UNIVERSIDAD DE JAÉN
PROYECTO DE INNOVACIÓN DOCENTE

COORDINACIÓN INTERDISCIPLINAR DE APLICACIONES BIOMATEMÁTICAS

Jaén, 2005/06

.

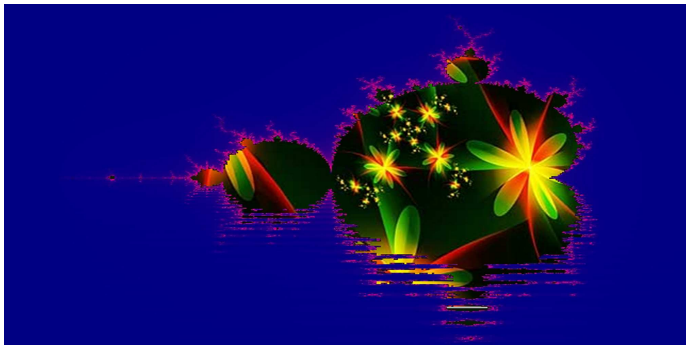
PROYECTO DE INNOVACIÓN DOCENTE

COORDINACIÓN INTERDISCIPLINAR DE APLICACIONES BIOMATEMÁTICAS

DEPARTAMENTOS PARTICIPANTES

- **Biología Animal, Biología Vegetal y Ecología**
  - Julio Alcántara Gámez
  - Eusebio Cano Carmona
  - Antonio García Fuertes
  - Jesús María Pérez Jiménez
- **Biología Experimental**
  - Juan B. Barroso Albarracín
  - Francisco J. Esteban Ruiz
  - Antonio Sánchez Baca
  - Mónica Bullejos Martín
- **Didáctica de las Ciencias**
  - Ana María Abril Gallego
- **Matemáticas**
  - Juan Navas Ureña
  - José María Quesada Teruel

- **Estudiantes colaboradores**
  - Jesús Cobo Molinos
  - Carmen María Conejero Villa
  - Isabel Endrino Martínez
  - Araceli García Castro
  - Macarena Garrido García
  - Eva Garrido García
  - Irene de la Haza Campaña
  - Judith María Martínez Funes
  - Dévora Martos Pérez
  - Irene Montes Valcarcel
  - Ismael Rodríguez de la Rosa
  - Purificación Sánchez García
  - Marta Sánchez Sánchez
  - Carlos Serrano Sánchez
- **Edición**
  - Irene de la Haza Campaña
- **Coordinadores**
  - Francisco J. Esteban Ruiz
  - Juan Navas Ureña



Introduccción

La definición más simplista de la interdisciplinaridad podría resumirse como "interacción entre dos o más disciplinas", pero este punto de vista es extremadamente *naïf* y podría llevarnos a error. Además de una interacción entre las disciplinas debe de existir intercomunicación y enriquecimiento recíproco entre ellas. En los cuales los curriculos oficiales de nuestro país, tras un listado de áreas de conocimiento, se incide en la necesidad de que los contenidos se deben incorporar al proceso educativo en un enfoque globalizador para así permitir abordar los problemas, situaciones y acontecimientos dentro de un contexto y en su totalidad.

Muchos autores a lo largo de las últimas décadas han planteado diferentes formas de aplicar la interdisciplinaridad para que ésta fuese más eficaz en el aula. Follari, [12], señaló dos modalidades básicas de interdisciplinaridad, una más enfocada a la conformación de un nuevo objeto teórico entre dos ciencias previas, y una segunda basada en aplicar a un mismo objeto práctico de elementos teóricos de diferentes disciplinas; es esta segunda forma de ver la interdisciplinaridad la que muchos autores posteriores han apoyado y la que creemos puede ser la manera de hacer coincidir las diferentes disciplinas alrededor de un mismo contenido concreto y así ser más productiva en el aula.

El alcance de la aplicación de la interdisciplinaridad es tal que algunos autores aseguran que ésta es uno de los medios para que todos accedan al saber global, y por tanto para que una sociedad sea libre, [2]. Es importante que los curriculos oficiales incluyan e insistan sobre la necesidad de la interdisciplinaridad, así como que la comunidad científica se plantee su significado concreto, definición o formas de desarrollarla. Pero para que la interdisciplinaridad y la globalización del curriculo sea un hecho, además y sobre todo se necesita que el profesorado esté dispuesto a llevarlo a cabo y plasmarlo en el aula.

Está claro que existen limitaciones y dificultades y que éstas vienen ya impresas en el curriculo oficial puesto que éste tiende a presentar el conocimiento dividido en compartimentos disciplinares, además de las dificultades propias de los comportamientos de los especialistas académicos, muchos de los cuales pueden ver el hecho

de la interdisciplinaridad como una intromisión en su campo de conocimiento y de aceptarla, suele ser a partir de un saber centrado en la disciplina que ellos dominan (nada más lejano de la idea que nos ocupa).

En el segundo ciclo de la titulación Licenciado en Biología de la Universidad de Jaén, se imparten diferentes asignaturas que, aunque presentan contenidos muy distintos, y a su vez necesarios para la formación integral de un/a Biólogo/a, en ellas subyace una metodología y abordaje común: las aplicaciones Biomatemáticas. Dada la base como herramienta común, así como la dificultad intrínseca del razonamiento abstracto matemático, los profesores que participamos en la docencia de las mismas hemos considerado oportuno el planteamiento de un Proyecto de Innovación Docente basado en la coordinación de las aplicaciones matemáticas en los campos de conocimiento propios de dichas materias. A continuación se indican las asignaturas implicadas y los profesores con docencia en las mismas:

- Bioquímica y Biología Molecular: *Juan B. Barroso Albarracín*
- Biología Celular e Histología Aplicada: *Francisco J. Esteban*
- Genética Aplicada: *Mónica Bullejos Martín*
- Genética de Poblaciones: *Antonio Sánchez Baca*
- Geobotánica: *Eusebio Cano Carmona*
- Gestión de Pesca Continental y Caza, y Parasitología Animal: *Jesús M. Pérez Jiménez*
- Metodología de Evaluación de Ecosistemas: *Julio Alcántara Gámez*
- Modelos Matemáticos en Biología: *Juan Navas Ureña, José M. Quesada*
- Pastos y Forrajes: *Antonio García Fuertes*

Para el desarrollo del proyecto hemos contado con la colaboración de alumnos de segundo ciclo que durante el curso 2005/06 han estado matriculados en Modelos Matemáticos en Biología y en algunas otras de las asignaturas que son objeto de coordinación. Concretamente, han participado *Irene de la Haza Campaña, Carmen María Conejero Villa, Jesús Cobo Molinos, Isabel Endrino Martínez, Araceli García Castro, Macarena Garrido García, Eva Garrido Palomera, Judith M. Martínez Funes, Dévora Martos Pérez, Irene Montes Valcárcel, Ismael Rodríguez de la Rosa, Purificación Sánchez García, Marta Sánchez Sánchez, y Carlos Serrano Sánchez.* También ha participado en el proyecto el investigador y colaborador del Departamento de Biología Animal, Biología Vegetal y Ecología, *Emmanuel Serrano Ferrón*, que tiene una experiencia acreditada en modelos biológicos.

Por todo lo expuesto, el proyecto que hemos desarrollado se planteó cubrir los siguientes objetivos:

1. La creación de un grupo de trabajo interdisciplinar que desarrollara y coordinara los contenidos afines de asignaturas que incluyen aplicaciones Biomatemáticas.

2. La inclusión de dichos contenidos en la web de la Universidad de Jaén de modo que queden a disposición de profesores y estudiantes de las diferentes asignaturas implicadas.

La metodología utilizada a lo largo del proyecto ha sido la siguiente: los ejemplos concretos que se han utilizados, y que aparecen en el presente trabajo se seleccionaron mediante reuniones periódicas del grupo de trabajo formado por profesores y estudiantes, sobre la base de los previamente utilizados de modo particular en cada una de las materias. Se ofreció la oportunidad de desarrollo de todos ellos y se seleccionaron sólo aquellos con carácter y coherencia multidisciplinar; se ha tenido en cuenta la opinión de los estudiantes que han cursado las asignaturas objeto de coordinación. Una vez seleccionado el modelo, el profesor responsable de la asignatura, ha enunciado el problema y lo ha resuelto desde la perspectiva propia de su asignatura. Posteriormente los profesores de Modelos Matemáticos en Biología lo analizaron desde el punto de vista matemático con el objetivo de extraer del mismo los parámetros de aplicación biológica y de obtención de implicaciones teóricas del modelo. Por último, se realizó una nueva puesta en común y se redactó la versión definitiva que presentamos en este volumen. Dicha versión también está disponible en formato digital y en la web junto con todo el material auxiliar elaborado, y puesto a disposición del profesorado y de los estudiantes.

La palabra modelo puede tener múltiples interpretaciones, nosotros la entenderemos en el sentido dado por el profesor *Sixto Ríos*, [29]:

"*un modelo es un objeto, concepto o conjunto de relaciones, que se utiliza para representar y estudiar de forma simple y comprensible una porción de la realidad empírica*".

Si en un fenómeno biológico somos capaces de distinguir ciertos procesos y llegamos a encontrar las relaciones que existen entre ellos, entonces estaremos en condiciones de construir unas ecuaciones que lo describan y a las que llamaremos un modelo matemático de dicho fenómeno biológico.

Como es natural, podemos construir de un mismo suceso biológico muchos modelos matemáticos diferentes entre sí, cuyo grado de eficiencia dependerá del conocimiento que tengamos de los procesos que se investigan y de nuestras posibilidades de experimentar.

Los métodos que se utilizan para entender y estudiar un fenómeno biológico van desde la construcción de un modelo matemático o bien el uso del método científico, el cual está basado en:

- La observación y en la descripción

- Desarrollo de hipótesis o explicaciones
- Comprobación por experimentación de dichas hipótesis
- Aplicación de estos conocimientos para resolver problemas específicos parecidos.

La mayoría de los modelos que presentamos han sido analizados haciendo uso de la Dinámica de Sistemas, creada por J. Forrester a finales de los años sesenta. Esta herramienta suministra un lenguaje que permite establecer las relaciones que se producen en el seno de un sistema y expresar como se genera su comportamiento. Detrás de todo ello se encuentran las ecuaciones diferenciales, cuyas soluciones numéricas muestran la dinámica del sistema que se ha representado. El modelado se realiza a través del Diagrama causal o de Forrester, formado fundamentalmente por tres elementos: niveles, flujos y variables auxiliares. La simulación se ha realizado con `Vensim`$_{®}$ ya que es un programa fácil de utilizar para construir y posteriormente simular un sistema dinámico. También se han utilizado los programas: `Mathematica`$_{®}$, `Maple`$_{®}$ y `Populus`$_{®}$.

INDICE

1. Modelos basados en ecuaciones diferenciales **11**

1.1. Dinámica del crecimiento de tumores 11
1.2. Modelos elementales 12
1.2.1. Modelo exponencial 13
1.2.2. Modelo logístico 14
1.2.3. Modelo logístico modificado 17
1.2.4. Modelo de Gompertz 19
1.3. Acumulación de un contaminante 21
1.3.1. Modelo para la acumulación de un contaminante 21
1.3.2. Limpieza del suministro de agua 23
1.4. Modelos de captura de peces 24
1.4.1. Modelo con sobrepoblación y captura 24
1.4.2. Modelo con sobrepoblación, captura y prohibición 26
1.4.3. Captura y reabastecimiento periódicos 28
1.4.4. Captura intensa, captura moderada 29
1.4.5. Captura estacional 30

2. Modelos basados en sistemas de ecuaciones diferenciales **33**

2.1. Introducción 33
2.2. Modelo logístico - Holling 33
2.3. Modelo presa-depredador 39
2.4. Especies en competencia 42
2.5. Modelo neuronal de Fitzhugh-Nagumo 47
2.5.1. Solución con `Mathematica`® 48
2.5.2. Solución con `Vensim`® 49
2.6. Dosificación de medicamentos 51
2.6.1. Sensibilidad al coeficiente de eliminación 52
2.6.2. Dosis repetidas 53
2.7. Ingeniería tisular de cartílago 55
2.8. Dinámica de la infección por virus 57
2.9. Transferencia del plomo entre sangre, tejido y huesos 60
2.10. Modelo Glucosa - Insulina 63
2.11. Interacción entre la actividad osteoblástica y osteoclástica 66
2.12. Ecuación de Michaelis - Menten 70

2.13. Modelo de interacción hospedador - parásito 72
2.14. Ecología de una reserva natural 74
2.15. Anexo 77
2.15.1. La población de células inmunes es constate 77
2.15.2. La población de células inmunes no es constate 79
2.15.3. Modelo con retardo 84

3. Modelos Matriciales **87**
3.1. Sinapsis espontánea 87
3.1.1. Solución con Mathematica® 88
3.1.2. Simulación con Vensim® 90
3.2. Actividad de un ionóforo 93
3.2.1. Solución con Mathematica® 93
3.2.2. Simulación con Vensim® 94
3.3. Modelo de Wright-Fisher de la deriva genética 96
3.4. Herencia autosómica 100
3.4.1. Solución con Vensim® 103
3.5. Dinámica de claros y sucesión forestal 104
3.5.1. Simulación con Vensim® 106
3.6. Evolución de una cohorte de lince ibérico 107
3.7. El Thar del Himalaya 112
3.8. Modelo de transición de Dypsacus sylvestris 115

4. Fractales **121**
4.1. dimensión fractal 121
4.1.1. Dimensión de Hausdorff-Besicovich 122
4.1.2. El método box - counting 122
4.2. Geometría fractal y ecología de paisajes 123
4.3. Dimensión fractal y Alzheimer 125
4.4. Dimensión fractal de células de astrocitoma 126
4.5. Dimensión fractal y esclerosis múltiple 128

Capítulo 1

MODELOS BASADOS EN ECUACIONES DIFERENCIALES

- Siempre que enseñes, enseña a la vez a dudar de lo que enseñas. *Isócrates*.

1.1. Dinámica del crecimiento de tumores

En los últimos años han sido numerosos los modelos matemáticos propuestos para estudiar la evolución de células cancerosas. Estos modelos han crecido en diversidad y dificultad dependiendo del tejido donde esté localizado el tumor y la etapa de crecimiento en que se encuentra. Sin embargo, en una primera fase su volumen, o el número de células cancerosas, puede modelarse haciendo uso de los modelos más elementales de crecimiento de poblaciones, como son el modelo logístico o el de *Gompertz*. En este tema nos proponemos introducir estos modelos matemáticos básicos aumentando gradualmente su grado de dificultad, utilizando la Dinámica de Sistemas como herramienta básica para su análisis.

Recordemos que un sistema es un conjunto de elementos junto con las leyes que lo gobiernan. Si el sistema evoluciona con el tiempo, recibe el nombre de sistema dinámico. Básicamente, un modelo matemático es un conjunto de ecuaciones que representan e interpretan el comportamiento de un sistema dinámico.

A principios de los años setenta el ingeniero y matemático del Instituto Tecnológico de Massachusset *Jay Forrester* propuso una nueva metodología para analizar los sistemas dinámicos basada en conceptos mecánicos tales como niveles, flujos y mecanismos de retroalimentación. Con ayuda de sus colaboradores diseñaron un programa de ordenador, conocido con el nombre de `Stella`®, que facilita la confección y análisis de los modelos. Con esta técnica los aspectos puramente matemáticos pasan a un segundo plano, y por tanto, la clave está en detectar las variables que intervienen en el modelo así como la manera en la que éstas se relacionan. Finalmente,

con todo ello, se elabora un diagrama conocido con el nombre de diagrama causal o de Forrester. En la actualidad existe la posibilidad de utilizar un programa similar al `Stella`$_{®}$ de nombre `Vensim`$_{®}$ de distribución gratuita. [1]

Sabemos que si función $y(t)$ representa al número de células cancerosas en el tiempo t, entonces su derivada $y'(t)$ nos indica la tasa de cambio, y por la *ley de equilibrio*, puede calcularse como un flujo de entrada menos un flujo de salida. En la Figura 1.1 puede verse el diagrama causal, realizado con `Vensim`$_{®}$ correspondiente a la ecuación diferencial anterior. Observemos que existe un nivel, que representa a $y(t)$, un flujo de entrada (`formación`) y otro flujo de salida (`descomposición`).

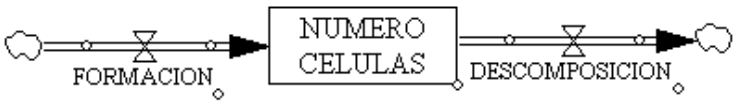


Figura 1.1. Diagrama causal de $y'(t)$=`Formación - Descomposición`

1.2. Modelos elementales

Supongamos que $y(t)$ representa al número de células de un tumor en el tiempo t y que deseamos conocer como evoluciona $y(t)$ a medida que transcurre el tiempo t, sabiendo que inicialmente existen $y(0) = y_0$ células cancerosas. Será necesario establecer algún tipo de hipótesis de partida y la más simple es suponer que el ritmo (tasa) con el que aumenta el número de células sea constante. El modelo matemático continuo que representa a esta situación viene dado por el problema de valor inicial,

$$y'(t) = k\,, \quad k > 0\,, \quad y(0) = y_0\,,$$

cuya solución, inmediata de obtener, es la recta $y(t) = y_0 + k\,t$.

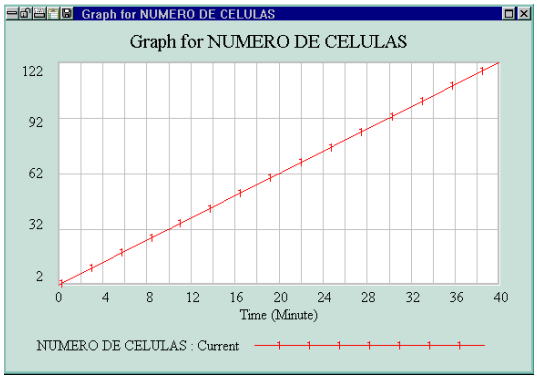


Figura 1.2. Resultado de la simulación de $y'(t) = 3\,, y(0) = 2$.

[1] Para su uso en la enseñanza en http://www.vensim.com

El diagrama causal para este modelo estará formado por un nivel ($y(t)$) y un flujo de entrada constante (k). En la Figura 1.2 se ha representado el resultado de la simulación ($y(t) = 3t + 2$), durante los primeros 40 minutos, con los valores $y_0 = 2$ células y $k = 3$ células/minuto.

1.2.1. Modelo exponencial

Es evidente que el modelo anterior es poco realista ya que es lógico pensar que el ritmo de crecimiento del tumor no sea constante, sino que dependa de la cantidad de células cancerosas que hay en cada momento. Si α y β son las tasas de natalidad y mortalidad por célula cancerosa, entonces el problema de valor inicial,

$$y'(t) = \alpha\, y(t) - \beta\, y(t)\,, \quad y(0) = y_0\,, \tag{1.1}$$

es el modelo matemático conocido con el nombre de exponencial o de *Malthus* para el crecimiento de una población. Su diagrama causal aparece en la Figura 1.3 y está compuesto de un nivel ($y(t)$), un flujo de entrada (`nacimientos`), un flujo de salida (`muertes`) y dos variables constantes (`tasa de nacimientos` $= \alpha$ y `tasa de muertes` $=\beta$).

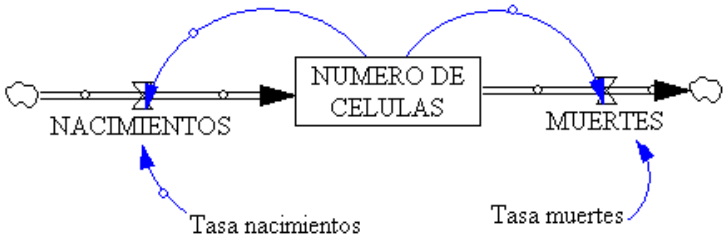


Figura 1.3. Diagrama causal de (1.1).

La ecuación diferencial (1.1) es fácil de resolver, siendo $y(t) = y_0\, e^{(\alpha-\beta)\,t}$.

