(t)]$ difiere de la bien conocida dinámica de los modelos depredador-presa. En nuestro modelo para trozos de tumor con densidades poblacionales homogéneas existen puntos críticos definidos por las expresiones: $d\psi_\infty/dt = 0$, $d\phi_\infty/dt = 0$, y se trata de atractores si la matriz jacobiana

$$J_{ac}(\psi, \phi) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial \psi} & \frac{\partial f}{\partial \phi} \\ \frac{\partial g}{\partial \psi} & \frac{\partial g}{\partial \phi} \end{pmatrix},$$

tiene eigenvalores $\lambda_1(\psi, \phi)$, $\lambda_2(\psi, \phi)$ con parte real negativa cerca del punto $(\psi_\infty, \phi_\infty)$. Éste es el primer conjunto de condiciones para obtener un sistema estable de dos especies en interacción. Por lo tanto, a nivel macroscópico, si al menos uno de los eigenvalores de la matriz jacobiana tiene parte real positiva, el punto crítico es un punto de silla y el sistema es inestable.

Las Ecs. (32) fueron resueltas utilizando un algoritmo Runge-Kutta de cuarto orden, encontrando que existen dos regiones físicamente importantes:

- a) una región cercana al punto (1, 0), que llamamos región fatal, y
- b) otra región cercana al punto (0, 1), que llamaremos la región de paciente saludable.

Los resultados se presentan más adelante.

4.4. Conducta estadística del ruido

La conducta del ruido se describe por medio de la ecuación de Fokker-Planck con coeficientes dados como sigue:

$$\begin{pmatrix} A_1 \\ A_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} G_\eta^{(0)} - \mathcal{R}_\eta^{(0)} - g_\xi^{(0)} \\ g_\xi^{(0)} - r_\xi^{(0)} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} L_{11} & L_{12} \\ L_{21} & L_{22} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \eta \\ \xi \end{pmatrix} = \mathbf{L}(t) \mathbf{q}, \tag{33}$$

con

$$\langle \mathbf{q} \rangle = \begin{pmatrix} \langle q_1 \rangle \\ \langle q_2 \rangle \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \langle \eta \rangle \\ \langle \xi \rangle \end{pmatrix},$$

y \mathbf{L} la matriz de convección dada por la siguiente expresión:

$$\mathbf{L}(t) = \begin{pmatrix} (c_{12} - b_2) \phi - 2c_{21} \psi \phi & b_2 - d_2 + (c_{12} - b_2) \psi - 2b_2 \phi - c_{21} \psi^2 \\ b_1 - (b_1 + c_{12}) \phi - 2(b_1 + c_{11}) \psi & -(c_{21} + b_1) \psi \end{pmatrix}. \tag{34}$$

Las entradas de la matriz $\chi(t)$ están dadas como sigue:

$$\begin{aligned} \chi_{11}(t) &= 2(c_{12} - b_2) \phi(t) - 4c_{21} \psi(t) \phi(t), \\ \chi_{12}(t) &= 2(b_2 - d_2) + 2(c_{12} - b_2) \psi(t) - 4b_2 \phi(t) - 2c_{21} \psi^2(t), \\ \chi_{21}(t) &= b_2 - d_2 + (c_{12} - b_2) \psi(t) - 2b_2 \phi(t) - c_{21} \psi^2(t), \\ \chi_{22}(t) &= (c_{12} - b_2) \phi(t) - 2c_{21} \psi(t) \phi(t) - (c_{21} + b_1) \psi(t), \\ \chi_{23}(t) &= b_2 - d_2 + (c_{12} - b_2) \psi(t) - 2b_2 \phi(t) - c_{21} \psi^2(t), \\ \chi_{32}(t) &= 2b_1 - 2(b_1 + c_{12}) \phi(t) - 4(b_1 + c_{11}) \psi(t), \\ \chi_{33}(t) &= -2(c_{21} + b_1) \psi(t), \end{aligned} \tag{35}$$

y $\chi_{13}(t) = \chi_{31}(t) = 0$.