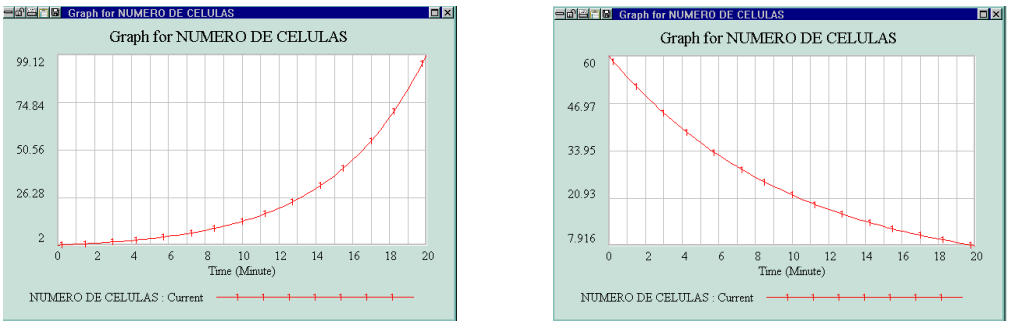


Figura 1.4. Izquierda: $y_0 = 2$, $\alpha = 0{,}25$. $\beta = 0{,}05$. Derecha: $y_0 = 60$, $\alpha = 0{,}10$. $\beta = 0{,}20$

1.2.2. Modelo logístico

Generalmente, durante los primeros momentos la población de células cancerosas crece exponencialmente según el modelo de *Malthus*, pero a medida que transcurre el tiempo se observa que el ritmo de crecimiento desciende e incluso en algunos casos la población tiende a estabilizarse. Esto es debido fundamentalmente a problemas de espacio y a la falta de nutrientes. Para que nuestro modelo (1.1) se adapte a esta nueva situación será necesario introducir en el segundo miembro de la ecuación una función $f(y(t))$ cuya misión es disminuir el ritmo de crecimiento ($y'(t)$). Es decir, podemos simplificar el modelo exponencial

$$y'(t) = \alpha\, y(t) - \beta\, y(t) = (\alpha - \beta)\, y(t) = r\, y(t)\,,$$

siendo r la tasa intrínseca de crecimiento de la población por célula, e introducir la función de saturación $f(y(t))$

$$y'(t) = r\, y(t) f(y(t))\,.$$

Si suponemos que la población de células se estabiliza, por ejemplo, en el valor K, entonces una de las funciones más elementales que podemos utilizar será la recta,

$$f(y(t)) = 1 - \frac{1}{K}\, y(t)\,,$$

y en este caso

$$y'(t) = r\, y(t) \left(1 - \frac{y(t)}{K}\right)\,.$$

Si $y(t) = K$, el ritmo de crecimiento se detiene ($y'(t) = 0$) y a partir de este momento la población permanece constante (Figura 1.5). De hecho este valor K es la **capacidad de carga del sistema**. Al problema de valor inicial

$$y'(t) = r\, y(t) \left(1 - \frac{y(t)}{K}\right)\,, \qquad y(0) = y_0\,, \tag{1.2}$$

se le conoce con el nombre de **modelo logístico**, y su solución viene dada por

$$y(t) = \frac{K}{1 + A\, e^{-r\, t}}\,, \quad A = \frac{K}{y_0} - 1\,.$$

Para analizar el comportamiento de (1.2), modificaremos el modelo exponencial de la Figura 1.3 y simularemos el caso particular,

$$y'(t) = 0{,}2\, y(t) \left(1 - \frac{y(t)}{1000}\right)\,, \qquad y(0) = 2\,. \tag{1.3}$$

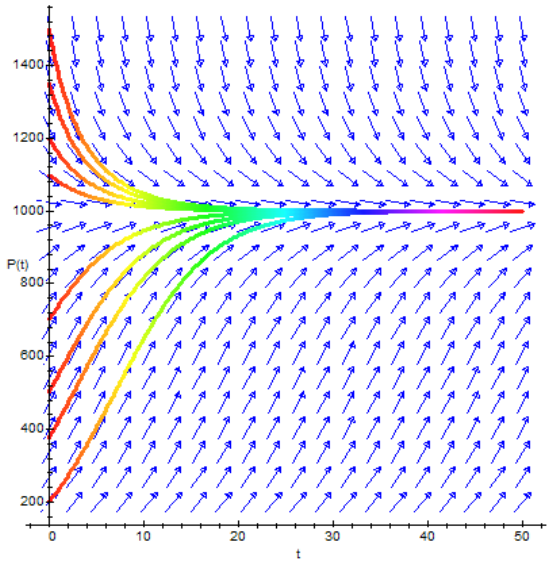


Figura 1.5. Campo de direcciones y órbitas de (1.3).

Su diagrama causal puede verse en la Figura 1.6 y sus ecuaciones son,

---

$$\texttt{NUMERO DE CELULAS} = \texttt{INTEG}(\texttt{NACIMIENTOS} - \texttt{MUERTES}, 2)$$
$$\texttt{TASA NACIMIENTOS} = 0{,}2$$
$$\texttt{NACIMIENTOS} = \texttt{NUMERO DE CELULAS} * \texttt{TASA NACIMIENTOS}$$
$$\texttt{CAPACIDAD DE CARGA} = 1000$$
$$\texttt{EFECTO DE SATURACION} = \texttt{NUMERO DE CELULAS}/\texttt{CAPACIDAD DE CARGA}$$
$$\texttt{TASA DE MUERTES} = 0{,}2 * \texttt{EFECTO DE SATURACION}$$
$$\texttt{MUERTES} = \texttt{NUMERO DE CELULAS} * \texttt{TASA DE MUERTES}$$

Destaquemos como variable más interesante en la construcción del modelo la denominada `efecto de saturación` obtenida como cociente entre el nivel `número de células` y la variable `capacidad de carga`. También es conveniente resaltar la variable `saldo neto` obtenida como diferencia del flujo de entrada `nacimientos` y el de salida `muertes`.

Una vez realizada la simulación el resultado obtenido queda reflejado en la Figura 1.7. Notemos como la gráfica que nos proporciona el número de células cancerosas en cada momento t tiene la típica forma de `S`, y como el ritmo de crecimiento tiene un máximo cuando se ha alcanzado la mitad de la capacidad de carga (500), aproximadamente cuando han transcurrido 32 minutos desde que el tumor ha empezado a crecer.

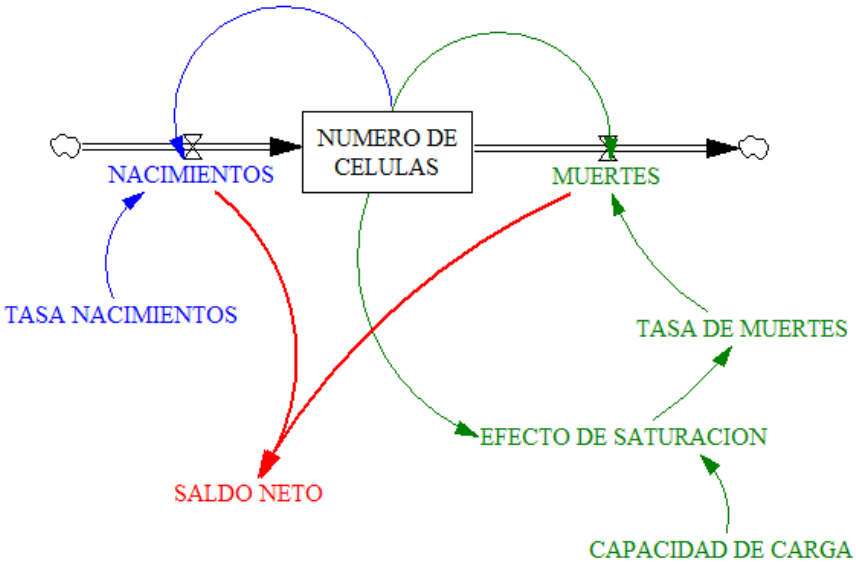


Figura 1.6. Diagrama causal de $y'(t) = 0{,}2\, y(t)(1 - \frac{y(t)}{1000})$.

Observemos también que este mismo hecho es más evidente si nos fijamos en la gráfica correspondiente a la variable `saldo neto`, definida como diferencia de los flujos `nacimientos` y `muertes`.

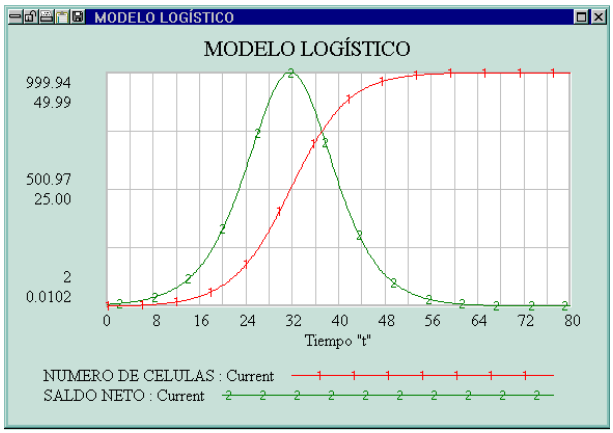


Figura 1.7. Saldo neto y número de células tumorales $y(t)$.

Si en nuestro modelo un reducido número de células por unidad de tiempo emigran fueran del tumor, podemos modificar ligeramente el diagrama causal de la Figura 1.6 introduciendo un nuevo flujo de salida que tenga en cuenta esta circunstancia.

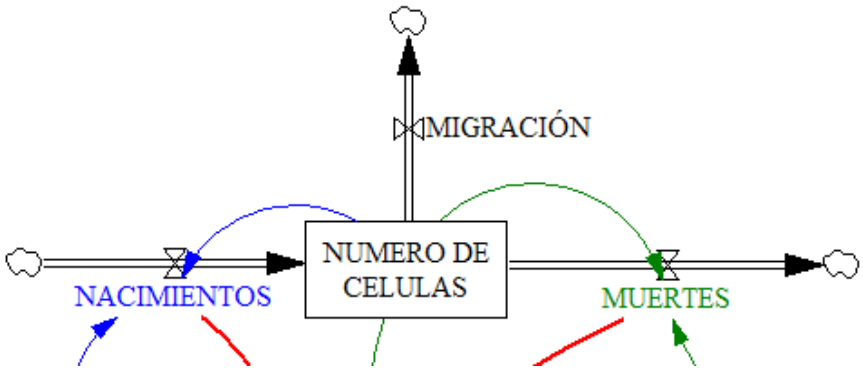


Figura 1.8. Modelo logístico con emigración de células

Por ejemplo, si a partir del minuto 20 un total de 15 células por minuto emigran del tumor, entonces la ecuación que define al flujo de salida `muertes` será de `15*STEP(1,20)`, es decir una función que vale cero cuando $0 \leq t \leq 20$ y 15 para $t > 20$.

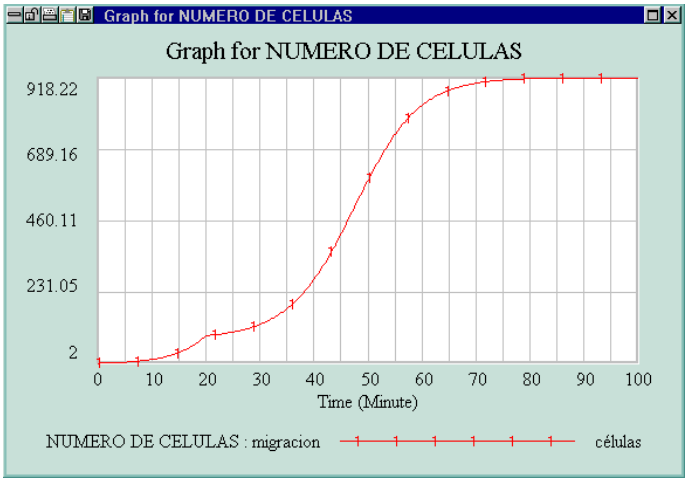


Figura 1.9. Modelo logístico con emigración de células

Observemos que se produce cierta irregularidad en el minuto 20, sin embargo la población rápidamente se recupera hasta alcanzar la capacidad de carga K.

1.2.3. Modelo logístico modificado

En ocasiones al analizar el crecimiento de una población se observa que ésta no evoluciona en el sentido de alcanzar la capacidad de carga del sistema (K), sino que por el contrario la población desaparece. Este hecho suele estar relacionado con el número inicial de células, ya que si éste número se encuentra por debajo de cierto nivel mínimo, entonces la población se extingue. A este efecto suele conocerse en Biología con el nombre de **efecto Allen**.

Si $M < K$ es el número de células a partir del cual la población empieza a crecer,

entonces podemos modificar el modelo (1.2) para que tenga en cuenta el efecto anterior, introduciendo en la tasa de cambio $y'(t)$ el factor $(\frac{y(t)}{M} - 1)$. Es decir,

$$y'(t) = r\, y(t) \left(1 - \frac{y(t)}{K}\right) \left(\frac{y(t)}{M} - 1\right), \qquad y(0) = y_0\,, \tag{1.4}$$

Es fácil comprobar que este modelo tiene dos puntos de equilibrio no nulos que se corresponden con el mínimo viable $y(t) = M$, y la capacidad de carga $y(t) = K$, siendo el primero de ellos asintóticamente inestable (fuente) y el segundo estable (sumidero), tal y como se aprecia en el campo de direcciones de la Figura 1.11 (derecha).

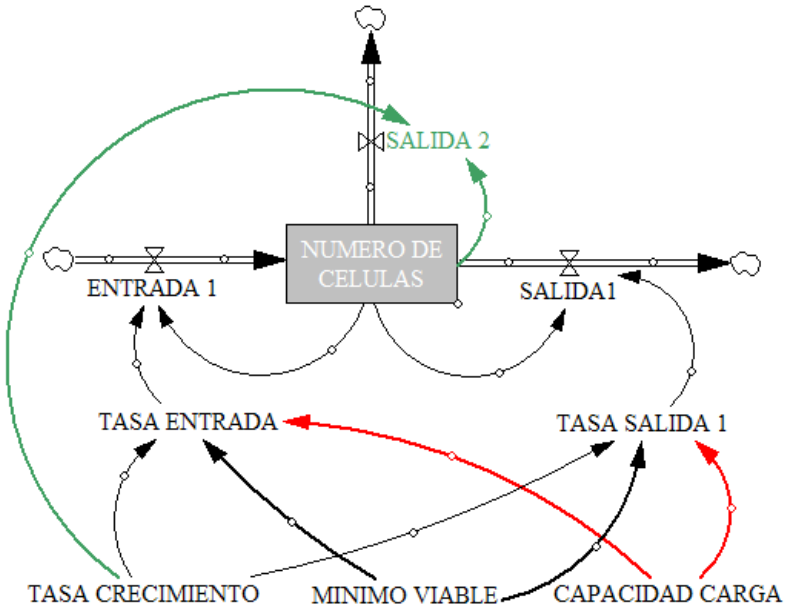


Figura 1.10. Diagrama causal del modelo logístico con efecto Allen.

Para facilitar la construcción del diagrama causal, es conveniente reescribir la ecuación del modelo de la siguiente manera

$$y'(t) = \left(\frac{r}{M} + \frac{r}{K}\right) y^2(t) - ry(t) - \frac{r}{KM} y^3(t)$$

En la expresión anterior hay un término positivo que corresponde al flujo de entrada del diagrama causal de la Figura 1.10, y dos términos negativos que generan los dos flujos de salida. En el diagrama aparecen la variable `tasa entrada` identificada con el valor $(r/M + r/K)$ y la variable `tasa salida 1` que representa a la constante r/MK. En la Figura 1.11 se han representado las gráficas correspondientes al número de células para tres simulaciones diferentes, concretamente para los valores iniciales $y_0 = 150$, $y_0 = 105$, $y_0 = 95$. Si el valor valor inicial se encuentra por encima

del mínimo viable $M = 100$ entonces la población evoluciona hacia su capacidad de carga $K = 1000$, mientras que si el valor inicial es menor que $M = 100$, entonces la población desaparece.

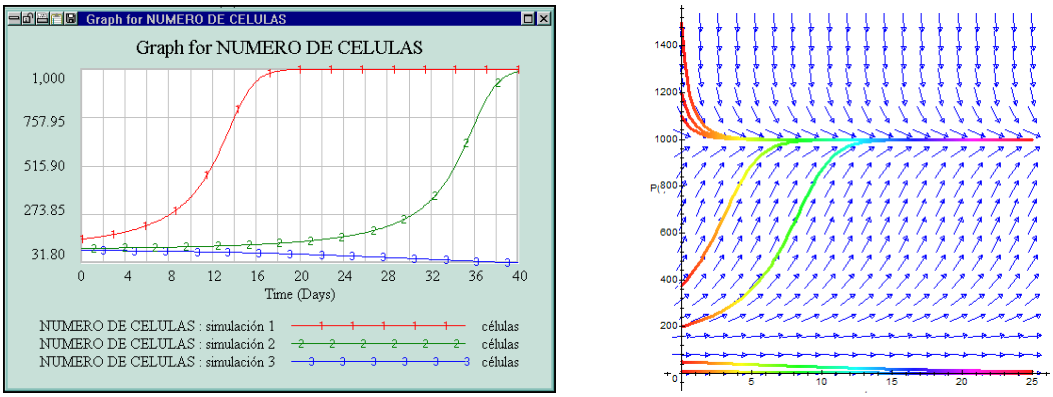


Figura 1.11. Simulaciones y campo de direcciones con $K = 1000$, $M = 100$, $r = 0{,}10$.

1.2.4. Modelo de Gompertz

Experimentalmente se ha comprobado que la mayor parte de las poblaciones crecen según una función del tipo sigmoidal típica del modelo logístico. Sin embargo, se ha constatado que no en todas las ocasiones la tasa de crecimiento es la más elevada cuando se alcanza la mitad de carga del sistema. Por este motivo, es interesante construir un modelo más general que el logístico y que además su punto de inflexión de la función $y(t)$ no sea el $(t_1, K/2)$. Este modelo es el de *Gompertz* para una población inicial y_0 de células cancerosas y viene dado por el problema de valor inicial,

$$y'(t) = -ry(t)\ln\left(\frac{y(t)}{K}\right), \quad y(0) = y_0\,, \tag{1.5}$$

siendo su solución,

$$y(t) = K\exp\left[Ae^{-r\,t}\right], \quad A = \ln\left(\frac{y_0}{K}\right).$$

Ahora el máximo crecimiento del tumor se obtiene en el momento en que $y''(t) = 0$, es decir cuando $y(t) = K/e$.

Para simular con `Vensim`® el comportamiento del modelo

$$y'(t) = -0{,}2y(t)\ln\left(\frac{y(t)}{1000}\right), \quad y_0 = 60\,,$$

lo expresamos como

$$y'(t) = 0{,}2y(t)\ln(1000) - 0{,}2y(t)\ln(y(t))\,, \quad y_0 = 60\,,$$

con objeto de detectar más fácilmente los flujos de entrada y salida. Es inmediato construir el diagrama causal, tal y como aparece en la Figura 1.12, así como las ecuaciones del modelo.

NUMERO CELULAS = INTEG(ENTRADA − SALIDA, 60)
TASA FORMACION = 0,2
ENTRADA = NUMERO CELULAS ∗ TASA FORMACION ∗ LN(CAPACIDAD DE CARGA)
CAPACIDAD DE CARGA = 1000
SALIDA = NUMERO CELULAS ∗ TASA FORMACION ∗ LN(NUMERO CELULAS)

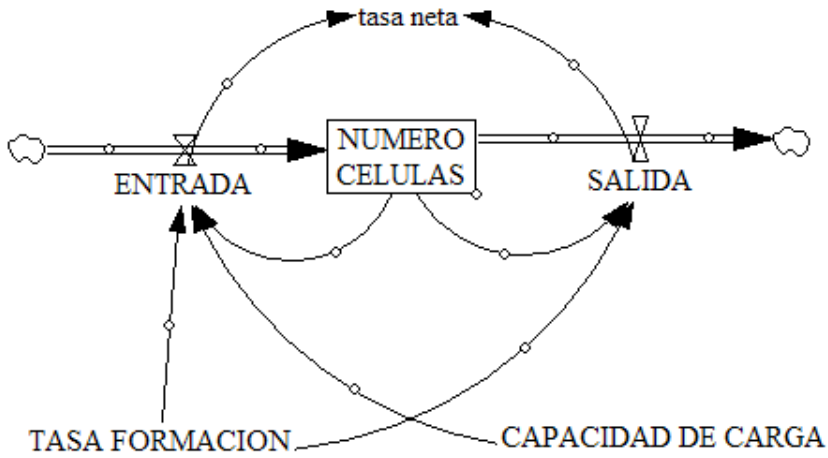


Figura 1.12. Modelo $y'(t) = -0{,}2y(t)\ln\left(\frac{y(t)}{1000}\right)$

Como puede apreciarse en la Figura 1.13, el número de células $y(t)$ (en azul) tiende a 1000 cuando $t \to \infty$. Esto es, el tumor llega a un tamaño de equilibrio estable, como fácilmente puede comprobarse en la simulación modificando el valor inicial y_0 del nivel `Número células`. Este comportamiento es común en la primera fase del crecimiento y desarrollo de los tumores conocida como avascular. De hecho, la función $y(t)$ solución del modelo (1.5) también se ajusta bastante bien a los datos experimentales obtenidos en la etapa de vascularización de la segunda de las fases del crecimiento, conocida como fase vascular.

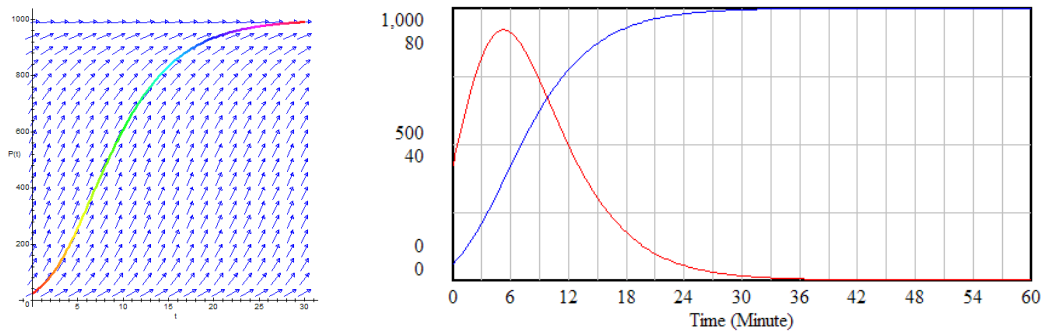


Figura 1.13. Modelo $y'(t) = -0{,}2y(t)\ln\left(\frac{y(t)}{1000}\right)$

1.3. Acumulación de un contaminante

Como acabamos de comprobar, por medio de las ecuaciones diferenciales, podemos representar una gran cantidad de procesos y situaciones de la vida cotidiana. Recordemos que el planteamiento básico de la ecuación diferencial consiste en lo siguiente: si $y(t)$ representa la cantidad de sustancia contaminante o el tamaño de una población, entonces la tasa de cambio $y'(t)$ puede calcularse, por la ley de equilibrio, como un flujo de entrada menos un flujo de salida.

1.3.1. Modelo para la acumulación de un contaminante

Supongamos un depósito que contiene 100 litros de agua contaminada en el que hay disueltos 15 kilos de una substancia contaminante. El agua contaminada sale del depósito a un ritmo de 10 litros por minuto. La concentración del contaminante en la corriente de entrada es de 0.2 kilos por cada litro. La solución del depósito se mezcla de manera uniforme y el agua fluye a una tasa de 10 litros por minuto.

Sea $y(t)$ la cantidad de contaminate que hay en el deposito en el instante t. Aplicamos la ley de equilibrio para encontrar la ecuación diferencial que modela esta situación. El contaminante entra en el depósito a un ritmo de

$$\left(10\ \frac{\text{litros}}{\text{minuto}}\right).\left(0{,}2\ \frac{\text{kilos}}{\text{litro}}\right) = 2\ \frac{\text{kilos}}{\text{minuto}}$$

Al mismo tiempo, el contaminante sale del depósito a una tasa de

$$\left(10\ \frac{\text{litros}}{\text{minuto}}\right).\left(\frac{y(t)}{100}.\ \frac{\text{kilos}}{\text{litros}}\right) = 0{,}1y(t)\ \frac{\text{kilos}}{\text{minuto}}$$

El problema de valor inicial será

$$y'(t) = 2 - 0{,}1\,y(t)\,, \qquad y(0) = 15\,,$$

cuya solución es $y(t) = 20 - 5e^{-0{,}1\,t}$. Su diagrama causal está representado en la Figura 1.14.

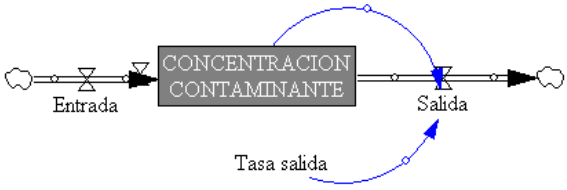


Figura 1.14. Diagrama causal de $y' = 2 - 0{,}1y$.

En la Figura 1.15 puede verse la cantidad de contaminante que hay en el depósito para tres tasas diferentes de salida, 0,10 , 0,125 y 0,20.

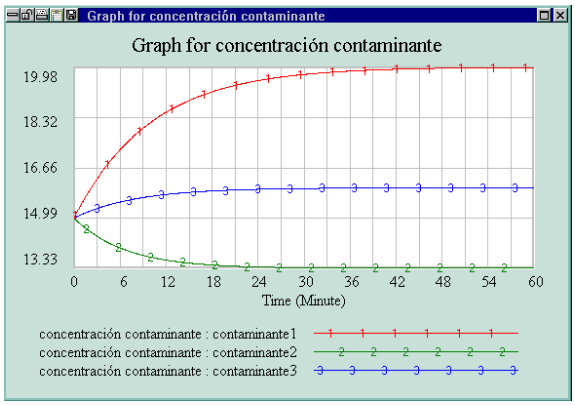


Figura 1.15. Resultado simulación.

A continuación modifiquemos el ejemplo anterior suponiendo que, en lugar de ser 0.2 kilos por litro la concentración del contaminante en la corriente de entrada, ésta sea $c(t)$ que varía de forma sinusoidal según la expresión,

$$c(t) = 0{,}2 + 0{,}1 \operatorname{sen} t\,.$$

En este caso el problema de valor inicial que tenemos que simular es,

$$y'(t) = (2 + \operatorname{sen} t) - 0{,}1y(t)\,, \qquad y(0) = 15\,,$$

cuya solución viene dada por la expresión,

$$y(t) = -0{,}0099e^{-0{,}1t}\left(405 - 2020e^{0{,}1t} + 100e^{0{,}1t}\cos t - 10e^{0{,}1t}\operatorname{sen} t\right)$$

Observemos como el diagrama causal sigue siendo el mismo, con la única modificación de la introducción de la variable `Time`, que debe conectarse al flujo de entrada. La Figura 1.16 ilustra el resultado de la simulación para concentraciones iniciales $y(0) = 15$, $y(0) = 0$. En ambos caso, parece ser que la respuesta a largo plazo es también oscilatoria con la misma frecuencia que la entrada.

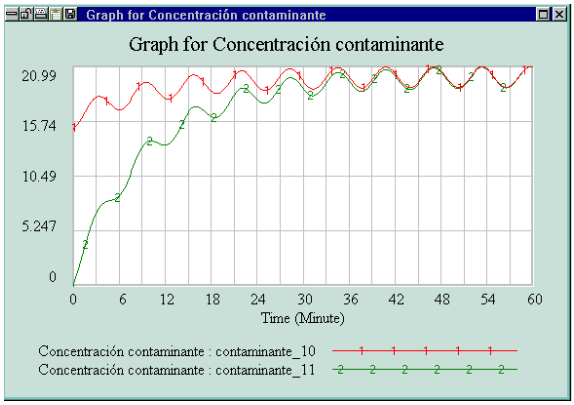


Figura 1.16. Resultado simulación $y'(t) = (2 + \text{sen } t) - 0{,}1y(t)$.

1.3.2. Limpieza del suministro de agua

La introducción de las funciones escalonadas en los modelos tiene como objetivo el de activar o desactivar las entradas de los parámetros. La función escalonada básica se define,

$$\text{paso}(t) = \begin{cases} 0\,, & \text{si} \quad t < 0 \\ 1\,, & \text{si} \quad t \geq 0 \end{cases}$$

En relación al modelo que estamos considerando, supongamos que la concentración de contaminante en el flujo de entrada $c(t)$ es de 0.2 kilos por litro, pero que 20 minutos después se filtraron los contaminantes del flujo de entrada. Entonces

$$c(t) = 0{,}2\,\text{paso}(20 - t) = \begin{cases} 0{,}2 & \text{si} \quad t \leq 20 \\ 0 & \text{si} \quad t > 20 \end{cases}$$

Ahora el editor de ecuaciones para el flujo de entrada tiene el aspecto que presenta la Figura 1.17.

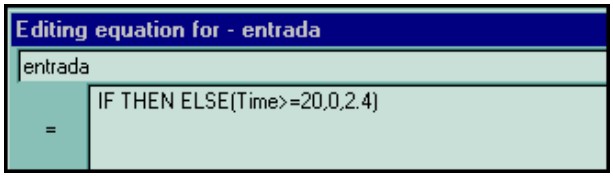


Figura 1.17. Editor de ecuaciones del flujo de entrada.

En la Figura 1.18 se observa la variación en la concentración de contaminante en el depósito para dos valores iniciales. Los puntos angulosos de las dos curvas solución se deben a la discontinuidad en el minuto 20 de la función escalonada que hemos empleado para modelar el flujo de entrada.

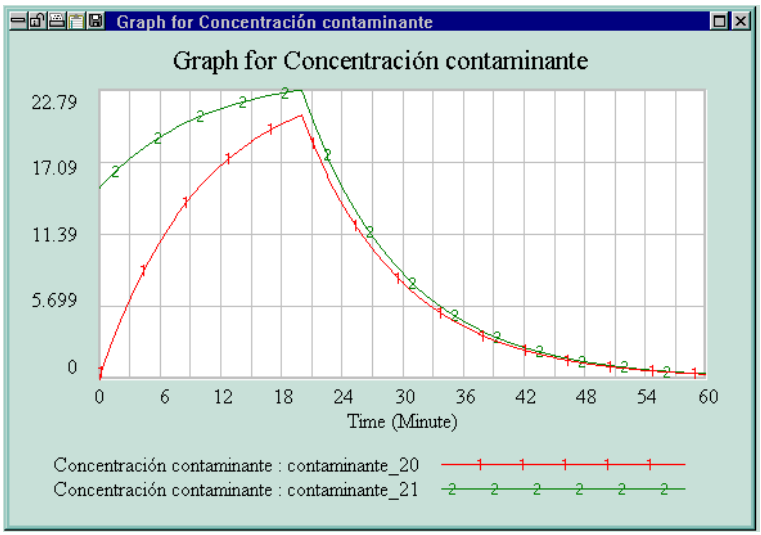


Figura 1.18. Resultado simulación con $y_0 = 0\,, y_0 = 15$.

1.4. Modelos de captura de peces

Representaremos por $y(t)$ a la población de peces en el instante t, con el tiempo en años. Sabemos que su derivada $y'(t) = dy(t)/dt$ representa a la tasa de variación neta de la población, que consideraremos expresada en toneladas de pescado por año. El objetivo de esta sección es analizar el modelo propuesto en [4] haciendo uso de una metodología diferente como es la Dinámica de Sistemas.

1.4.1. Modelo con sobrepoblación y captura

En este caso, y en cada momento, la tasa de variación de la población de peces dependerá de los nacimientos, de las muertes y de los peces capturados. Es decir,

$$y'(t) = \frac{dy(t)}{dt} = \text{tasa de nacimiento} - \text{ tasa de muerte} - \text{tasa de captura}\,. \qquad (1.6)$$

También podíamos haber introducido en la expresión anterior las tasas de emigración e inmigración pero al no modificar básicamente al modelo, supondremos que se anulan mutuamente. Después de un trabajo de campo se ha podido determinar que la cantidad de peces que nacen y mueren es proporcional al tamaño de la población. En este caso, $a\,y(t)$ con $a > 0$ representará a la tasa de nacimiento en un instante cualquiera t, mientras que $(b+cy(t))y(t)$ con $b > 0$, $c > 0$, será la tasa de mortalidad en el momento t. Observemos que a la tasa de mortalidad se ha añadido al término $by(t)$ el $cy^2(t)$ que representa al efecto de **sobrepoblación**. Ahora la ecuación (1.6) adopta la forma,

$$y'(t) = a\,y(t) \; - \; (b + cy(t))y(t)\,, \quad a > 0,\, b > 0,\, c > 0\,, \qquad (1.7)$$

Si H representa a la tasa de captura, medida en toneladas/año, podemos introducir este efecto en la expresión (1.7) y se transformará en,

$$y'(t) = a\,y(t) \;-\; (b + cy(t))y(t) \;-\; H\,, \quad a > 0,\, b > 0,\, c > 0\,, H > 0, \tag{1.8}$$

Supongamos el siguiente modelo para una población de peces de un lago con sobrepoblación,

$$y'(t) = y(t) - 1/12y^2(t)$$

y con una tasa de pesca moderada $H = 5/3$. Simularemos el modelo para diferentes valores iniciales y analizaremos los resultados.

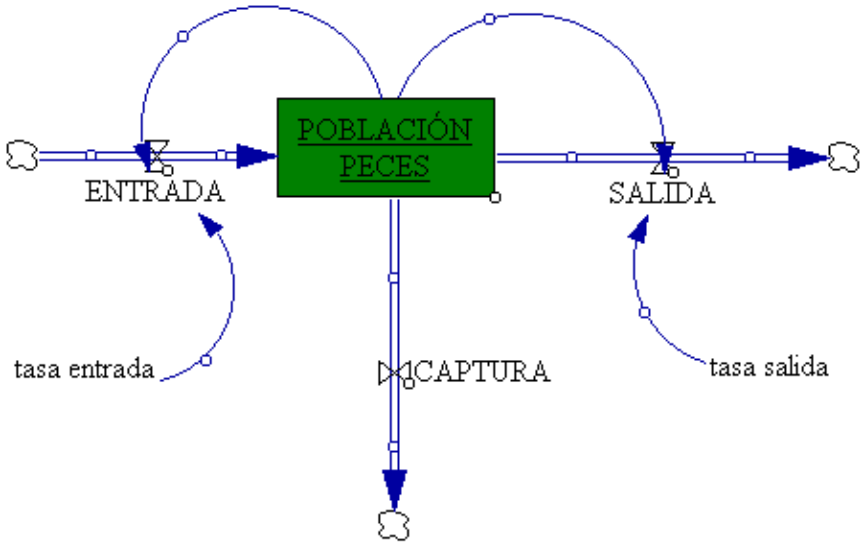


Figura 1.19 Diagrama causal de $y' = y - \frac{1}{12}y^2(t) - \frac{5}{3}$.

En la Figura 1.20 (izquierda) aparece el resultado de la simulación donde se detectan dos puntos de equilibrio $y(t) = 2$, $y(t) = 10$, siendo el primero una fuente y el segundo un sumidero, es decir, un punto de equilibrio estable. Además, se observa que si el valor inicial $y(0)$ se encuentra por debajo de 2 toneladas, entonces la población desaparece rápidamente. En concreto si $y(0) = 1$ toneladas, poco después de los cuatro años los peces del lago habrán desaparecidos. En resumen, el modelo nos indica que una captura moderada de peces no parece muy dañina siempre y cuando el número inicial de peces sea lo suficientemente alto. Sin embargo, esta tasa de captura moderada podría causar la extinción de los peces si el nivel de población inicial es bajo.

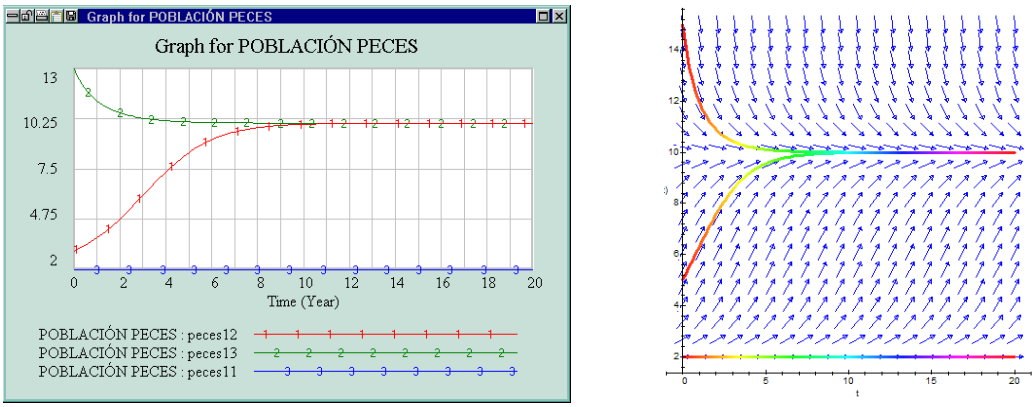


Figura 1.20. Resultado simulación y campo de direcciones.

Podemos modificar ligeramente el modelo en el sentido de que no existiera restricciones para los pescadores y por lo tanto la tasa de captura fuese más alta, por ejemplo:

$$y'(t) = y(t) - \frac{1}{12}y^2(t) - 4\,, \quad y(0) = y_0\,.$$

Ahora, sea cual sea el número inicial de peces, la población siempre se extinguirá.

1.4.2. Modelo con sobrepoblación, captura y prohibición

Es evidente que este última tasa de captura no puede ser permitida, por este motivo, es frecuente que se prohíba la pesca durante un determinado periodo de tiempo. Para tener en cuenta esta circunstancia la tasa de captura suele ser una cierta función de salto.

Supongamos que después de cinco años de pesca a una tasa de 4 toneladas por año se prohíbe la pesca durante otros cinco años. La tasa de captura estará representada por la función,

$$H(t) = \begin{cases} 4 & \text{si} \quad 0 \leq t < 5 \\ 0 & \text{si} \quad 5 \leq t < 10 \end{cases}$$

y el problema de valores iniciales que representa al modelo será,

$$y'(t) = y(t) - \frac{1}{12}y^2(t) - H(t)\,, \quad y(0) = y_0\,, \quad 0 \leq t \leq 10\,. \tag{1.9}$$

El problema (1.9) tiene una única solución $y(t)$ para todo valor de y_0 aunque su expresión implícia es molesta de encontrar. Por este motivo, tenemos que recurrir a encontrar una solución aproximada haciendo uso de técnicas numéricas o utilizar algún software de simulación.

En la Figura 1.21 aparece el diagrama causal del modelo (1.9). Como puede apreciarse la única variación respecto al primer modelo estudiado corresponde al flujo de salida de la captura, siendo su editor de ecuaciones la Figura 1.22.

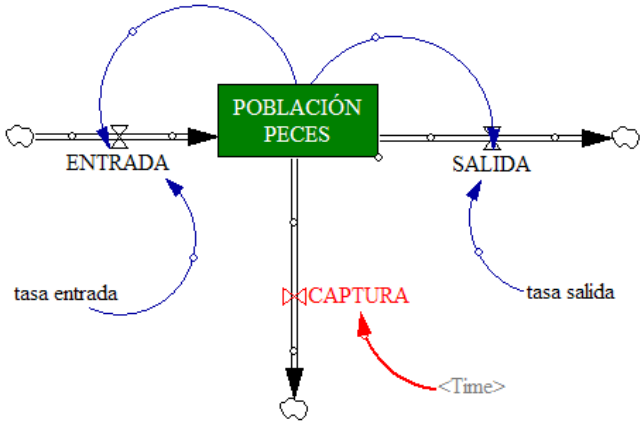


Figura 1.21. Diagrama causal de $y' = y - \frac{1}{12}y^2 - H(t)$.

Después de la simulación, la gráfica correspondiente a la población de peces para distintos valores iniciales puede verse en la Figura 1.23. Los peces no desaparecen siempre y cuando la población inicial y_0 sea suficientemente grande, tendiendo la población a la cantidad constante de 12 toneladas.

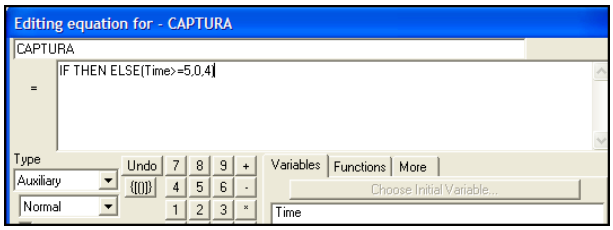


Figura 1.22. Editor de ecuaciones del flujo `CAPTURA`.

Observemos como la curva solución $y(t)$ tiene un punto anguloso en $t = 5$, y por lo tanto a pesar de ser una función continua no es derivables. Este hecho está relacionado, como sabemos, con el concepto de derivada. La tasa de captura $H(t)$ no es continua en el punto $t = 5$.

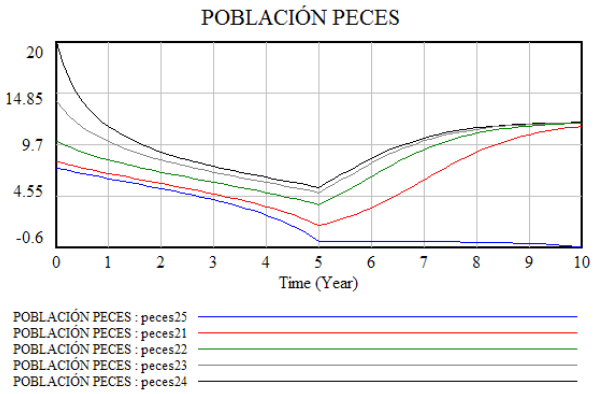


Figura 1.23. Resultado simulación.

1.4.3. Captura y reabastecimiento periódicos

El reabastecimiento de la población de peces con R toneladas anuales da lugar al problema de valor inicial,

$$y'(t) = m\,y(t) - n\,y^2(t) + R\,, \quad m > 0,\, n > 0,\, R > 0\,, \qquad y(0) = y_0\,.$$

La incorporación de peces puede ser constante (como en el modelo anterior), o bien una función periódica, tal y como se indica en el siguiente ejemplo.