La matriz de difusión se obtiene a partir de la expresión (12), resulta

$$\begin{aligned} \mathbf{D}(t) &= \begin{pmatrix} g_\xi^{(1)} + d_\xi^{(1)} + r_\xi^{(1)} & -d_\xi^{(1)} \\ -d_\xi^{(1)} & d_\xi^{(1)} + R_\eta^{(1)} + G_\eta^{(1)} \end{pmatrix} \\ \mathbf{D}(t) &= \begin{pmatrix} b_2 \phi(1 - \psi - \phi) + c_{12} \psi \phi + c_{21} \psi^2 \phi + d_2 \phi & -c_{12} \phi \psi \\ -c_{12} \phi \psi & c_{12} \psi \phi + c_{11} \psi^2 + b_1 \psi(1 - \psi - \phi) \end{pmatrix}. \end{aligned} \tag{36}$$

4.5. Evolución macroscópica (vecindad de ψ_∞ y ϕ_∞)

Las soluciones a las ecuaciones diferenciales (32) tienen cinco puntos críticos definidos por las condiciones

$$\frac{d\psi_\infty}{dt} = 0 \text{ y } \frac{d\phi_\infty}{dt} = 0. \tag{37}$$

Las ecuaciones algebraicas que resultan son

$$b_1 \psi_\infty - (b_1 + c_{12}) \psi_\infty \phi_\infty - b_1 \psi_\infty^2 - Q_1(\psi_\infty + \varepsilon \phi_\infty) = 0, \tag{38}$$

$$(b_2 - d_2) \phi_\infty - (b_2 - c_{12}) \psi_\infty \phi_\infty - b_2 \phi_\infty^2 - c_{21} \psi_\infty^2 \phi_\infty - Q_1(\psi_\infty + \varepsilon \phi_\infty) = 0, \tag{39}$$

TABLA I. Valores de los parámetros de las tasas de transición y sus significados.

Parámetro	Valor	Papel que cumple la tasa
b_1	0.2	reproducción de células cancerosas
b_2	0.9	reproducción de linfocitos
d_2	0.1	defunción natural de linfocitos
c_{12}	0.01	defunción de células cancerosas debido a linfocitos
c_{21}	0.4	defunción de linfocitos por debilitamiento

TABLA II. Estados atractores cuando el parámetro de acción quimioterapéutica es $Q_1 = 0.03$.

$\psi_\infty=0.94$	$\phi_\infty=-0.09$	estado atractor
$\psi_\infty=0.35$	$\phi_\infty=0.45$	punto de silla
$\psi_\infty=0.23$	$\phi_\infty=1.01$	estado atractor
$\psi_\infty=0.31$	$\phi_\infty=1.16$	punto de silla

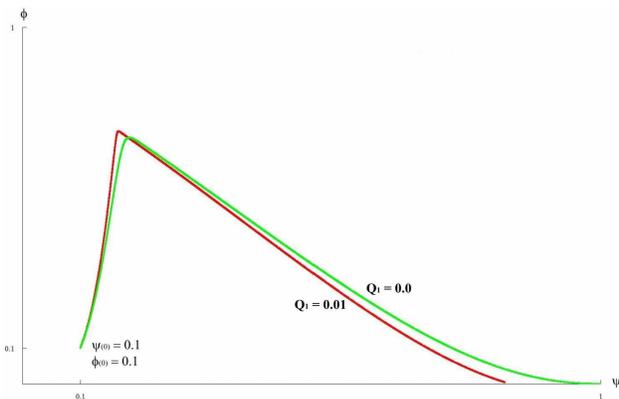


FIGURA 1. Solución numérica de las Ecs. (32) con parámetro $Q_1=0$ y 0.01 para cada curva. Condiciones iniciales: $\psi(0)=0.1$, $\phi(0)=0.1$. El punto estado macroscópico $(\psi(t), \phi(t))$ evoluciona hacia la región de resultados fatales, $(\phi(t_f)=0)$.

que tienen cuatro soluciones no triviales. De (38) resulta

$$\phi_\infty = -\frac{(b_1 - Q_1)\psi_\infty - b_1\psi_\infty^2}{\varepsilon Q_1 + (b_1 + c_{12})\psi_\infty}, \tag{40}$$

de modo que se cumple el límite

$$\lim_{\psi_\infty \rightarrow 1} \phi_\infty = -\frac{Q_1}{\varepsilon Q_1 + b_1 + c_{12}}. \tag{41}$$

De (41) resulta que cuando el punto estado ingresa en la región fatal, se acerca a $\psi_\infty = 1$, pero antes toca el eje horizontal. Nótese que $\phi_\infty = 0$ implica la muerte del paciente al perder su sistema inmunológico.