Consideremos el problema de valor inicial

$$y'(t) = y(t) - y^2(t) + 0{,}3\,\mathrm{sen}(2\pi t)\,, \quad y(0) = y_0\,. \tag{1.10}$$

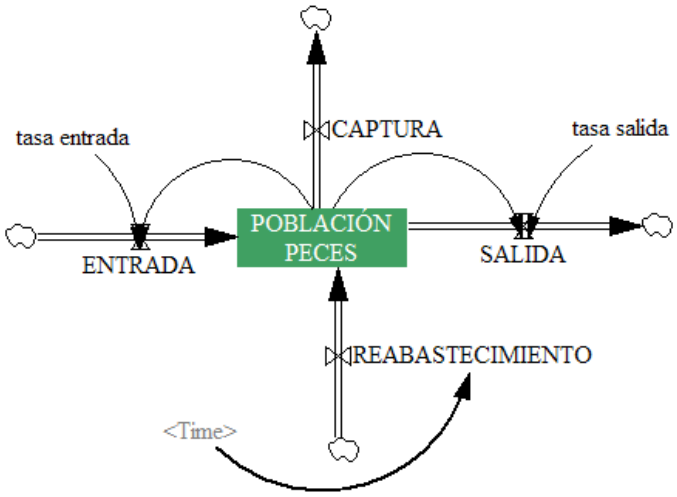


Figura 1.24. Diagrama causal de $y' = y - y^2 + 0{,}3\,\mathrm{sen}(2\pi t)$.

donde el aspecto más interesante corresponde al flujo de reabastecimiento,

Figura 1.25. Editor de ecuaciones el flujo `REABASTECIMIENTO`.

Al simular el modelo observamos que, a largo plazo, la población de peces tiende hacia una función periódica. Es decir, los peces no desaparecen y su número oscilaran entre los valores 0.95 toneladas y 1.05 toneladas.

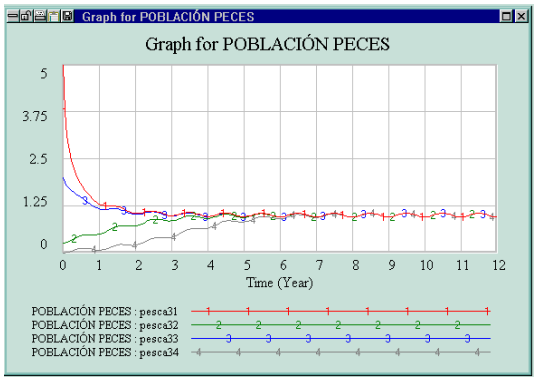


Figura 1.26. Resultado simulación para cuatro valores iniciales.

Finalmente, modificaremos el problema (1.9) introduciendo los términos correspondientes a la captura y reabastecimiento periódicos.

$$y'(t) = y(t) - y^2(t) + 0{,}3\,\mathrm{sen}(2\pi t) - 0{,}25\,, \quad y(0) = y_0\,.$$

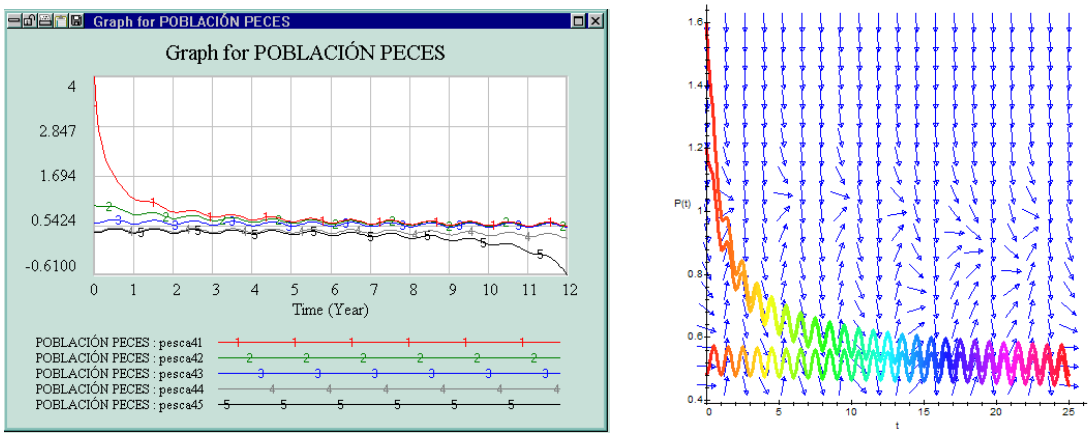


Figura 1.27 Resultado simulación y campo de direcciones.

1.4.4. Captura intensa, captura moderada

Hemos visto en modelos anteriores que cuando el número inicial de peces es bajo no puede mantenerse por mucho tiempo una tasa de captura alta y fija porque se exterminaría la población ¿Qué sucederá cuando tras un periodo de captura intensa sigue otro de captura moderada? Supongamos el problema de valor inicial,

$$y'(t) = y(t) - \frac{1}{12}y^2(t) - H(t)\,, \quad y(0) = y_0\,, \tag{1.11}$$

donde

$$H(t) = \begin{cases} 4 & \text{si} \quad 0 \le t < 5 \\ 5/3 & \text{si} \quad 5 \le t \le 10\,. \end{cases}$$

Para trazar las curvas solución con distintos valores de y_0, construimos un diagrama causal idéntico al de la Figura 1.21, teniendo en cuenta de modificar, en el editor de

ecuaciones, el flujo de captura. El resultado de las distintas simulaciones aparece en la Figura 1.28.

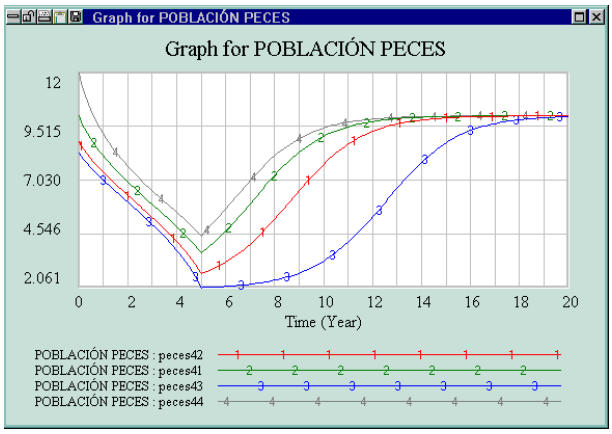


Figura 1.28. Resultado simulación con diferentes valores iniciales.

Como puede apreciarse, el resultado obtenido es muy parecido al obtenido en la Figura 1.23, y en consecuencia siguen siendo cierto los comentarios que realizamos en su momento.

1.4.5. Captura estacional

En ocasiones el tipo de captura que se realiza es del tipo estacional, es decir, se extraen peces durante los primeros meses del año, prohibiéndose la pesca en el resto de los meses. La ecuación diferencial que modeliza a la situación planteada es $y'(t) = my(t) - ny^2(t) - H(t)$, donde $H(t)$ tiene el valor H_0 durante la estación de captura y 0 en la estación inactiva. .

Supongamos que $m = 1$, $n = 1/12$, $H_0 = 4$, y además que la captura se realiza durante los ocho primeros meses del año.

La única diferencia con respecto al primer ejemplo es que ahora la función de captura será $H(t) = 4oc(t, 8/12, 1)$, es decir, una onda cuadrada de valor 4 en los ocho primeros meses y 0 en el resto, con amplitud de 1 año.

El editor de ecuaciones para el flujo captura se ha representado en la Figura 1.29.

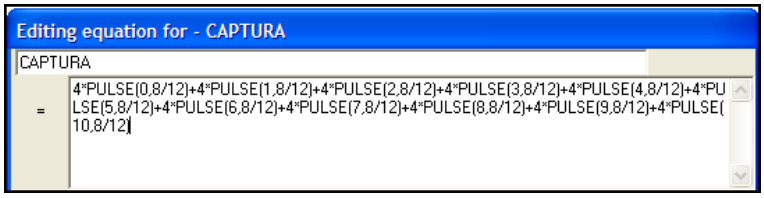


Figura 1.29. Editor de ecuaciones.

A continuación procedemos a ejecutar el programa para diferentes valores iniciales de la población de peces y_0. En la Figura 1.30 podemos ver el resultado de las diferentes simulaciones, correspondientes al nivel de peces.

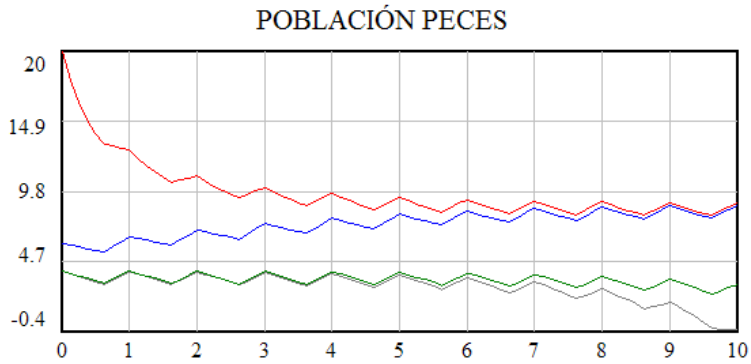


Figura 1.30. Resultado simulación.

Capítulo 2

MODELOS BASADOS EN SISTEMAS DE ECUACIONES DIFERENCIALES

- Es necesario que desde los primeros pasos en la enseñanza de las Matemática, se mantenga ésta en contacto constante con la realidad. *P. Puig Adam.*

2.1. Introducción

En los modelos elementales de crecimiento tumoral del Capítulo 1 sólo hemos tenido en cuenta la población de células tumorales $y(t)$. Sin embargo, podemos construir modelos más realistas introduciendo la respuesta del sistema inmune a las células cancerosas, llevada a cabo por células asesinas de diversos tipos, como son los linfocitos T citotóxicos y macrófagos asociados a los tumores. Esta nueva población de células inmunes $x(t)$ realizan un efecto depredador sobre las células tumorales. Son muchos los modelos que describen la evolución de estas dos poblaciones, gran parte de ellos basados en el modelo clásico presa - depredador o de *Lotka - Volterrra.*

2.2. Modelo logístico - Holling

Comenzaremos con un modelo elemental para estudiar la evolución de las dos poblaciones de células, suponiendo, en primer lugar, que el número de células inmunes es constante, $x(t) = x_0$. Además, en ausencia de células inmunes la población de células tumorales se propagan según el modelo logístico (1.2), donde r es la tasa de crecimiento y K la capacidad de carga del sistema. Cuando tenemos en cuenta las células inmunes, se produce la depredación y el ritmo de crecimiento del tumor $y'(t)$

disminuye según una expresión que en nuestro caso viene dada por la fracción,

$$\frac{\beta x_0 y(t)^2}{M^2 + y(t)^2}\,.$$

El parámetro $\beta > 0$ es una medida de la eficacia de la depredación, $M > 0$ es un "valor de cambio ", que nos informa cuando el papel de las células inmunes empieza a ser relevante. Por último, al término

$$\frac{y(t)^2}{M^2 + y(t)^2}\,,$$

se le conoce con el nombre de función de depredación de *Holling* del tipo II, y nos indica con que intensidad las células inmunes eliminarán a las células tumorales.

Por lo tanto, nuestro modelo es el problema de valores iniciales,

$$\begin{cases} x'(t) = 0\,, & x(0) = x_0 \\ y'(t) = r\,y(t)\left(1 - \dfrac{y(t)}{K}\right) - \beta x_0 \dfrac{y(t)^2}{M^2 + y(t)^2}\,, & y(0) = y_0 \end{cases}\,, \tag{2.1}$$

Para simplificar la construcción del diagrama causal de la Figura 2.1, es conveniente quitar el paréntesis de la segunda de las ecuaciones. De esta manera identificamos cada uno de los tres términos de la ecuación $y'(t)$ con un flujo de entrada y dos de salida. Al aparecer en todos los términos el nivel: `número de células tumorales` que corresponde a la función $y(t)$, será necesario introducir en todos los flujos del modelo el efecto de retroalimentación.

`NUMERO DE CELULAS TUMORALES` $=$ `INTEG`$($`ENTRADA1` $-$ `SALIDA2` $-$ `SALIDA3`$, 25)$
`POBLACION CELULAS INMUNES` $=$ `1`
`ENTRADA1` $=$ `Tasa logistico` $*$ `NUMERO CELULAS TUMORALES`
`SALIDA3` $=$ `Tasa logistico` $*$ `NUMERO DE CELULAS TUMORALES`^{2}`/Capacidad carga logistico`
`SALIDA2` $=$ (`Medida de eficacia` $*$ `POBLACION CELULAS INMUNES` $*$ `NUMERO DE CELULAS TUMORALES`^{2})/(`Valor de cambio`^{2} $+$ `NUMERO CELULAS TUMORALES`^{2})
`Tasa logistico` $=$ `0,2`
`Capacidad carga logistico` $=$ `4` $*$ `Superficie del tumor`
`Superficie del tumor` $=$ `120`
`Valor de cambio` $=$ `0,5` $*$ `Superficie del tumor`
`Medida de eficacia` $=$ `20`

Se han realizado diferentes simulaciones para estudiar la evolución de $y(t)$ cuando $t \to \infty$, con $r = 0{,}2\,, \beta = 20\,, y_0 = y(0) = 25\,, M = 0{,}5$*`Superficie del tumor`, $K =$ $4 *$ `Superficie del tumor`, y hemos centrado nuestro estudio en dos casos:

- En el primero de ellos hemos mantenido fija la `superficie del tumor` en 50 unidades de área (u.a.) y se ha aumentado progresivamente la `población de células inmunes`, siendo $x_0 = 1$ (holling1), $x_0 = 5$ (holling2), y $x_0 = 35$ (holling3). En la Figura 2.2 (izquierda) aparecen las curvas solución y puede apreciarse que, independientemente del valor inicial $y(0)$, la población de células tumorales $y(t)$ tiene un punto de equilibrio estable cuyo valor desciende al aumentar la población x_0 de células inmunes.

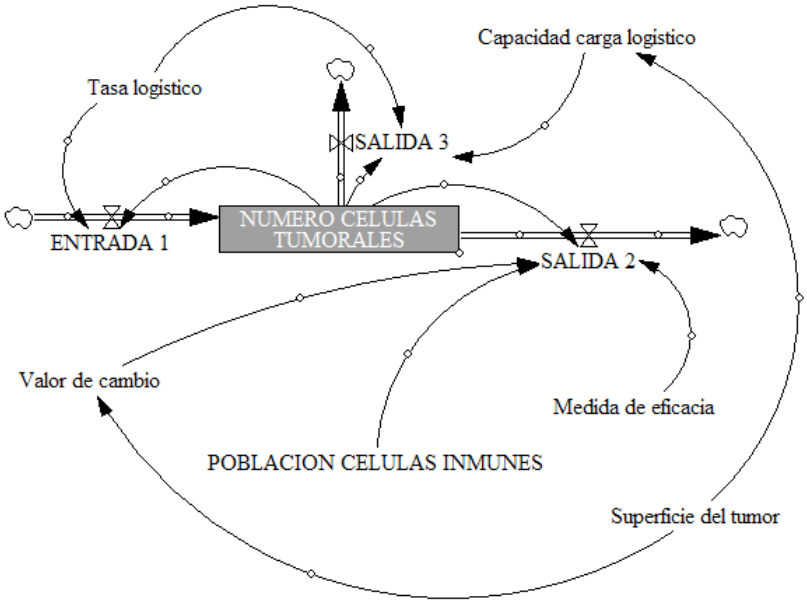


Figura 2.1. Diagrama causal del modelo Logístico - Holling

- En la segunda parte de la simulación hemos supuesto que $x_0 = 1$ y la `superficie del tumor` 75 u.a. (holling4), 90 u.a. (holling5) y 120 u.a. (holling6). Ahora, como era de esperar, la población de células tumorales aumenta al hacerlo la superficie del tumor, tal y como puede apreciarse en la Figura 2.2 (derecha).

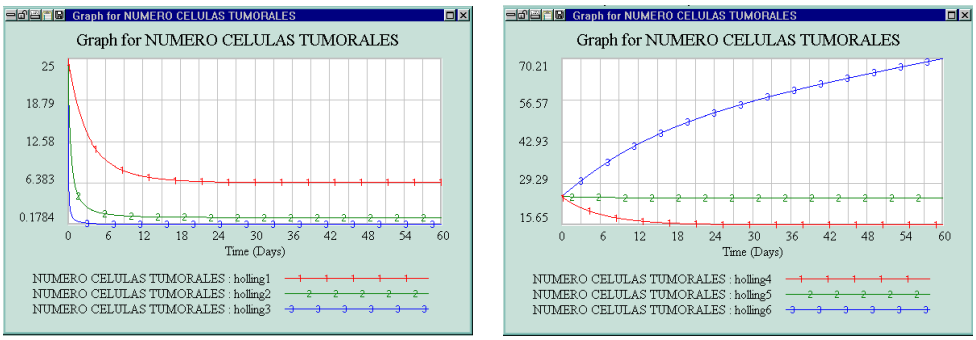


Figura 2.2. Resultados: Modelo Logístico - Holling

El modelo que acabamos de proponer presenta el inconveniente de suponer que el número de células inmunes $x(t)$ es constante. Esta restricción hace que en realidad el sistema de ecuaciones diferenciales quede reducido a una sola ecuación. Son muy diferentes las hipótesis que se establecen sobre el ritmo de crecimiento de $x(t)$, que dan lugar a distintas ecuaciones diferenciales $x'(t) = f(x(t), y(t))$ y en consecuencia a diversos modelos matemáticos. Un caso interesante puede verse en [28, 27], donde se propone la siguiente ecuación diferencial:

$$x'(t) = b_1 - b_2 x(t) - b_3 x(t) y(t)\,, \tag{2.2}$$

siendo: b_1 la velocidad de creación, por el sistema inmune, de las células citolíticas, b_2 el coeficiente de eliminación de dichas células, y b_3 el coeficiente de depredación que gobierna la acción del tumor sobre las células inmunes.

Si sustituimos (2.2) en (2.1), obtenemos el modelo que describe la evolución de las células inmunes y tumorales a lo largo del tiempo,

$$\begin{cases} x'(t) = b_1 - b_2 x(t) - b_3 x(t) y(t)\,, & x(0) = x_0 \\ \\ y'(t) = r\, y(t) \left(1 - \dfrac{y(t)}{K}\right) - \beta x(t) \dfrac{y(t)^2}{M^2 + y(t)^2}\,, & y(0) = y_0 \end{cases}, \tag{2.3}$$

En la Figura 2.3 se encuentra el diagrama causal correspondiente a este último modelo (2.3). Observemos como ahora las diferencias respecto al (2.1) son notables, ya que debemos introducir un nuevo nivel correspondiente a la población de células inmunes $x(t)$. Además, el término $b_3 x(t) y(t)$ de la primera ecuación diferencial se identifica con el flujo `salida 5` del diagrama, en el que están implicados los dos niveles y la variable `coeficiente depredación`.

`NUMERO DE CELULAS INMUNES` = `INTEG`(`ENTRADA4` − `SALIDA5` − `SALIDA6`, 5)
`ENTRADA4` = `Creacion celulas inmunes`
`SALIDA5` = `Coeficiente depredacion` ∗ `NUMERO DE CELULAS TUMORALES` ∗ `NUMERO CELULAS INMUNES`
`SALIDA6` = `Coeficiente destruccion` ∗ `NUMERO DE CELULAS INMUNES`
`Coeficiente depredacion` = 0,1
`Coeficiente destruccion` = 0,05
`Creacion celulas inmunes` = 5

Las simulaciones se han realizado con los parámetros,

$$b_1 = 5\,, \quad b_2 = 0{,}05\,, \quad b_3 = 0{,}1\,, \quad r = 0{,}2\,, \quad \beta = 20\,,$$

además, el `Valor de cambio` = 0,5∗ `Superficie del tumor`, la `Capacidad de carga logístico` = 4∗`Superficie del tumor`, y `Superficie del tumor`= 100

unidades de área.

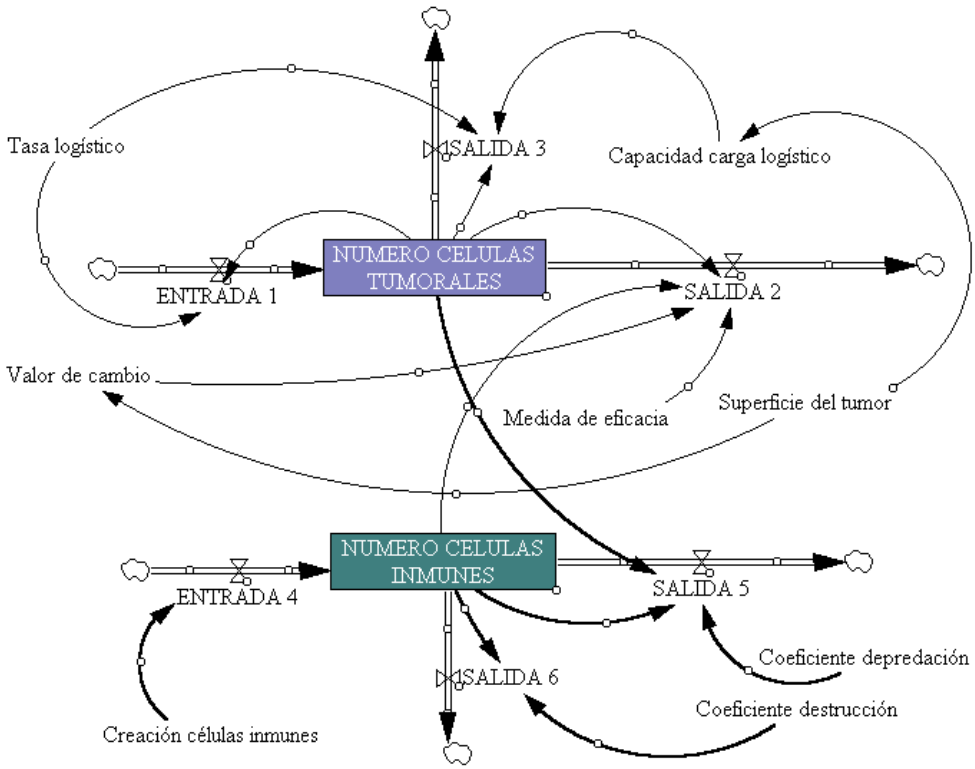


Figura 2.3. Diagrama causal del modelo Logístico - Holling modificado

Con estos valores, puede comprobarse con `Mathematica`® que el sistema

$$\begin{cases} x'(t) = 5 - 0{,}05x(t) - 0{,}1x(t)y(t)\,, & x(0) = x_0 \\ y'(t) = 0{,}2\,y(t)\left(1 - \dfrac{y(t)}{400}\right) - 20x(t)\dfrac{y(t)^2}{50^2 + y(t)^2}\,, & y(0) = y_0 \end{cases},$$

tiene los puntos de equilibrio,

$$\begin{aligned} P_1 &= (0{,}1290, 386{,}874)\,, & P_2 &= (0{,}8647, 57{,}3231) \\ P_3 &= (50{,}0574, 0{,}498888)\,, & P_4 &= (100, 0)\,, \end{aligned}$$

siendo P_1 y P_3 estables y el resto inestables.

- La primera de las simulaciones está relacionada con el punto de equilibrio P_3, y hemos considerado tres valores iniciales distintos. En el primer caso $x(0) = 5$ células inmunes, $y(0) = 25$ células tumorales (holling3a), para el segundo $x(0) = 25$ células inmunes $y(0) = 5$ células tumorales (holling3b), y para el último $x(0) = y(0) = 5$ (holling3c).

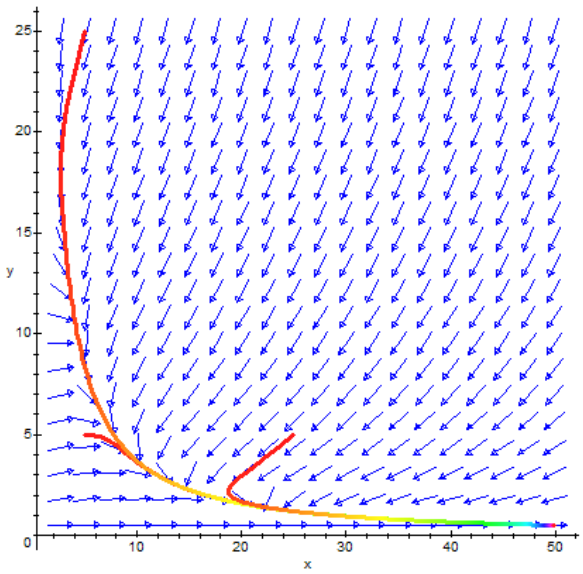


Figura 2.4. Resultados: Plano de fases y órbitas.

Como se aprecia en la Figura 2.5, a largo plazo las poblaciones de células se estabilizan en los valores correspondientes al punto de equilibrio P_3, es decir $x(t) \to 50$, $y(t) \to 0{,}5$ cuando $t \to \infty$.

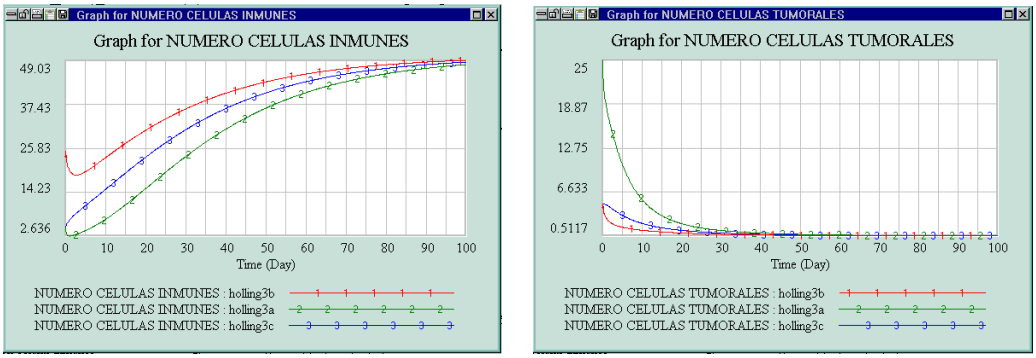


Figura 2.5. Resultados: Modelo Logístico - Holling modificado

- La Figura 2.6 corresponde a los resultados obtenidos modificando los valores iniciales de las células inmunes ($x(0) = 5$, $x(0) = 50$, $x(0) = 150$), y tomando un número inicial elevado de células tumorales ($y(0) = 400$). El comportamiento del sistema es diferente al caso anterior ya que evoluciona hacia el primero de los puntos de equilibrio, $x(t) \to 0{,}13$, $y(t) \to 387$ cuando $t \to \infty$.

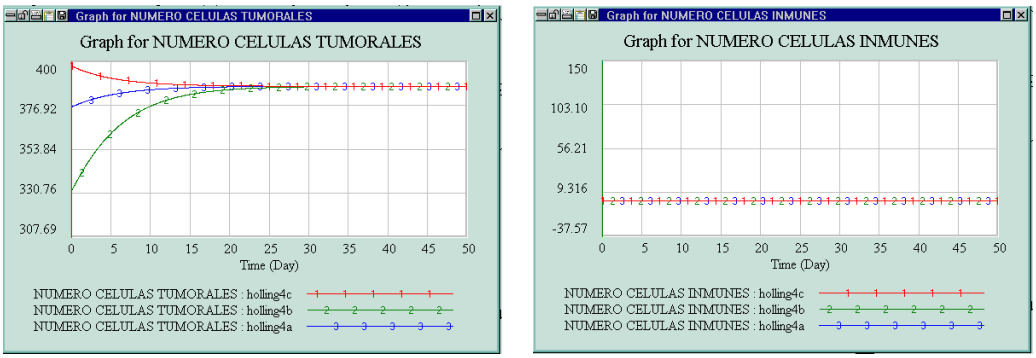


Figura 2.6. Resultados: Modelo Logístico - Holling modificado

2.3. Modelo presa-depredador

Es conocido también con el nombre de sus creadores *Lotka-Volterra* (1926)[1]. Las hipótesis en el que está basado, para una población $y(t)$ de células tumorales (presas) y una población $x(t)$ de células inmunes (depredadoras), son las siguientes:

- En ausencia de células inmunes, la población de células tumorales $y(t)$ crecerá exponencialmente, $y'(t) = cy(t)$. En el momento en que intervienen las células inmunes, el número de células tumorales eliminadas por unidad de tiempo será proporcional al número de contactos célula inmune - célula tumoral. Es decir, la evolución de las células tumorales se modeliza por la ecuación diferencial $y'(t) = cy(t) - dy(t)x(t)$ con $c > 0\,, d > 0\,.$

- Simultáneamente, las células inmunes estarán muriendo a una razón $ax(t)$ con $a > 0$, y a su vez estas células se multiplicarán a una tasa $bx(t)y(t)$, $b > 0$. Por tanto, $x'(t) = -ax(t) + bx(t)y(t)$.

El problema de valores iniciales

$$\begin{cases} x'(t) = -ax(t) + bx(t)y(t)\,, & x(0) = x_0, \\ y'(t) = \quad cy(t) - dy(t)x(t)\,, & y(0) = y_0 \end{cases} \tag{2.4}$$

se le conoce con el nombre de **modelo presa-depredador**, y describe relativamente bien el comportamiento de las células tumorales e inmunes si consideramos que el sistema está aislado.

El diagrama causal o de *Forrester* posee dos niveles correspondientes a cada una de las poblaciones de células, $y(t)$ tumorales, y $x(t)$ inmunes, cada uno de los cuales se modifica debido a un flujo de entrada (`tasa de nacimientos`) y un flujo de salida (`tasa de muertes`). Además, el número de células inmunes influye en la variable `fracción de muertes de células tumorales`, y al mismo tiempo debemos tener

[1] asado en [24]

en cuenta el número de células tumorales al definir las ecuaciones de la variable `fracción de nacimientos de células inumnes`.

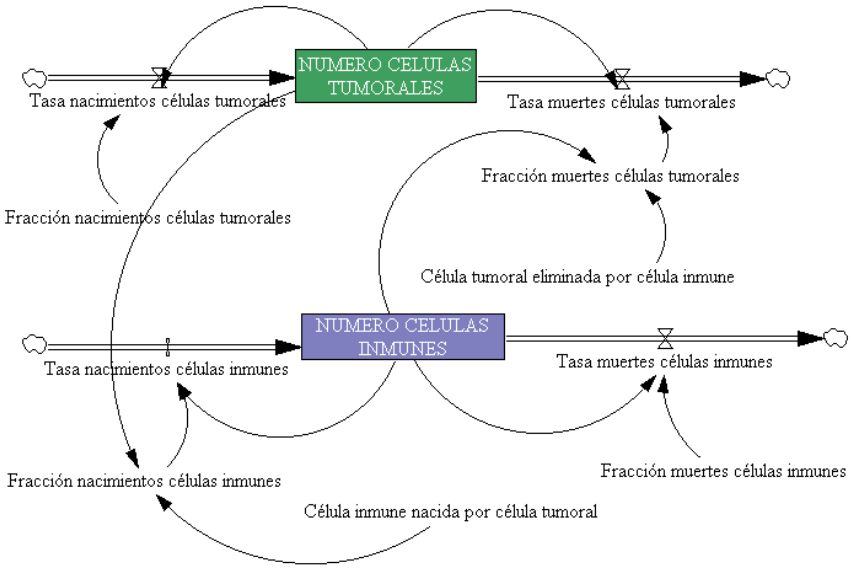


Figura 2.7. Diagrama causal del modelo presa - depredador

NUMERO DE CELULAS TUMORALES = INTEG(Tasa nacimientos celulas tumorales − Tasa muertes celulas tumorales, 10)
Tasa nacimientos celulas tumorales = Fraccion nacimientos celulas tumorales ∗ NUMERO DE CELULAS TUMORALES
Tasa muertes celulas tumorales = Fraccion muertes celulas tumorales ∗ NUMERO DE CELULAS TUMORALES
Fraccion nacimienos celulas tumorales = 1,2
Fraccion muertes celulas tumorales = Celula tumoral eliminada por celula inmune ∗ NUMERO DE CELULAS INMUNES
Celula tumoral eliminada por celula inmune = 0,08
NUMERO DE CELULAS INMUNES = INTEG(Tasa nacimientos celulas inmunes − Tasa muertes celulas inmunes, 15)
Tasa nacimientos celulas inmunes = Fraccion nacimientos celulas inmunes ∗ NUMERO DE CELULAS INMUNES
Tasa muertes celulas inmunes = Fraccion muertes celulas inmunes ∗ NUMERO DE CELULAS INMUNES
Fraccion nacimienos celulas inmunes = Celula inmune nacida por celula tumoral ∗ NUMERO DE CELULAS TUMORALES
Celula inmune nacida por celula tumoral = 0,2
Fraccion muertes celulas inmunes = 0,5

La simulación se ha realizado con los parámetros $a = 0{,}5$, $b = 0{,}2$, $c = 1{,}2$, $d = 0{,}08$, y los valores iniciales $x(0) = 10$, $y(0) = 15$ y el resultado obtenido puede verse en la Figura 2.8. Las poblaciones tienen un comportamiento cíclico repitiéndose el número de células aproximadamente cada 10 unidades de tiempo. En el plano fase de la Figura 2.8 (izquierda) se comprueba como las curvas solución son cerradas y giran en torno a uno de los dos puntos de equilibrio $(15, 2{,}5)$, naturalmente si modificamos los valores iniciales de las poblaciones se obtiene otra curva solución cerrada que sigue girando en torno al mismo punto de equilibrio.

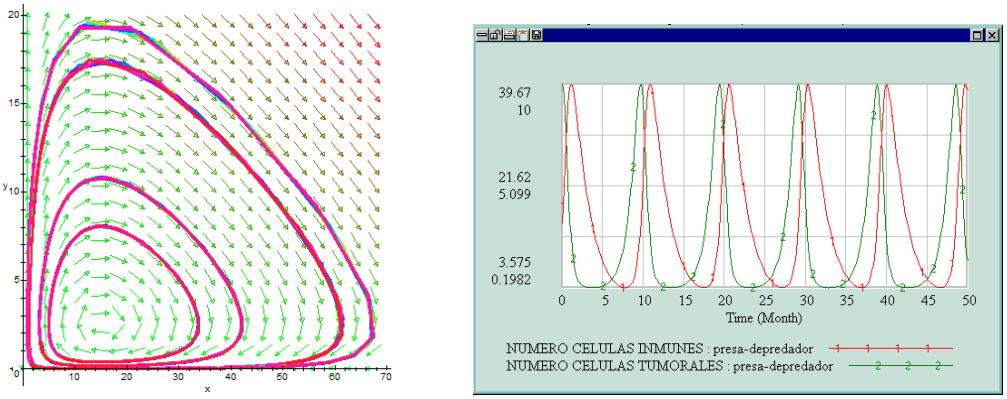


Figura 2.8. Resultados: Modelo presa - depredador

La flexibilidad del método de análisis que estamos utilizando se pone de manifiesto cuando deseamos introducir un nuevo factor en el modelo. Por ejemplo, supongamos que entre la unidad de tiempo 10 y 17 suministramos al paciente una medicina que elimina el 25 % de las células tumorales por unidad de tiempo y que a su vez, debido a los efectos secundarios, destruye el 15 % de células tumorales por unidad de tiempo, entonces es posible modificar el diagrama causal para que tenga en cuenta estos factores. En primer lugar, introducimos la variable $<$ `Time` $>$ en el diagrama y la conectamos con los flujos de salida `Tasa muertes células tumorales` y `Tasa muertes células inmunes`, a continuación modificamos las ecuaciones de los flujos, tal y como se muestra en la Figura 2.9.

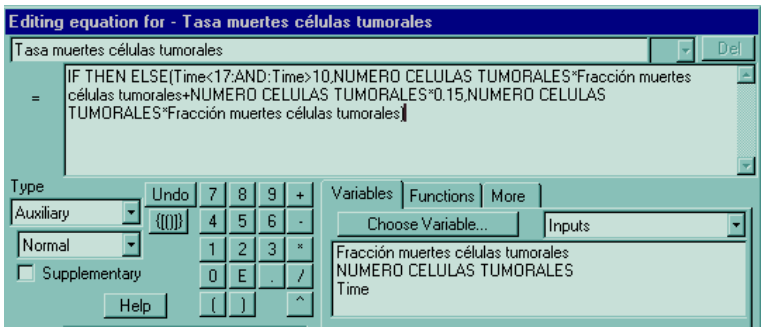


Figura 2.9. Editor de ecuaciones del flujo `Tasa muertes células tumorales`

Una vez realizada la simulación comprobamos que las poblaciones vuelven a tener un comportamiento cíclico. Sin embargo, en promedio el número de células tumorales

y células inmunes ha aumentado.

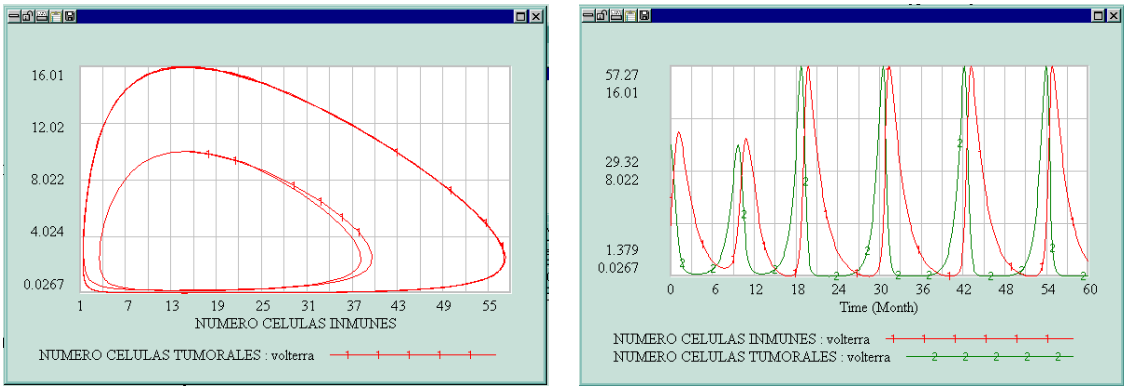


Figura 2.10. Resultados: Modelo presa - depredador modificado

2.4. Especies en competencia

En la sección anterior hemos tenido ocasión de comprobar como las poblaciones de células tienen un comportamiento cíclico con un determinado período de tiempo T. Sin embargo, la realidad y los datos experimentales ponen de manifiesto que las poblaciones se comportan de manera más diversa. De hecho, hay situaciones donde las poblaciones de células coexisten y tienden a estabilizar sus poblaciones, en otros casos una población elimina a la otra, o presentan una dinámica más compleja. En la presente sección presentamos un modelo donde el comportamiento de las poblaciones se acerca más a la realidad.

Seguiremos representando por $x(t)\,, y(t)$ a las poblaciones de células inmunes y tumorales respectivamente. Supondremos que en ausencia de alguna de las poblaciones la otra crece según un modelo logístico,

$$x'(t) = \frac{dx}{dt} = r_1 x(t)\left(1 - \frac{x(t)}{K_1}\right); \qquad y'(t) = \frac{dy}{dt} = r_2 y(t)\left(1 - \frac{y(t)}{K_2}\right),$$

donde los términos $r_1 x^2(t)/K_1$ y $r_2 y^2(t)/K_2$ representan el efecto de lucha por los recursos entre las células inmunes y entre las células tumorales respectivamente. También podemos suponer que existe una competición del mismo tipo entre las células tumorales e inmunes. Por lo tanto,

$$x'(t) = r_1 x(t)\left(1 - \frac{x(t) + \alpha y(t)}{K_1}\right), \qquad y'(t) = r_2 y(t)\left(1 - \frac{y(t) + \beta x(t)}{K_2}\right),$$

siendo α el coeficiente de competición de las células tumorales sobre las células inmunes y β la equivalente de las inmunes sobre las tumorales. Reescribimos la

expresión anterior,

$$\frac{dx}{dt} = r_1 x(t) - \frac{r_1}{K_1} x^2(t) - \frac{r_1 \alpha}{K_1} x(t) y(t)\,,$$

$$\frac{dy}{dt} = r_2 y(t) - \frac{r_2}{K_2} y^2(t) - \frac{r_2 \beta}{K_2} y(t) x(t)\,.$$

En consecuencia, el **modelo en competencia** entre las células viene dado por el problema de valores iniciales,

$$\begin{cases} x'(t) = a_1 x(t) - b_1 x^2(t) - c_1 x(t) y(t)\,, & x(0) = x_0 \\ \\ y'(t) = a_2 y(t) - b_2 y^2(t) - c_2 y(t) x(t)\,, & y(0) = y_0\,, \end{cases} \tag{2.5}$$

con $a_i > 0, b_i > 0, c_i > 0,\ i = 1, 2.$

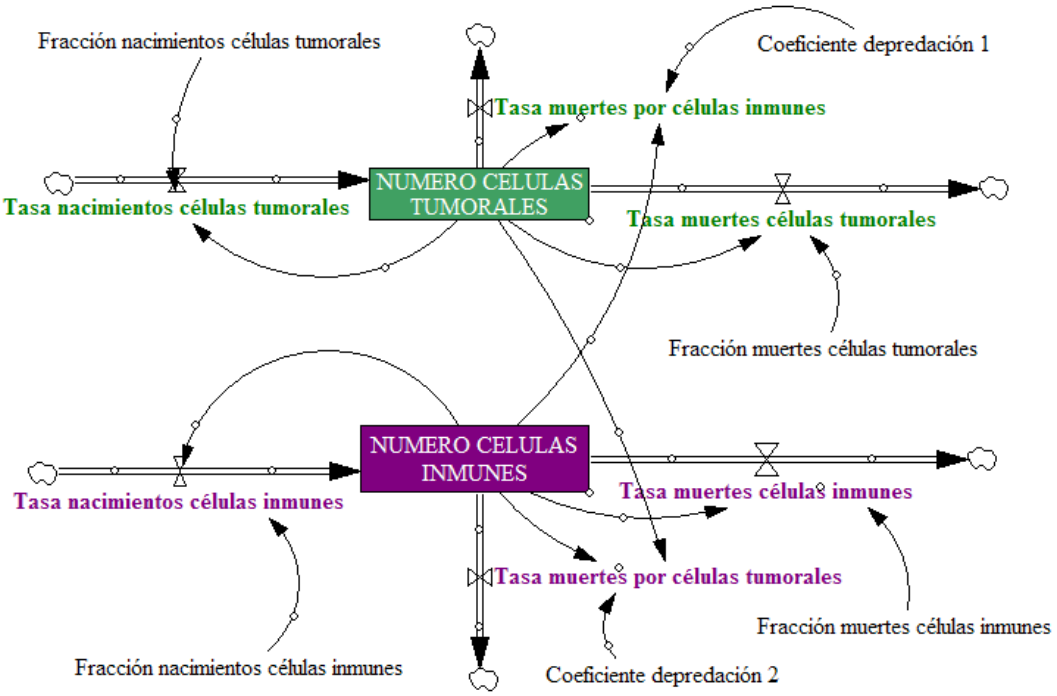


Figura 2.11. Diagrama causal del modelo en competencia

Los puntos de equilibrio del sistema son las soluciones constantes, por tanto para encontrarlos tenemos que resolver el sistema $x'(t) = 0\,, y'(t) = 0$, siendo

$$P_1 = (0, 0)\,, \quad P_2(0, a_2/b_2), \quad P_3 = (a_1/b_1, 0)\,,$$

y $P_4 = (x^*, y^*)$ solución del sistema homogéneo de ecuaciones lineales,

$$\begin{cases} a_1 - b_1 x - c_1 y = 0 \\ a_2 - b_2 y - c_2 x = 0 \end{cases}$$

Si nos fijamos en los puntos de equilibrio no triviales, observamos que, a largo plazo, una población de células eliminará a la otra o bien ambas poblaciones coexistirán. El comportamiento estará determinado por los valores de los parámetros del modelo que influyen en las posiciones relativas de las rectas $a_1 - b_1 x - c_1 y = 0\,, a_2 - b_2 y - c_2 x = 0$. Cada una de las cuatro opciones posibles hacen que el comportamiento a largo plazo del modelo sea diferente.