Así mismo, en la región de paciente saludable, donde esperamos $\psi_\infty \rightarrow 0$, resulta

$$\phi_\infty = 1 - \frac{d_2 - \varepsilon Q_1}{b_2}, \tag{42}$$

de modo que el punto estado toca el eje vertical cuando $\phi_\infty \sim 1$.

La solución numérica al sistema de ecuaciones diferenciales (32) parte de ciertas condiciones iniciales, $\psi(t=0)$ y $\phi(t=0)$ y avanza hacia los estados atractores, tocando el eje en un instante t_f . Por lo tanto, en lugar de los puntos matemáticos que satisfacen las Ecs. (37), consideraremos que los puntos físicamente significativos son aquellos en los que el sistema toca alguno de los ejes durante el proceso. Los llamaremos estados finales del sistema, se denotarán como $\psi(t_f)$ y $\phi(t_f)$ y serán usados para estudiar la conducta de las fluctuaciones aleatorias en las regiones de resultado fatal y de resultado de paciente saludable.

4.5.1. Soluciones numéricas de las ecuaciones macroscópicas

Manejando Q_1 como parámetro de control, se exploraron soluciones numéricas de las ecuaciones algebraicas (38-39) y de las ecuaciones diferenciales (32), usando los parámetros de la Tabla I.

Los resultados obtenidos se discuten enseguida.

Para $Q_1 = 0$ hay dos soluciones algebraicas reales y no triviales: $(\psi_\infty, \phi_\infty) = (0, 0.89)$, y $(\psi_\infty, \phi_\infty) = (1, 0)$. La primera de estas parejas es un punto de silla, pues uno de los eigenvalores es positivo, en tanto que la segunda es un estado atractor (ambos eigenvalores son negativos).

Para $Q_1 = 0.01$, ocurre lo mismo, sus soluciones reales no triviales son: $(\psi_\infty, \phi_\infty) = (0.12, 0.76)$, y $(\psi_\infty, \phi_\infty) = (0.97, -0.02)$. Solamente la segunda es un estado atractor pero con ϕ_∞ negativo. Como ya se mencionó, el efecto en el espacio de estados es que existe una región fatal cercana a $(1, 0)$, que atrae la solución para valores muy bajos de Q_1 , haciendo que las curvas toquen el eje horizontal como se aprecia en la Fig. 1.

Para $Q_1 = 0.03$ hay cuatro soluciones reales no triviales que se presentan en la Tabla II.

En este caso cada atractor tiene una cuenca definida en el espacio de estados, de modo que, dependiendo de las condiciones iniciales, el sistema evoluciona hacia la región fatal o a la de paciente saludable, como se observa en la Fig. 2.

Las soluciones numéricas de las ecuaciones macroscópicas ofrecidas por este modelo muestran que el punto estado que especifica las densidades de células cancerígenas y de linfocitos (ψ, ϕ) evoluciona hacia la región de resultado fatal cuando el parámetro quimioterapéutico es muy pequeño, es decir, una quimioterapia reducida no ofrece resultados saludables para el paciente. Así se puede apreciar en la Fig. 1, en la cual para condiciones iniciales $(\psi(0), \phi(0)) = (0.1, 0.1)$, las curvas correspondientes a $Q_1 = 0.0$ y $Q_1 = 0.01$ evolucionan hacia estados finales distintos pero tales que $\phi(t_f) = 0$.

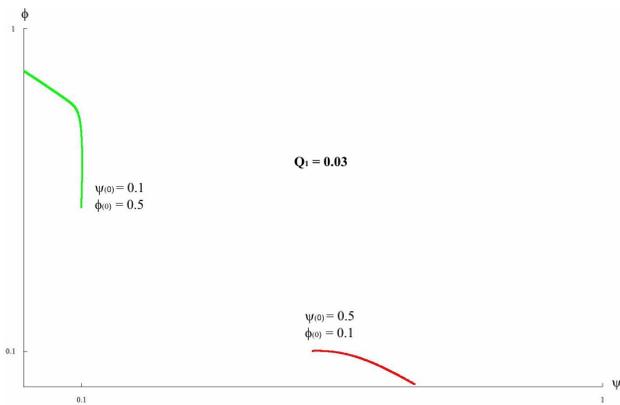


FIGURA 2. Solución numérica de las Ecs. (32) con parámetro $Q_1 = 0.03$. Con condiciones iniciales $\psi(0) = 0.5, \phi(0) = 0.1$ el punto estado macroscópico evoluciona hacia la región de resultados fatales, con $\phi(t_f) = 0$. En cambio, con $\psi(0) = 0.1, \phi(0) = 0.5$ el sistema evoluciona hacia la región de paciente saludable, ($\psi(t_f) = 0$).

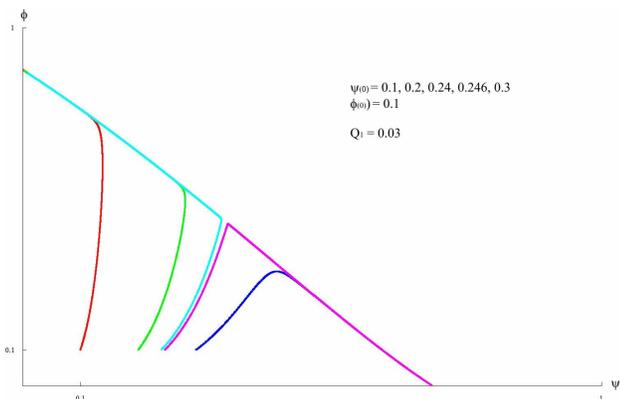


FIGURA 3. Solución numérica de las Ecs. (32) con parámetro $Q_1 = 0.03$. Se presenta la separación del espacio de estados en dos cuencas. Con condiciones iniciales $\psi(0) = 0.246$ y $0.3, \phi(0) = 0.1$, el punto estado macroscópico evoluciona hacia la región de resultados fatales, ($\phi(t_f) = 0$). En cambio, con $\psi(0) = 0.1, 0.2$ y $0.24, \phi(0) = 0.1$, el sistema evoluciona hacia la región de paciente saludable, ($\psi(t_f) = 0$).

El incremento del parámetro quimioterapéutico permite obtener soluciones tales que el punto estado (ψ, ϕ) evoluciona hacia la región de paciente saludable, o hacia la región de resultado fatal, dependiendo de las condiciones iniciales. El espacio de estados ϕ respecto a ψ se encuentra dividido en dos cuencas, con sendas regiones atractoras: la de paciente saludable y la de resultado fatal. Esto permite clasificar dos tipos de pacientes, aquellos cuyas condiciones iniciales son suficientemente buenas como para responder favorablemente a una quimioterapia, y otros cuyas condiciones iniciales permiten clasificarlos como individuos tan debilitados que no es posible dirigir su estado hacia la región de paciente saludable. Así se puede apreciar en la Fig. 2, en la que se presentan dos condiciones iniciales distintas con el mismo valor del parámetro quimioterapéutico, $Q_1 = 0.03$. Cuando las condiciones iniciales son $(\psi(0), \phi(0)) = (0.1, 0.5)$,

la curva evoluciona hacia la región de resultado favorable, $\psi(t_f) = 0$. En cambio, cuando las condiciones iniciales son $(\psi(0), \phi(0)) = (0.5, 0.1)$, la curva evoluciona hacia la región de resultado fatal $\phi(t_f) = 0$.

La separación de las dos cuencas puede ser apreciada con mucha claridad en la Fig. 3, en la cual se presentan cinco curvas distintas, correspondientes a cinco parejas de condiciones iniciales diferentes. En todos los casos el parámetro quimioterapéutico es $Q_1 = 0.03$. Con el mismo valor inicial de la densidad de linfocitos, resulta que pequeñas diferencias en la densidad inicial de células cancerígenas define el futuro resultado. Esta consecuencia del modelo corresponde cualitativamente al interés médico en descubrir los casos de cáncer lo antes posible, e iniciar su tratamiento de inmediato.

El modelo también nos dice que las dosis de quimioterapia no pueden ser exageradamente altas, pues como se aprecia en la Fig. 4, con parámetro quimioterapéutico $Q_1 = 2$, la curva con condiciones iniciales $(\psi(0), \phi(0)) = (0.3, 0.1)$ lleva a un estado con $\phi(t_f) = 0$, que corresponde a resultado fatal. A su vez, cuando las condiciones iniciales son $(\psi(0), \phi(0)) = (0.2, 0.3)$, la curva evoluciona hacia un estado con $\psi(t_f) = 0$, de resultado saludable pero con una densidad de linfocitos extremadamente baja, lo cual nos habla de un individuo sumamente debilitado.