Observemos como el diagrama causal del modelo (Figura 2.11) es muy parecido al correspondiente al modelo presa-depredador (Figura 2.7), con la diferencia fundamental de que en cada uno de los niveles aparecen tres flujos en lugar de dos, asociados a cada uno de los tres términos de las ecuaciones diferenciales de (2.5).

La primera de las simulaciones se ha realizado con los parámetros $a_1 = 1$, $b_1 = 1/4$, $c_1 = 1/8$, $a_2 = 1$, $b_2 = 1/3$, $c_2 = 1/3$ y los valores iniciales $x(0) = 1$, $y(0) = 2$, siendo las ecuaciones,

---

```
NUMERO DE CELULAS TUMORALES = INTEG(Tasa nacimientos celulas
        tumorales − Tasa muertes celulas tumorales, 2)
Tasa nacimientos celulas tumorales = Fraccion nacimientos celulas
        tumorales ∗ NUMERO DE CELULAS TUMORALES
Tasa muertes por celulas inmunes = Coeficiente depredacion1 ∗ NUMERO
        DE CELULAS TUMORALES ∗ NUMERO DE CELULAS INMUNES
Tasa muertes celulas tumorales = Fraccion muertes celulas
        tumorales ∗ NUMERO DE CELULAS TUMORALES^2


Fraccion nacimientos celulas tumorales = 1
Fraccion muertes celulas tumorales = 1/3
Coeficiente depredacion1 = 1/3
NUMERO DE CELULAS INMUNES = INTEG(Tasa nacimientos celulas
        inmunes − Tasa muertes celulas inmunes, 1)
Tasa nacimientos celulas inmunes = Fraccion nacimientos celulas
        inmunes ∗ NUMERO DE CELULAS INMUNES
Tasa muertes celulas inmunes = Fraccion muertes celulas
        inmunes ∗ NUMERO DE CELULAS INMUNES^2
Fraccion nacimientos celulas inmunes = 1
Fraccion muertes celulas inmunes = 1/4
Tasa muertes por celulas tumorales = Coeficiente depredacion2 ∗ NUMERO
        DE CELULAS TUMORALES ∗ NUMERO DE CELULAS INMUNES
Coeficiente depredacion2 = 1/8
```

Es fácil comprobar que de los puntos de equilibrio son $P_1 = (0, 0)$, $P_2 = (0, 3)$, $P_3 = (4, 0)$ y $P_4 = (5, -2)$. El único de ellos que es asíntoticamente estable es el P_3. Por

tanto, a largo plazo, la población de células tumorales desaparece, y las células inmunes sobreviven a la competencia, tal y como puede comprobarse en la Figura 2.12 (izquierda).

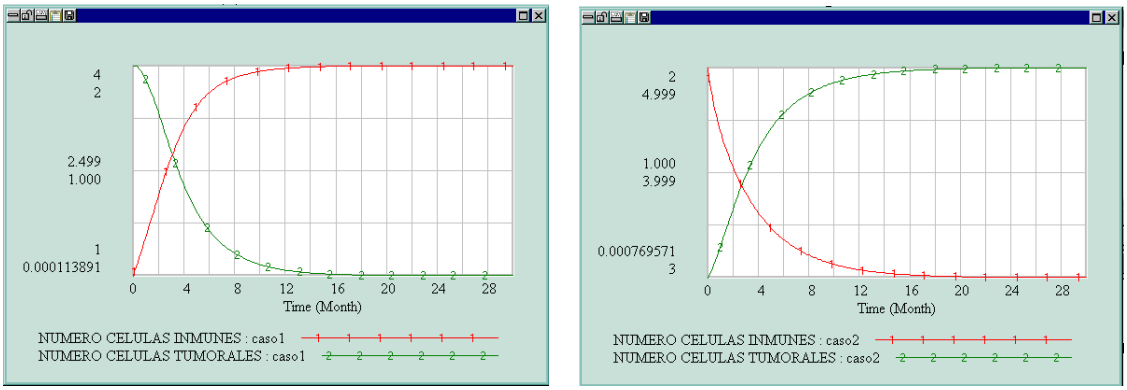


Figura 2.12. Izquierda: Caso I. Derecha: Caso II

En la segunda simulación $a_1 = 1$, $b_1 = 1/3$, $c_1 = 1/4$, $a_2 = 1$, $b_2 = 1/5$, $c_2 = 1/6$ y $x(0) = 2$, $y(0) = 3$, sucede todo lo contrario el único punto crítico asintóticamente estable es el $(3, 0)$ y corresponde a un estado en el cual las células tumorales sobreviven a la competencia pero no las células inmunes que a largo plazo desaparecen. Las curvas solución están representadas en la Figura 2.12 (derecha).

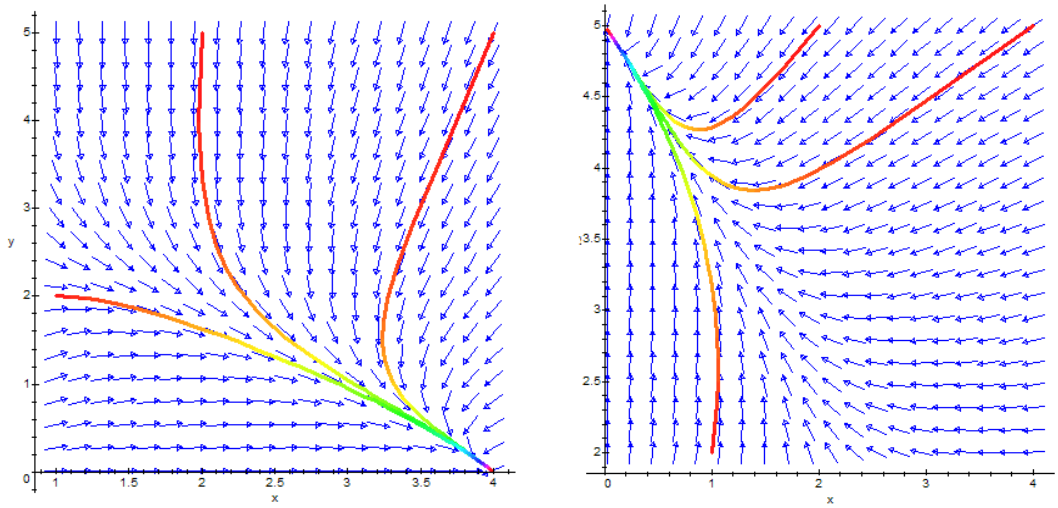


Figura 2.13. Izquierda: Caso I. Derecha: Caso II

También es posible que ambas poblaciones de células convivan, por ejemplo si $a_1 = 1$, $b_1 = 1/3$, $c_1 = 1/7$, $a_2 = 1$, $b_2 = 1/3$, $c_2 = 1/7$ y $x(0) = 1$, $y(0) = 2$, entonces el único punto crítico asintóticamente estable es el $(2{,}1, 2{,}1)$. A largo plazo, las poblaciones de células tumorales e inmunes tienden a estabilizarse en un valor aproximado de 2 células, tal y como muestra la Figura 2.14.

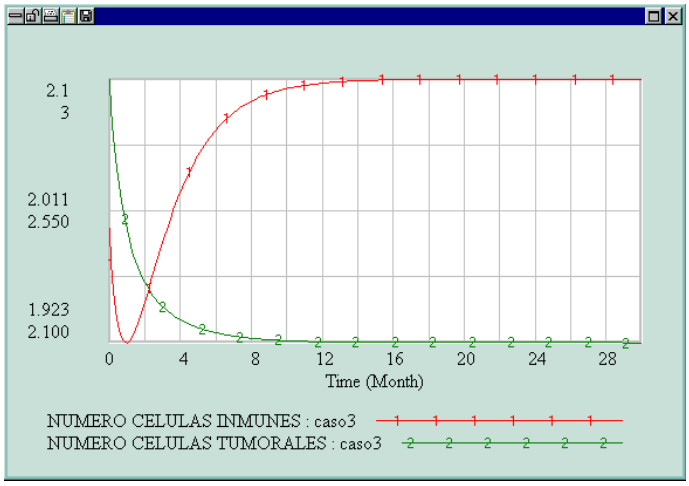


Figura 2.14. Izquierda: Caso III

El resultado de la cuarta simulación es diferente a las anteriores, ya que el comportamiento del modelo a largo plazo depende de los valores iniciales de las poblaciones. En efecto, si $a_1 = 1$, $b_1 = 1$, $c_1 = 1$, $a_2 = 1/2$, $b_2 = 1/4$, $c_2 = 3/4$, los puntos de equilibrio son,

$$P_1 = (0,0)\,, \quad P_2 = (0,2)\,, \quad P_3 = (1,0)\,, \quad P_4 = (0{,}5, 0{,}5)\,,$$

siendo el P_2 y P_3 asintóticamente estables. Si los valores iniciales están más próximos al punto P_3 que al P_2, por ejemplo $x(0) = 2$, $y(0) = 1$, entonces las células tumorales desaparecen (Figura 2.15, izquierda). O bien, si los valores iniciales son $x(0) = 1$ $y(0) = 3$; son las células tumorales quienes eliminan a las células inmunes (Figura 2.15, derecha).

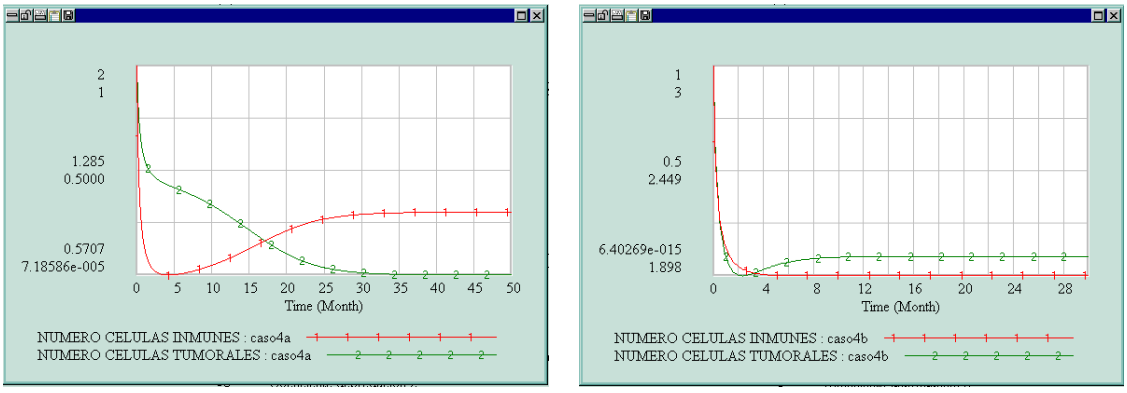


Figura 2.15. Caso IV. Izquierda: $x(0) = 2$, $y(0) = 1$. Derecha: $x(0) = 1$, $y(0) = 3$.

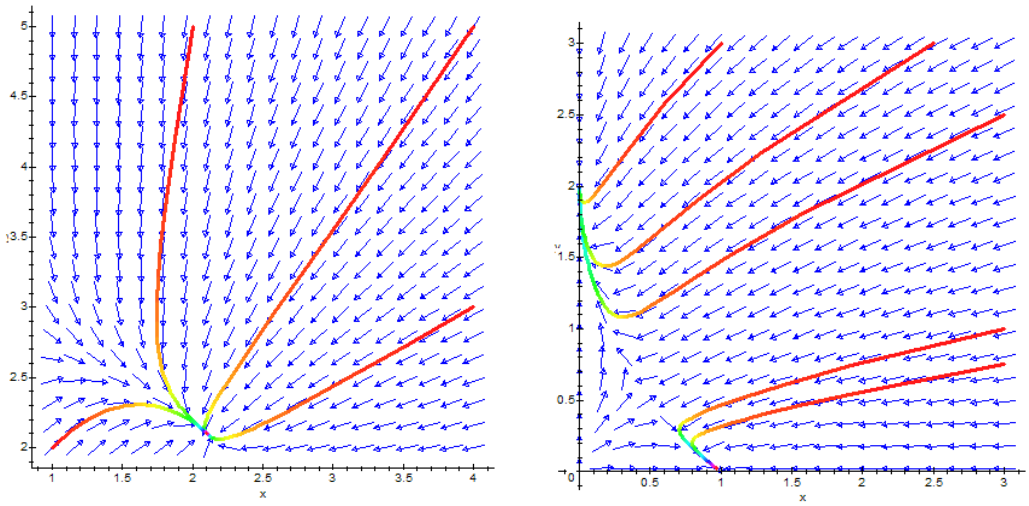


Figura 2.16. Izquierda: Caso III. Derecha: Caso IV

2.5. Modelo neuronal de Fitzhugh-Nagumo

El cerebro es un sistema complejo. Para entender esta complejidad no es posible prescindir de los modelos matemáticos en el estudio de las unidades funcionales que lo componen. Un buen ejemplo de este tipo de modelos es el estudio de la sinapsis neuronal a través del modelo de *Fitzhugh-Nagumo*[2].

Las células nerviosas o neuronas están constituidas fundamentalmente de tres partes: el cuerpo neuronal o **soma** donde se procesa toda la información, una prolongación con pocas ramificaciones llamada **axon** como hilo conductor, y por último unas zonas muy ramificadas conocidas como **dendritas**, encargadas de ponerse en contacto con otras células nerviosas.

En un principio las neuronas están inactivas hasta el momento en el que alcanzan un nivel crítico debido a las entradas a través de las dendritas y en ese momento reaccionan amplificando este potencial y dirigiéndolo hacia su último terminal.

El modelo de *Fitzhugh-Nagumo* representa a este proceso en condiciones ideales de laboratorio y además admitiendo que todas las dendritas receptoras almacenan el mismo potencial. Además, supondremos que la neurona se activa sólo debido a que existe un potencial externo suficientemente elevado, dando lugar a una variación del potencial de membrana de las neuronas. Dicha variación está determinada por el sistema no lineal de ecuaciones diferenciales,

$$\begin{cases} \dfrac{dV}{dt} = V'(t) = -V(V - V_1)(V - V_2) - W + E \\ \dfrac{dW}{dt} = W'(t) = \epsilon(V - CW) \end{cases} \tag{2.6}$$

[2]Basado en [17]

Donde V es el potencial de membrana; W es la conductancia de iones dependiendo del voltaje; E es el voltaje externo aplicado; C y ϵ son constantes. Los parámetros V_1 y V_2 representan la influencia del potencial sobre la tasa de cambio de este potencial, siendo los valores considerados $V_1 = 0{,}2$ y $V_2 = 1{,}0$

2.5.1. Solución con Mathematica®

El modelo con el que trabajaremos es un caso particular de (2.6) y viene dado por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales no lineales,

$$\begin{cases} V'(t) = -V(V-0{,}2)(V-1) - W + 0{,}23 \\ W'(t) = 0{,}02(V - 0{,}5W) \end{cases} \tag{2.7}$$

Para analizar su comportamiento para valores de t "suficientemente grandes", y puesto que no podemos encontrar la solución exacta, debemos localizar sus puntos de equilibrio y posteriormente clasificarlos.

Si utilizamos Mathematica® y resolvemos de forma aproximada el sistema,

$$\left.\begin{aligned} -V(V-0{,}2)(V-1) - W + 0{,}23 = 0 \\ 0{,}02(V - 0{,}5W) = 0 \end{aligned}\right\}$$

obtenemos un único punto de equilibrio con valores no complejos,

$$P = (0{,}110603\ ,\ 0{,}221206)$$

El primer paso para estudiar la estabilidad del punto P, es encontrar la matriz jacobina,

$$J = \begin{pmatrix} \dfrac{\partial f[V,W]}{\partial V} & \dfrac{\partial f[V,W]}{\partial W} \\ \dfrac{\partial g[V,W]}{\partial V} & \dfrac{\partial g[V,W]}{\partial W} \end{pmatrix}$$

siendo

$$f[V,W] = -V(V-0{,}2)(V-1) - W + 0{,}23,\ ,\quad g[V,W] = 0{,}02(V - 0{,}5W)\,.$$

En nuestro caso,

$$J = \begin{pmatrix} -3V^2 + \frac{12V}{5} - \frac{1}{5} & -1 \\ \frac{1}{50} & -0{,}01 \end{pmatrix}$$

que particularizada en el punto $P = (0{,}110603\ ,\ 0{,}221206)$ la matriz jacobiana vale,

$$J = \begin{pmatrix} 0{,}0287481 & -1 \\ \frac{1}{50} & -0{,}01 \end{pmatrix}$$

Si encontramos su autovalores,

$$|J - \lambda I| = 0 \quad \Rightarrow \quad \lambda_1 = 0{,}00937406 - 0{,}140088i\,, \quad \lambda_2 = 0{,}00937406 + 0{,}140088i$$

observamos que son dos números complejos conjugados con parte real positiva, y en consecuencia el punto de equilibrio será inestable.

Ahora bien, si nos fijamos atentamente en la parte real 0,00937406 notamos que es un valor muy próximo a cero, siendo la posible causa de la discrepancia las sucesivas aproximaciones realizadas. En este caso, debemos confirmar el resultado utilizando, por ejemplo, el método de *Runge-Kutta* para resolver numéricamente el sistema de ecuaciones diferenciales (2.7).

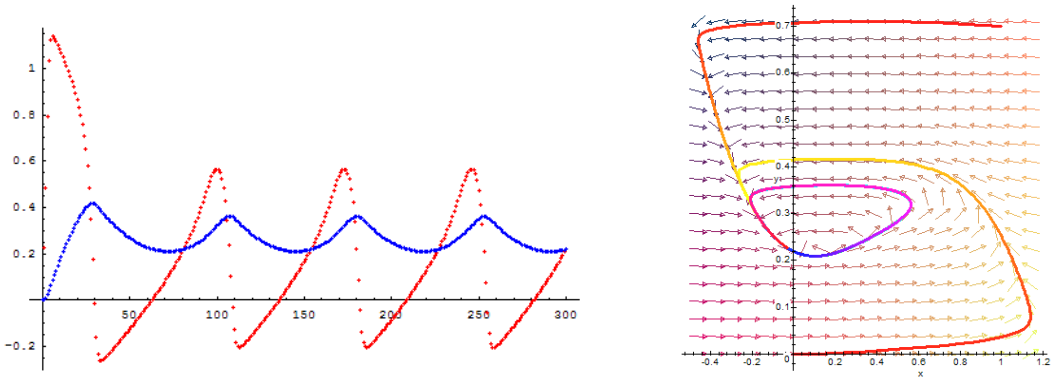


Figura 2.17 Izquierda: rojo $V(t)$, azul $W(t)$. Derecha Plano fase y órbita.

Como podemos ver en la Figura 2.17 (derecha) la órbita es una curva cerrada que gira en torno al punto de equilibrio P. De esta manera, el resultado no confirma nuestra hipótesis y finalmente podemos concluir que ambas soluciones $V(t)$ y $W(t)$ son periódicas.