4.6. Fluctuaciones aleatorias en la vecindad de los estados finales

Las Ecs. (15) y (18) son un sistema de ecuaciones lineales no autónomas debido a que las matrices de convección y de difusión dependen explícitamente del punto estado $(\psi(t), \phi(t))$. Su conducta en la vecindad del estado final, $\psi(t_f)$ o $\phi(t_f)$, se puede conocer analizando los eigenvalores de las matrices $L(t)$ y $\chi(t)$.

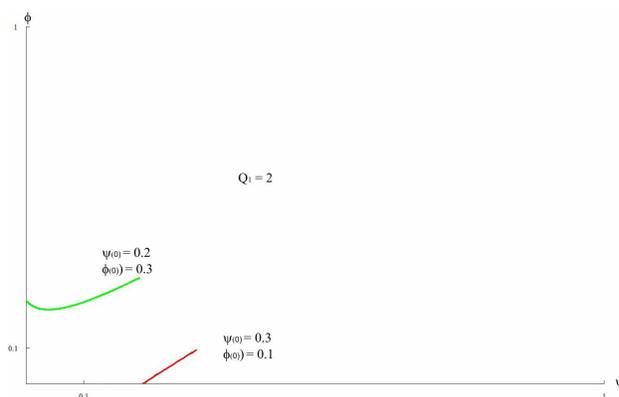


FIGURA 4. Solución numérica de las Ecs. (32) con parámetro $Q_1 = 2$. Con condiciones iniciales $\psi(0) = 0.3, \phi(0) = 0.1$, el punto estado macroscópico final es fatal, ($\phi(t_f) = 0$). En cambio, con condiciones iniciales $\psi(0) = 0.2, \phi(0) = 0.3$, el sistema evoluciona hacia la región de paciente saludable, ($\psi(t_f) = 0$). Nótese que el caso saludable corresponde a un sistema inmunológico muy debilitado.

TABLA III. Eigenvalores de $L(t_f)$ y de $\chi(t_f)$ para distintos valores del parámetro de acción quimioterapéutica Q_1 .

Q_1	$\psi(t_f)$	$\phi(t_f)$	$\lambda_1^{(L)}$	$\lambda_2^{(L)}$	$\lambda_1^{(\Xi)}$	$\lambda_2^{(\Xi)}$	$\lambda_3^{(\Xi)}$
0	0.999	0	-0.499	-0.199	-0.999	-0.999	-0.999
0.01	0.833	0.004	-0.221	-0.129	-0.578	-0.487	0.011
0.02	0	0.882	-0.672	-0.119	-1.197	-1.197	0.019
0.03	0	0.879	-0.666	-0.121	-1.189	-1.189	0.018
0.04	0	0.876	-0.661	-0.121	-1.182	-1.182	0.018
0.05	0	0.874	-0.655	-0.122	-1.176	-1.176	0.018
0.06	0	0.869	-0.649	-0.123	-1.166	-1.166	0.16
0.07	0	0.868	-0.644	-0.123	-1.16	-1.16	0.018
0.08	0	0.864	-0.637	-0.125	-1.151	-1.146	0.019
0.09	0	0.863	-0.633	-0.124	-1.146	-1.146	0.019
0.1	0	0.858	-0.624	-0.07431	-1.135	-1.135	0.018

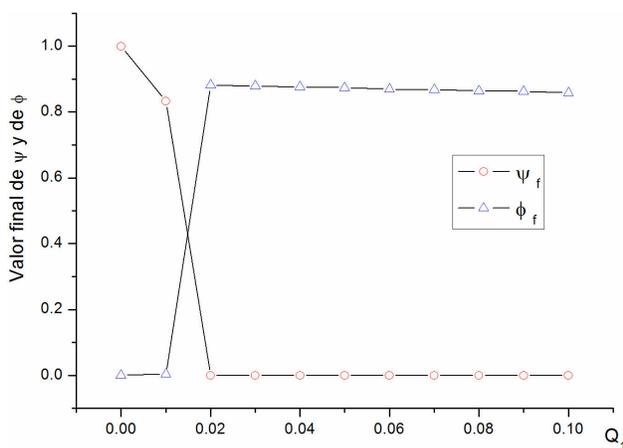


FIGURA 5. Los estados finales $[\psi(t_f), \phi(t_f)]$ cambian al fortalecer la acción quimioterapéutica.

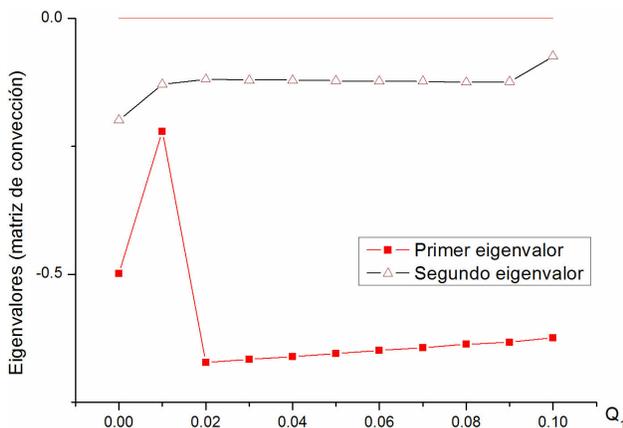


FIGURA 6. Los eigenvalores de la matriz de convección son negativos. Esto indica que las fluctuaciones medias $\langle q \rangle(t) = (\langle q_1(t), q_2(t) \rangle)$ tienden a cero cuando el punto estado macroscópico $(\psi(t), \phi(t))$ tiende a cualquiera de las dos regiones: de resultado fatal, o de paciente saludable.

Con los parámetros establecidos en el apartado de soluciones numéricas, fueron resueltas las ecuaciones macroscó-

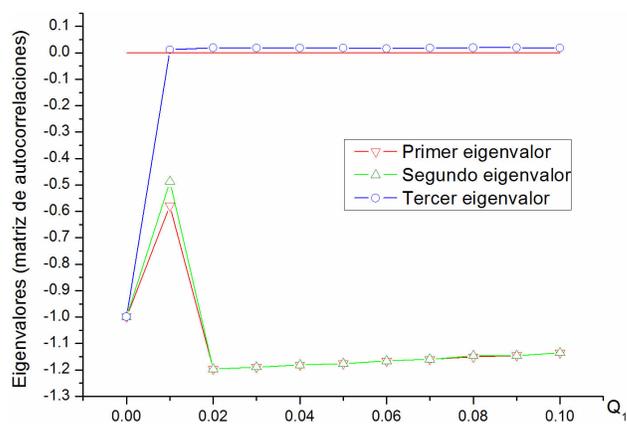


FIGURA 7. Uno de los eigenvalores de la matriz $\chi(t)$ tiene parte real positiva. Esto indica que las fluctuaciones aleatorias no son acotadas en la descripción de ruido lineal. Podría existir riesgo de reaparición de la enfermedad.

picas para obtener los estados finales. También fueron calculados los eigenvalores de las matrices $D(t_f)$ y $\chi(t_f)$. Los resultados se presentan en la Tabla III y se ilustran en las Figs. 5, 6 y 7.

Los resultados para la parte microscópica ofrecen un motivo de alerta, pues la conducta de las fluctuaciones aleatorias pone en tela de juicio la estabilidad del estado macroscópico en la región de paciente saludable. Encontramos que para tiempos $t \sim t_f$, las zonas de eigenvalores negativos de la matriz $L(t_f)$ corresponden a fluctuaciones medias que tienden a cero, como se puede observar en la Fig. 6. Por esa razón no constituyen motivo de preocupación para los casos que han alcanzado la región de paciente saludable. En cambio, en la Fig. 7 encontramos que para tiempos $t \sim t_f$, las zonas de eigenvalores positivos de la matriz $\chi(t_f)$ son tales que, en la descripción de ruido lineal, la anchura de la densidad de probabilidad, dada en (13), puede crecer indefinidamente, dando lugar a que las fluctuaciones aleatorias puedan alcanzar cualquier estado físico, aún cuando su promedio estadístico

sea cero. Estos resultados sugieren que los tratamientos quimioterapéuticos podrían ser macroscópicamente estables, pero microscópicamente inestables, con desviaciones estándar no acotadas.