2.5.2. Solución con Vensim®

La Figura 2.18 muestra el diagrama causal elaborado con el programa Vensim® del problema de valores iniciales (2.7), con $V(0) = 0$ y $W(0) = 0$, siendo las ecuaciones que definen al modelo las siguientes:

V = INTEG(Potencial aplicado − Cantidad de voltios transmitidos − W, 0)
W = INTEG(entrada − salida, 0)
Potencial aplicado = 0,23
ValorEpsilon = 0,02;
Cantidad de voltios transmitidos = V ∗ (V − V1) ∗ (V − V2)
V1 = 0,2 ; V2 = 1 ; C = 0,5
entrada = Valor Epsilon ∗ V; salida = Valor Epsilon ∗ C ∗ W

Si tomamos como valores iniciales $V(0) = 0$, $W(0) = 0$, y como valor de $E = 0$, entonces al simular el modelo utilizando el método de Euler con un paso $h = 0{,}1$ no obtenemos respuesta de la célula, ya que el potencial es nulo.

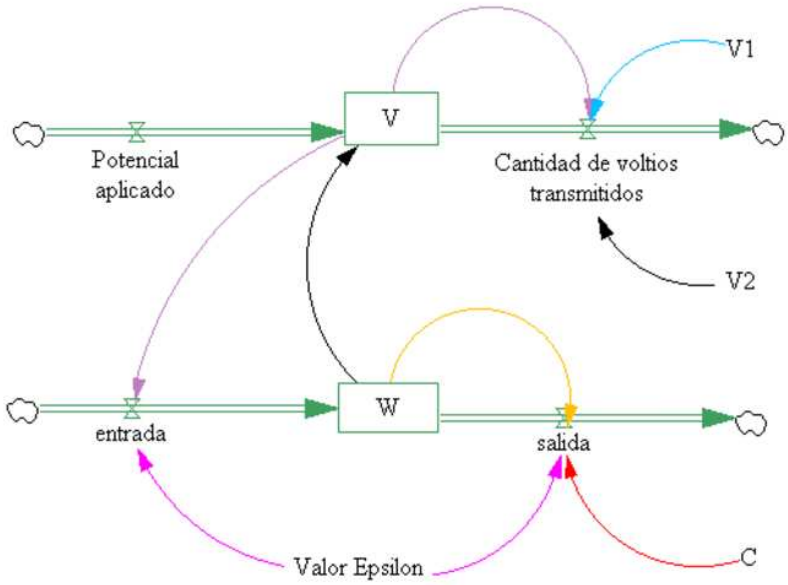


Figura 2.18 Diagrama causal del modelo (2.7).

Para valores de corriente eléctrica $E = 0{,}23$, se producen ciclos (que ya observamos en la Figura 2.17) que están representados en la Figura 2.19. La Figura 2.20 corresponde al caso en el que todos los valores se mantienen iguales excepto $E = 0$ y el valor inicial del potencial = 0.4.

Ahora, la célula responde cuando el potencial inicial de la membrana es positivo. El potencial de la membrana tiende asintóticamente hacia cero desde el valor inicial, después de subir y atravesar el valor nulo.

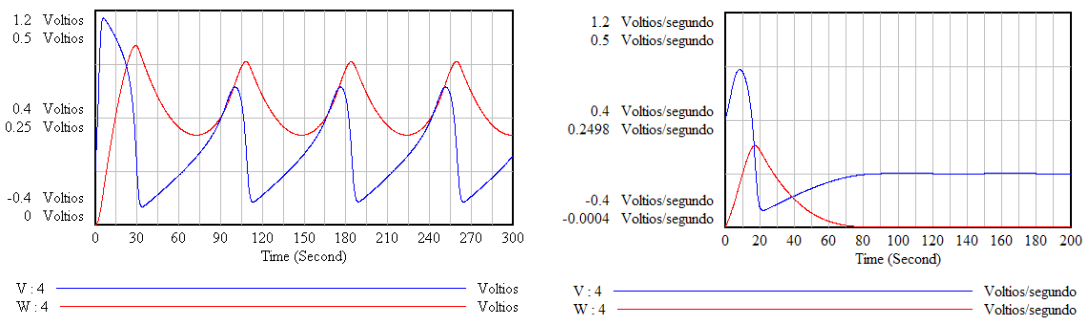


Figura 2.19. Izquierda: $E = 0{,}3$ y $V(0) = 0$. Derecha: $E = 0$ y $V(0) = 0{,}4$.

2.6. Dosificación de medicamentos

Todas las pastillas que se usan para aliviar los síntomas de un resfriado contienen una substancia descongestionante y otra antihistamínica, cuya misión es detener el flujo nasal y los esturnudos. Una vez ingerida la pastilla, ésta se disuelve en el tracto gastrointestinal y se difunden por todo el cuerpo a través de la sangre, para finalmente ser eliminadas las substancias por los riñones y el hígado.

La cuestión básica es determinar el flujo de un medicamento a través del cuerpo, y para ello se suele hacer uso de los modelos matemáticos, considerando a las diferentes partes del cuerpo como compartimientos y siguiendo la pista del medicamento conforme entra y sale de cada uno de ellos. Generalmente el medicamento entra y sale a una tasa proporcional a la cantidad presente en el primero de los compartimientos, dependiendo la constante de proporcionalidad del tipo de medicamento, la edad y la salud del individuo.

En la página 82 de [4] se propone el siguiente modelo. Supongamos que hay A unidades de antihistamina en el tracto intestinal en el instante inicial $t = 0$ y que $x(t)$ sea su cantidad para un tiempo posterior t medido en horas. Como el medicamento pasa a la sangre a una tasa proporcional a la cantidad que hay presente en cada momento, entonces

$$x'(t) = \frac{dx(t)}{dt} = -k_1\, x(t)\,, \quad k_1 > 0\,, \qquad x(0) = A$$

Supongamos que el siguiente compartimiento está formado por los tejidos donde actúa la sustancia. La concentración de antihistamina en este segundo compartimiento $y(t)$ es inicialmente nula, $y(0) = 0$, y va disminuyendo a medida que los riñones y el hígado eliminan las sustancias extrañas de la sangre.

$$y'(t) = \frac{dy(t)}{dt} = k_1\, x(t) \;-\; k_2\, y(t)\,, \quad k_2 > 0\,, \qquad y(0) = 0\,.$$

Uniendo las dos ecuaciones obtenemos el problema de valores iniciales que modela el flujo de una dosis A de unidades de medicamento a través de los compartimientos del tracto gastrointestinal y sanguíneo.

$$\begin{cases} x'(t) = -k_1 x(t)\,, & x(0) = A \\ y'(t) = \quad k_1 x(t) - k_2 y(t)\,, & y(0) = 0 \end{cases} \tag{2.8}$$

Este sistema de ecuaciones diferenciales lineales es relativamente fácil de resolver siendo las concentraciones de antihistamina en el tracto gastrointestinal y en la sangre:

$$x(t) = A\, e^{-k_1\, t}\,, \qquad y(t) = \frac{Ak_1}{k_2 - k_1}\left(e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t}\right)$$

2.6.1. Sensibilidad al coeficiente de eliminación

Un aspecto importante a la hora de diseñar un modelo es el de la **sensibilidad**. Un cambio en las condiciones iniciales o una modificación en los valores de los parámetros puede tener un efecto acumulativo que al pasar el tiempo terminará con valores en las concentraciones del medicamento no adecuados.

Supongamos que una compañía farmacéutica estima que los valores de las constantes de tasa de cambio de la antihistamina en las pastillas del resfriado son $k_1 = 0{,}6931\,\text{hora}^{-1}$ y $k_2 = 0{,}0231\,\text{hora}^{-1}$. Simularemos el modelo (2.8) para estos coeficientes y con los valores iniciales $x(0) = 1$, $y(0) = 0$.

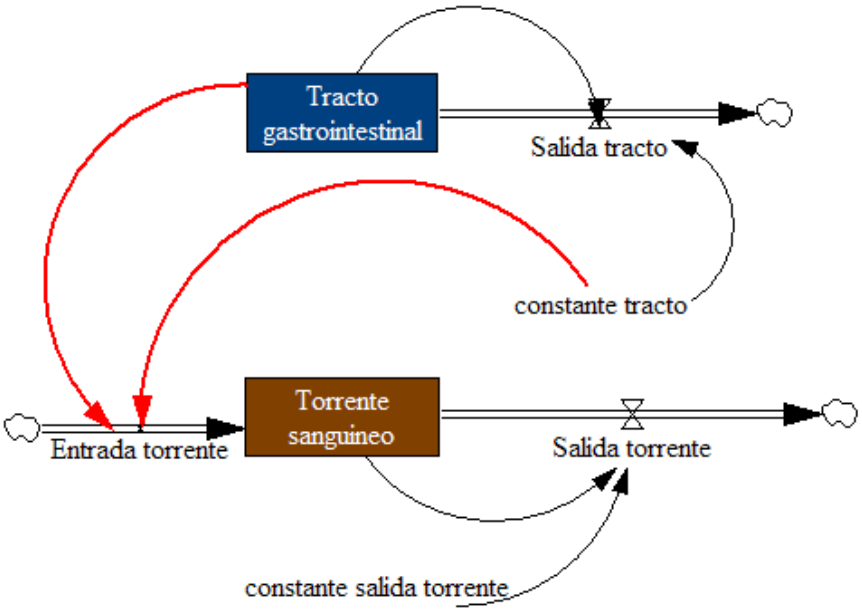


Figura 2.20 Diagrama causal de (2.8)

En la Figura 2.21 (izquierda) se ha representado la concentración de antihistamina en el tracto gastrointestinal y en el torrente sanguíneo.

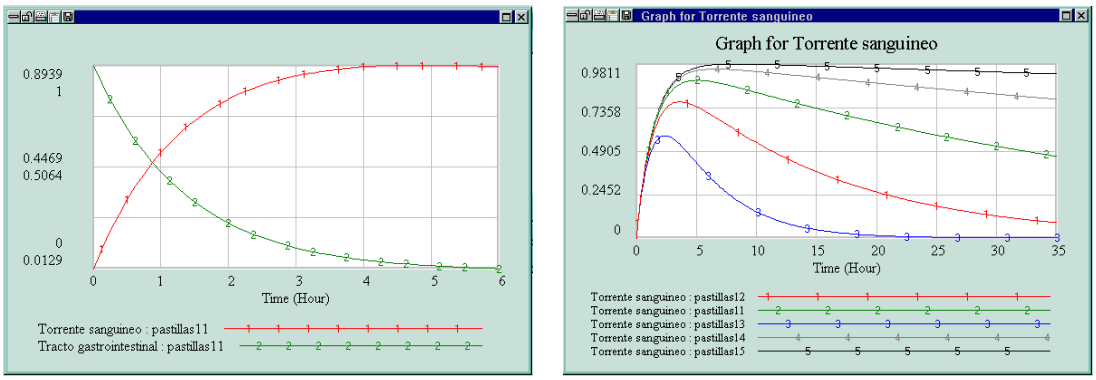


Figura 2.21 Resultados simulación

En el dibujo puede verse como al ser el coeficiente k_2 mucho más pequeño que el k_1, la substancia permanece en una alta concentración por mucho más tiempo en la sangre que en el tracto gastrointestinal.

El coeficiente k_2 de eliminación del medicamento de la sangre a menudo es mucho menor para una persona vieja y enferma que para alguien joven y saludable. Esto significa que para algunas personas las concentraciones de medicamento en la sangre podrían volverse y permanecer excesivamente altas, incluso con una dosis normal. En la Figura 9.21 (derecha) se muestran los resultados en 35 horas para un valor fijo de $k_1 = 0{,}6931$ y,

$$k_2 = 0{,}231\,, k_2 = 0{,}0731\,, k_2 = 0{,}0231\,, k_2 = 0{,}00731\,, k_2 = 0{,}00231\,.$$

Estas variaciones en las concentraciones son una medida de la **sensibilidad** de las concentraciones de medicamento a cambios en el cambios de k_2.

2.6.2. Dosis repetidas

Todos sabemos que generalmente no basta con una sola dosis, sino que seguimos tomando pastillas hasta que desaparecen los síntomas del resfriado. Lo normal es que la pastilla se disuelva rápida y que sus componentes pasen al tracto gastrointestinal a una tasa constante durante más de media hora. Luego repetimos la dosis cada seis u ocho horas para que de esta manera la concentración de medicamento permanezca constante en la sangre.

Supongamos que en el modelo (2.8) llegan al tracto gastrointestinal 12 unidades de antihistamina a una tasa constante durante media hora, a continuación se repite la dosis cada 6 horas. El problema de valores iniciales que modela a esta situación será,

$$\begin{cases} x'(t) = I(t) - 0{,}6931x(t)\,, & x(0) = 0 \\ y'(t) = 0{,}6931x(t) - 0{,}0231y(t)\,, & y(0) = 0 \end{cases} \tag{2.9}$$

siendo $I(t)$ una función de onda de amplitud 12, periodo 6, activa durante (la primera media hora) el $0{,}5/6 = 1/12$ del periodo e inactiva en el resto.

La primera fase de la simulación consiste en la construcción del diagrama causal del modelo, que puede verse en la Figura 2.22.

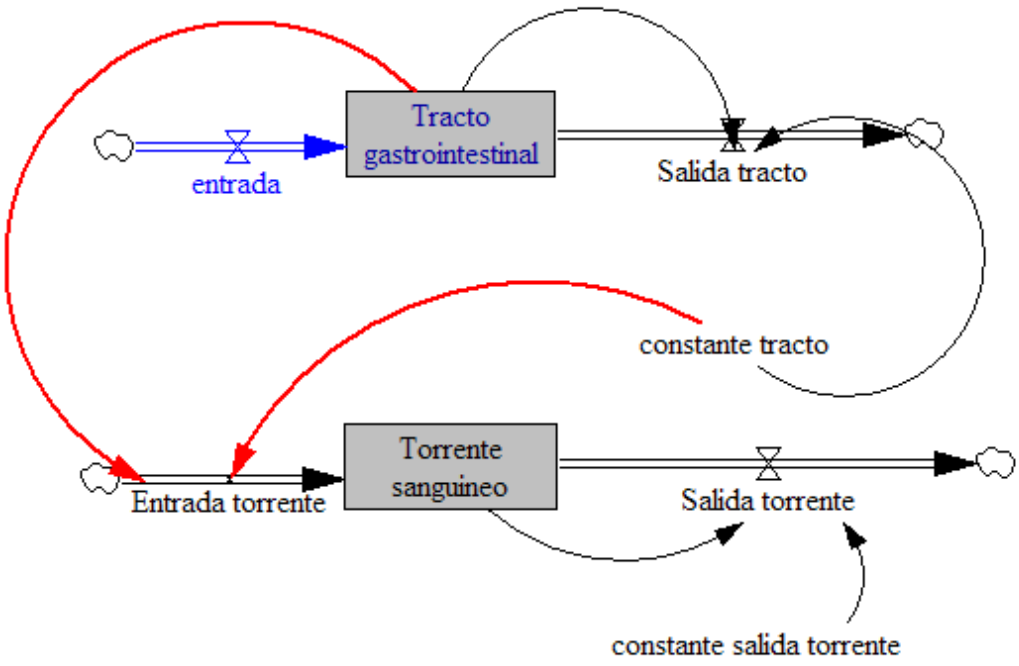


Figura 2.22

$$\texttt{V} = \texttt{INTEG}(\texttt{Tracto gastrointestinal} = \texttt{entrada} - \texttt{Salida tracto}, 0)$$
$$\texttt{V} = \texttt{INTEG}(\texttt{Torrente sanguineo} = \texttt{Entrada torrente} - \texttt{Salida torrente}, 0)$$
$$\texttt{Salida tracto} = \texttt{constante tracto} * \texttt{Tracto gastrointestinal}$$
$$\texttt{constante tracto} = 0{,}6931$$
$$\texttt{Salida torrente} = \texttt{constante salida torrente} * \texttt{Torrente sanguineo}$$
$$\texttt{constante salida torrente} = 0{,}0231$$
$$\texttt{entrada} = 12 * \texttt{PULSE}(6, 0{,}5) + 12 * \texttt{PULSE}(12{,}5, 0{,}5) + 12 * \texttt{PULSE}(19, 0{,}5) + 12 * \texttt{PULSE}(125{,}5, 05) + 12 * \texttt{PULSE}(32, 0{,}5)$$

El la Figura 2.23 puede verse como la cantidad de antihistamia en el tracto gastroinstestinal aumenta rápidamente a medida que se disuelve la pastilla pero luego disminuye hasta cero antes de la siguiente dosis. En cambio en el torrente sanguíneo no ocurre lo mismo, ya que al ser muy pequeño el coeficiente de eliminación k_2 esto hace que la concentración de antiihistamina sea muy alta.

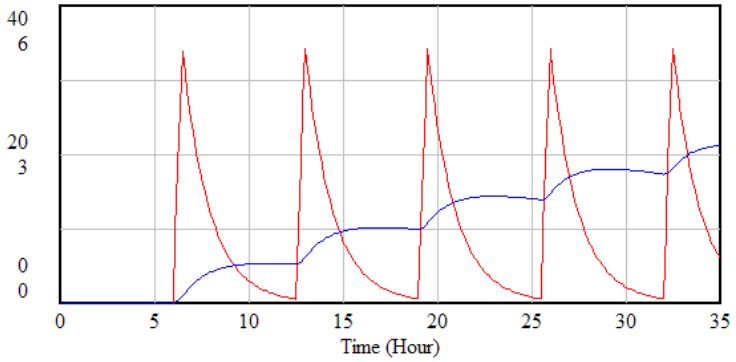


Figura 2.23

2.7. Ingeniería tisular de cartílago

El cartílago es un tejido denso y altamente hidratado que se encuentra en la parte final de los huesos largos. Este tejido se encarga de disminuir la fricción en la articulación durante el movimiento. Además ayuda a la distribución del peso entre huesos y soporta algunos de las tensiones asociadas al movimiento de la articulación. El material que pasa a formar parte del cartílago emerge desde una matriz extracelular (ECM) que es rica en agregados de colágeno tipo II y glicosaminoglicanos (GAG). Comprendiendo la regulación de la deposición y remodelación de la matriz extracelular en condiciones estacionarias y durante la creación de cartílago podemos desarrollar un modelo, [10], sobre el crecimiento de cartílago. En el desarrollo de este modelo matemático experimental podemos incluir los siguientes niveles: variación de glicosaminoglicanos, variación de colágeno o crecimiento del armazón sobre el que se desarrolla el cartílago (scaffold).

Las ecuaciones que definen el modelo es el sistema de ecuaciones diferenciales lineales,

$$\begin{cases} \dfrac{dx(t)}{dt} = x'(t) = k_1 g_{ss} - k_1 x(t) \\ \dfrac{dy(t)}{dt} = y'(t) = k_2 c_{ss} - k_2 y(t) \\ \dfrac{dz(t)}{dt} = z'(t) = -k_3 z(t) \end{cases}$$

donde

- $x(t)$ = cantidad de glicosaminoglicano en el tiempo t
- $y(t)$ = cantidad de colágeno en el tiempo t
- $z(t)$ = cantidad de scaffold en el tiempo t

- $k_i\,, i = 1, 2, 3$ son las constantes de síntesis de glicosaminoglicano, colágeno y de degradación del scaffold respectivamente. Sus valores son $k_1 = 0{,}053\,, k_2 = 0{,}529$ y $k_3 = 0{,}035$
- g_{ss} = constante estable de glicosaminoglicano. Su valor es $k_1 = 1{,}098$
- c_{ss} = constante estable de colágeno. Su valor es $k_1 = 1{,}17$

El sistema a estudiar viene dado por,

$$\begin{cases} x'(t) = 0{,}053 * 1{,}098 - 0{,}053x(t) \\ y'(t) = 0{,}529 * 1{,}17 - 0{,}529y(t) \\ z'(t) = -0{,}035z(t) \end{cases} \tag{2.10}$$

Una vez modelizada la situación, deseamos saber si partimos de una situación inicial de 18 miligramos de scaffold, ¿qué situación predice el modelo a largo plazo?.

Podemos abordar el problema de una manera directa ya que el sistema es fácilmente resoluble puesto que cada una de las ecuaciones diferenciales es del tipo de variables separadas,

$$x(t) = 1{,}098(1 - e^{-0{,}053t})\,, \quad y(t) = 1{,}17(1 - e^{-0{,}529t})\,, \quad z(t) = 18e^{-0{,}035t}\,,$$

y a "largo plazo",

$$(x(t),\, y(t),\, z(t)) \longrightarrow (1{,}098\,,\, 1{,}17\,,\, 0) \qquad \text{cuando} \quad t \to \infty\,,$$

la cantidad de scaffold desaparece y las cantidades de glicosaminoglicano y colágeno se estabilizan en 1,098 miligramos y 1,17 miligramos respectivamente, tal y como puede apreciarse en la Figura 2.25 (izquierda) correspondiente a la simulación del diagrama causal de la Figura 2.24.