5. Discusión y conclusiones

En síntesis, el modelo permite concluir que la parte macroscópica es tal que el espacio de estados se divide en dos cuencas para el caso de valores suficientemente altos de Q_1 y éstas son tales que, dependiendo de las condiciones iniciales (sistema inmunológico débil, o fuerte), el estado macroscópico evoluciona hacia la región de resultado fatal o a la de paciente saludable.

Sin embargo, para la parte microscópica el modelo indica que las fluctuaciones aleatorias podrían mantener una

inestabilidad capaz de producir un incremento súbito de las poblaciones, haciendo reaparecer la enfermedad. Esto constituye un motivo de preocupación para los casos que alcanzan la región de paciente saludable.

A fin de contrastar los resultados teóricos anteriores con el experimento, sugerimos que a la vez que se aplican tratamientos quimioterapéuticos se obtengan datos empíricos que permitan la elaboración de gráficas de densidad de linfocitos respecto a densidad de células cancerígenas en regiones específicas de tumores. Estos datos podrían ser obtenidos mediante técnicas de conteo diversas, entre las cuales se pueden considerar: la citometría de flujo [22], la tomografía de emisión de positrones [23], la resonancia magnética de alta resolución [24], la microscopía intravital [25], o la bioluminiscencia [26].

*. Corresponding author: e-mail: acastell@correo.fisica.uson.mx

1. R.H. Thomlinson y L.H. Gray, *Brit. J. Cancer* **9** (1955) 539.
2. ISI Web registra 5722 artículos desde 1981 hasta octubre de 2008, con 2769 artículos (48.39 % de ellos) en los últimos cinco años, y de estos últimos, 588 trabajos (más de 20 %) en los primeros tres trimestres de 2008.
3. B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts y P. Walter, *Molecular Biology of the Cell* (4th edition) (Garland Science, Ny, USA 2002) p. 1313.
4. R.K. Jain, *J. Controlled Release* **74** (2001) 7.
5. W.X. Liu, T. Hillen, y H.I. Freedman, *Math. Biosci. Eng.* **4** (2007) 239.
6. M. Kohandel, S. Sivaloganathan, y A. Oza, *J. Theor. Biol.* **242** (2006) 62.
7. E.S. Norris, J.R. King, y H.M. Byrne, *Math. Comp. Modelling* **43** (2006) 820.
8. U. Ledzewicz y H. Schättler H., *Math. Biosci.* **206** (2007) 320.
9. J. Panovska, H.M. Byrne y P.K. Maini, *Math. Comp. Mod.* **47** (2008) 560.
10. M. Kohandel, M. Kardar, M. Milosevic y S. Sivaloganathan, *Phys. Med. Biol.* **52** (2007) 3665.
11. J. A. Adam, *Math. Biosciences* **86** (1987) 183.
12. T. Alarcon, H.M. Byrne y P.K. Maini, *Multiscale Model. Simul.* **3** (2005) 440.
13. M.I.G. Bloor y M.J. Wilson, *J. Theor. Med.* **1** (1997) 153.
14. T.S. Deisboeck, T. Demuth y Y. Mansury, *Acta Biotheoretica* **53** (2005) 181.
15. A. Castellanos-Moreno, *Rev. Mex. Fís.* **42** (1996) 236.
16. J. A. González, L. Quintanar Medina, y E. Ortiz Hernández, *Rev. Mex. Fís.* **40** (1994) 616.
17. A.J. McKane, y T.J. Newman, *Phys. Rev. E* **70** (2004) 041902.
18. N. G. van Kampen, *Stochastic processes in physics and chemistry* (North-Holland, 1992).
19. A. Castellanos, A.C.C. Coolen, y L. Viana, *J. Phys. A.* **31** (1998) 6615.
20. Verhulst F. *Nonlinear Differential Equations and Dynamical Systems* (Springer-Verlag, Berlin, 1990).
21. C. Imaz, Z. Vorel, *Ecuaciones Diferenciales Ordinarias* (Ed. LIMUSA, México 1975).
22. M.C. Macey ed., *Flow Cytometry: Principles and Applications* (Humana Press, New Jersey, 2007).
23. P. Dubey et al., *Proc. Natl. Sci. USA* **100** (2003) 1232.
24. S.J. Dodd et al., *Biophys J.* **76** (1999) 103.
25. G.N. Naumov et al., *J. Cell Sci.* **112** (1999) 1835.
26. T.J. Sweeney et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* **96** (1999) 12044.