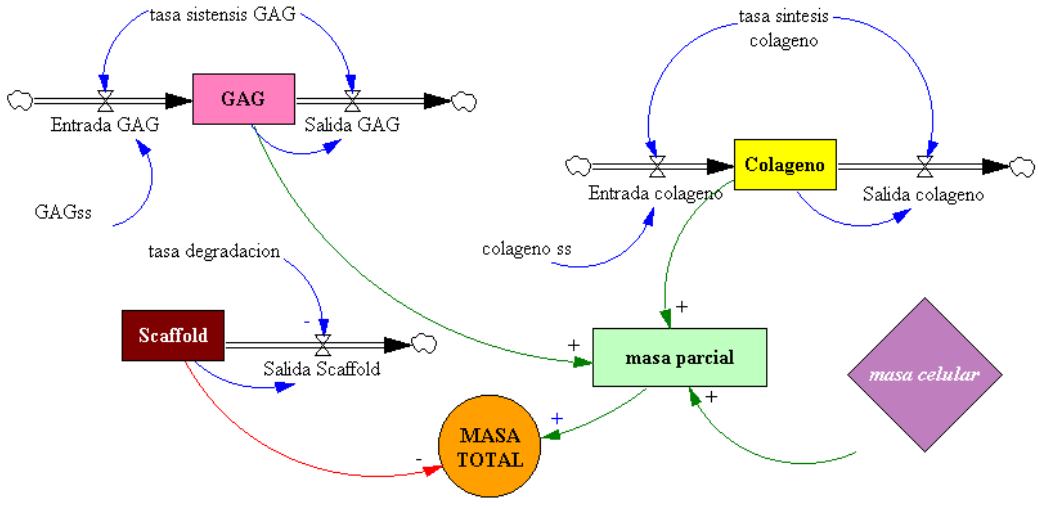


Figura 2.24. Diagrama causal de (2.10).

$$
\begin{aligned}
&\texttt{Colageno} = \texttt{INTEG}(\texttt{Entrada colageno} - \texttt{Salida colageno}, 0)\\
&\texttt{Entrada colageno} = \texttt{colageno ss} * \texttt{tasa sintesis colageno}\\
&\texttt{Salida colageno} = \texttt{Colageno} * \texttt{tasa sintesis colageno}\\
&\texttt{tasa sintesis colageno} = 0{,}0529\\
&\texttt{Scaffold} = \texttt{INTEG}(-\texttt{Salida scaffold}, 18)\\
&\texttt{Salida scaffold} = \texttt{tasa degradacion} * \texttt{Scaffold}\\
&\texttt{GAG} = \texttt{INTEG}(\texttt{Entrada GAG} - \texttt{Salida GAG}, 0)\\
&\texttt{Entrada GAG} = \texttt{GAGss} * \texttt{tasa sintesis GAG}\\
&\texttt{Salida GAG} = \texttt{GAG} * \texttt{tasa sintesis GAG}\\
&\texttt{GAGss} = 1{,}098; \qquad \texttt{colageno ss} = 1{,}17; \qquad \texttt{masa celular} = 0{,}21\\
&\texttt{tasa degradacion} = 0{,}035\\
&\texttt{tasa sintesis GAG} = 0{,}0053\\
&\texttt{masa parcial} = \texttt{Colageno} + \texttt{GAG} + \texttt{masa celular}\\
&\texttt{MASA TOTAL} = \texttt{masa parcial} + \texttt{Scaffold}
\end{aligned}
$$

Si suponemos que la `masa parcial` es de 0.21 miligramos, en este caso es evidente que la `masa total` a "largo plazo"tenderá a 2,478 miligramos (Figura 2.25 derecha).

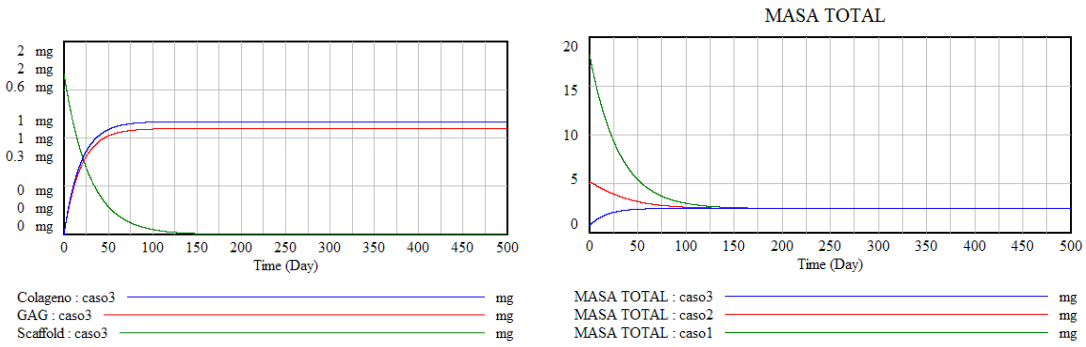


Figura 2.25. Resultado simulación de (2.10).

2.8. Dinámica de la infección por virus

El modelo básico de la dinámica de infección[3] está definido por tres variables:

- $x(t)$ = Población de células no infectadas
- $y(t)$ = Población de células infectadas
- $z(t)$ = Partículas virales libres.

Los virus infectan a las células según una constante de proporcionalidad que se puede definir como el producto de la abundancia de las poblaciones de células no infectadas, células infectadas y partículas virales. Además,

[3]Basado en [25]

- Las células no infectadas se incorporan al sistema de una manera constante (λ) en cada unidad de tiempo
- El parámetro β describe la eficacia del proceso de infección, incluyendo la probabilidad de que las partículas víricas encuentren a las células no infectadas, de que el virus entre en la célula y la probabilidad de éxito de la infección
- k es la constante de proporcionalidad de la abundancia de células infectadas
- a y d son las constantes de proporcionalidad de las tasas de muerte de las células infectadas y de las no infectadas, respectivamente
- u es la constante de proporcionalidad que indica la tasa con que los virus abandonan el sistema.

El modelo que simularemos viene dado por el sistema de ecuaciones diferenciales no lineales,

$$\begin{cases} \dfrac{dx(t)}{dt} = x'(t) = \lambda - dx(t) - \beta x(t)z(t) \\ \dfrac{dy(t)}{dt} = y'(t) = \beta x(t)z(t) - ay(t) \\ \dfrac{dz(t)}{dt} = z'(t) = ky(t) - uz(t) \end{cases}$$

siendo

$$\lambda = 10^6\,, \quad d = 0{,}1\,, \quad \beta = 2 * 10^{-7}\,, \quad a = 0{,}5\,, \quad k = 100\,, \quad u = 5\,.$$

Es decir,

$$\begin{cases} x'(t) = f(x,y,z) = 10^6 - 0{,}1x(t) - 2 * 10^{-7}x(t)z(t) \\ y'(t) = g(x,y,z) = 2 * 10^{-7}x(t)z(t) - 0{,}5y(t) \\ z'(t) = h(x,y,z) = 100y(t) - 5z(t) \end{cases} \tag{2.11}$$

El sistema tiene dos puntos de equilibrio,

$$P_1 = \left(10^7\,,\, 0\,,\, 0\right)\,, \qquad P_2 = \left(125000\,,\, 1{,}975 * 10^6\,,\, 3{,}95 * 10^7\right)\,,$$

que para poderlos clasificar será necesario encontrar los valores propios de la matriz jacobiana,

$$\begin{pmatrix} \frac{\partial f(x,y,z)}{\partial x} & \frac{\partial f(x,y,z)}{\partial y} & \frac{\partial f(x,y,z)}{\partial z} \\ \frac{\partial g(x,y,z)}{\partial x} & \frac{\partial g(x,y,z)}{\partial y} & \frac{\partial g(x,y,z)}{\partial z} \\ \frac{\partial h(x,y,z)}{\partial x} & \frac{\partial h(x,y,z)}{\partial y} & \frac{\partial h(x,y,z)}{\partial z} \end{pmatrix}$$

particularizada en cada uno de sus puntos.

- El primero de ellos P_1 es inestable puesto que uno de sus autovalores

$$\lambda_1 = -17{,}07\,, \quad \lambda_2 = 11{,}57\,, \quad \lambda_3 = -0{,}1\,,$$

es positivo.

- El segundo punto P_2 es asintóticamente estable ya que todos sus autovalores

$$\lambda_1 = -8{,}70723\,, \quad \lambda_2 = -4{,}26037\,, \quad \lambda_3 = -0{,}532402\,,$$

son negativos.

En consecuencia, independientemente de los valores iniciales $(x(0), y(0), z(0))$, el sistema "a largo plazo"tenderá a estabilizarse.

$$(x(t), y(t), z(t)) \longrightarrow \left(125000\,,\ 1{,}975 * 10^6\,,\ 3{,}95 * 10^7\right) \qquad \text{cuando} \qquad t \to \infty\,.$$

En la Figura 2.26 puede verse el diagrama causal o de Forrester

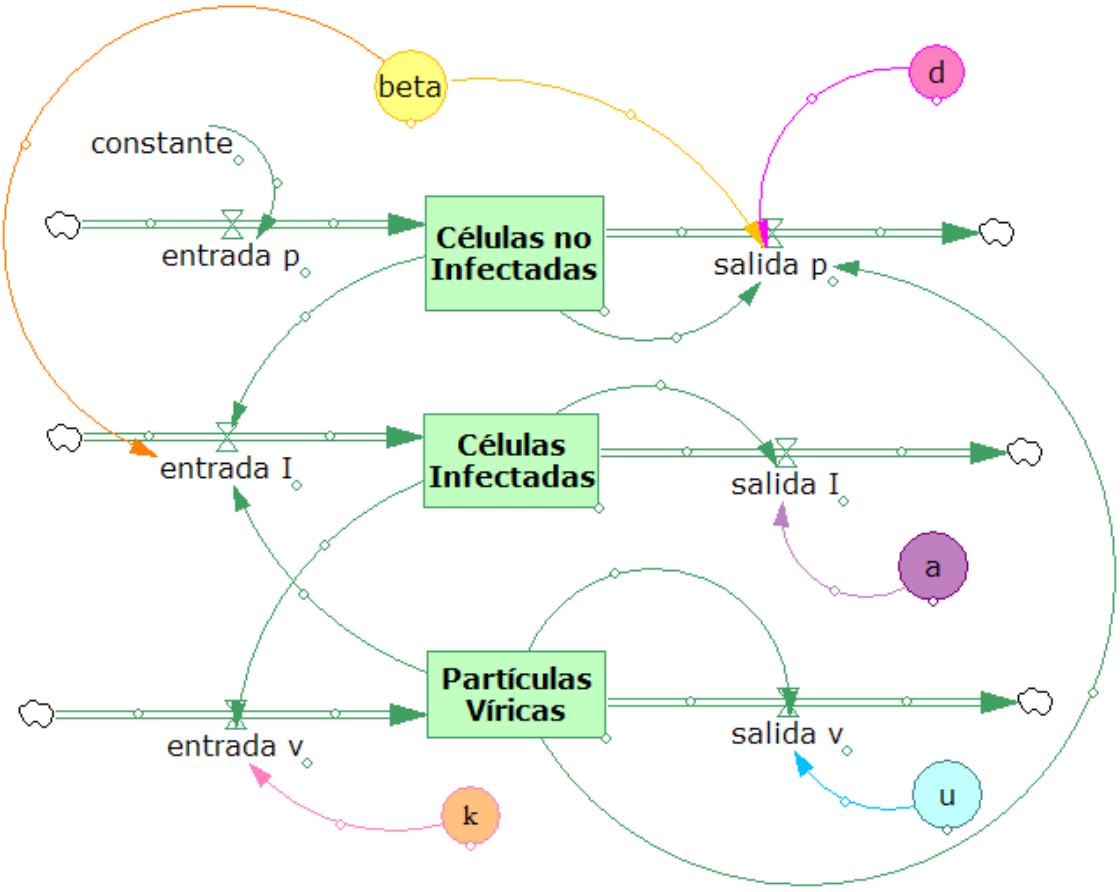


Figura 2.26. Diagrama causal de (2.11).

siendo las ecuaciones,

Celulas no infectadas = INTEG(entrada p − Salida p, 10)
entrada p = constante; constante = 10^6
salida p = d ∗ celulas no infectadas + beta ∗ Particulas viricas ∗ Celulas no infectadas
Celulas infectadas = INTEG(entrada I − Salida I, 25)
entrada I = beta ∗ Partiulas viricas ∗ Celulas no infectadas
salida I = a ∗ Celulas infectadas
Particulas viricas = INTEG(entrada v − Salida v, 200)
entrada v = k ∗ Celulas infectadas
salida v = u ∗ Particulas viricas
beta = $2 * 10^{-7}$; d = 0,1; a = 0,5; k = 100; u = 5

En la Figura 2.27 aparecen en un mismo gráfico las curvas solución para cada uno de los niveles.

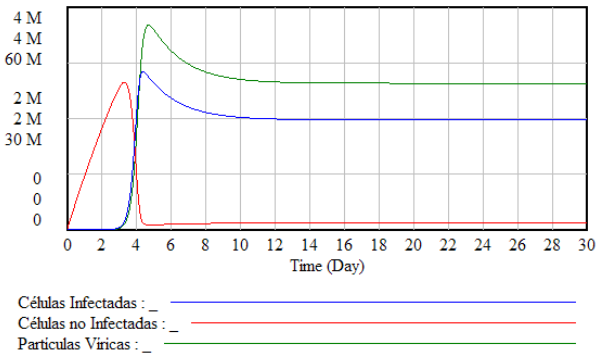


Figura 2.27. Resultado simulación.

El resultado de la simulación concuerda con el obtenido haciendo el estudio de la estabilidad de los puntos de equilibrio del sistema dinámico (2.11).

2.9. Transferencia del plomo entre sangre, tejido y huesos

Es frecuente detectar acumulaciones de plomo en tejidos concretos del cuerpo, principalmente en la sangre y los huesos, así como en otros tejidos, en general. Si consideramos tres compartimientos (sangre, huesos y otros tejidos) la transferencia del plomo entre ellos está definida por un sistema de ecuaciones diferenciales de primer orden, y el sistema que intenta modelizar[4] esta situación está definido por tres variables:

[4]Basado en [3]

- $x(t)$ = Cantidad de plomo en la sangre
- $y(t)$ = Cantidad de plomo en los tejidos
- $z(t)$ = Cantidad de plomo en los huesos.

Las ecuaciones diferenciales que explican el modelo son:

$$\begin{cases} \dfrac{dx(t)}{dt} = x'(t) = f(x,y,z) = D - (a+e+z_1)x(t) + by(t) + cz(t) \\ \dfrac{dy(t)}{dt} = y'(t) = g(x,y,z) = ex(t) - (b+z_2)y(t) \\ \dfrac{dz(t)}{dt} = z'(t) = h(x,y,z) = ax(t) - cz(t) \end{cases} \tag{2.12}$$

donde D es un parámetro que representa la cantidad de plomo que ingiere el organismo; a, b, c y e son constantes que indican la proporción con la que el plomo se transfiere de un compartimiento a otro; $z1$ y $z2$ son también parámetros que indican la proporción con la que el cuerpo elimina el plomo a través de la orina.

Nuestro objetivo en esta sección será encontrar la concentración de plomo en cada uno de los compartimientos mencionados para los siguientes valores de los parámetros,

$$D = 49{,}3\,,\ a = \frac{7}{200000}\,,\ e = \frac{1088}{87500}\,,\ z_1 = \frac{38}{1800}\,,\ b = \frac{20}{1800}\,,\ c = \frac{7}{1800}\,,\ z_2 = \frac{4}{700}$$

En primer lugar realizaremos un estudio cualitativo del modelo. Para encontrar los puntos de equilibrio tendremos que resolver el sistema homogéneo,

$$\begin{cases} 0 = 49{,}3 - 0{,}0336x + 0{,}0111y + 0{,}0039z \\ 0 = 0{,}0124x - 0{,}017y \\ 0 = 0{,}000035x - 0{,}0039z \end{cases}$$

que tiene una única solución, $P = (1946\,,\ 1438{,}13\,,\ 17{,}514)$. Para estudiar la estabilidad de este punto de equilibrio, es necesario calcular los valores propios de la matriz jacobina de las funciones $f(x,y,z)$, $g(x,y,z)$, $h(x,y,z)$, particularizada en el punto P,

$$\lambda_1 = -0{,}0396399, \quad \lambda_2 = -0{,}010773\,, \quad \lambda_3 = -0{,}00388173\,.$$

Al ser todos los autovalores negativos, el punto P será asintóticamente estable. En consecuencia, independientemente de los valores iniciales, a "largo plazo"la cantidad de plomo en la sangre se estabilizará en 1946; la cantidad de plomo en los tejidos será de 1438,13; y la cantidad de plomo en los huesos tenderá a ser de 17,514.

A este mismo resultado podemos llegar si hacemos la simulación del modelo con `Vensim`®.

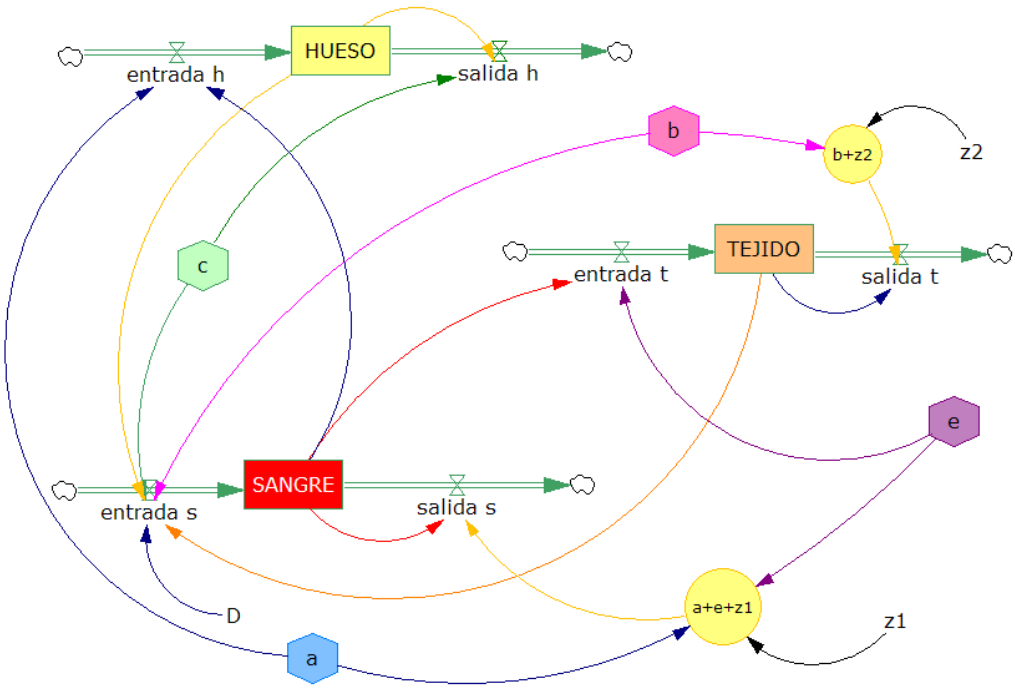


Figura 2.28. Diagrama causal del modelo (2.12).

Las ecuaciones vienen dadas por las expresiones,

$$
\begin{aligned}
&\texttt{HUESO} = \texttt{INTEG}(\texttt{entrada h} - \texttt{salida h}, 0)\\
&\texttt{entrada h} = \texttt{a} * \texttt{SANGRE}\\
&\texttt{salida h} = \texttt{c} * \texttt{HUESO}\\
&\texttt{TEJIDO} = \texttt{INTEG}(\texttt{entrada t} - \texttt{salida t}, 0)\\
&\texttt{entrada t} = \texttt{e} * \texttt{SANGRE}\\
&\texttt{salida t} = (\texttt{b} + \texttt{z2}) * \texttt{TEJIDO}\\
&\texttt{SANGRE} = \texttt{INTEG}(\texttt{entrada s} - \texttt{salida s}, 0)\\
&\texttt{entrada s} = \texttt{D} + \texttt{b} * \texttt{TEJIDO} + \texttt{c} * \texttt{HUESO}\\
&\texttt{salida s} = (\texttt{a} + \texttt{e} + \texttt{z1}) * \texttt{SANGRE}\\
&\texttt{z2} = \tfrac{4}{700}; \qquad \texttt{b} = \tfrac{20}{1800}; \qquad \texttt{c} = \tfrac{7}{1800}; \qquad \texttt{a} = \tfrac{7}{200000};\\
&\texttt{z1} = \tfrac{38}{1800}; \qquad \texttt{e} = \tfrac{1088}{87500}; \qquad \texttt{D} = 49{,}3
\end{aligned}
$$

En la Figura 2.29 puede apreciarse como la concentración de plomo en cada uno de los compartimientos se estabilizan, a "largo plazo", en los valores encontrados anteriormente.

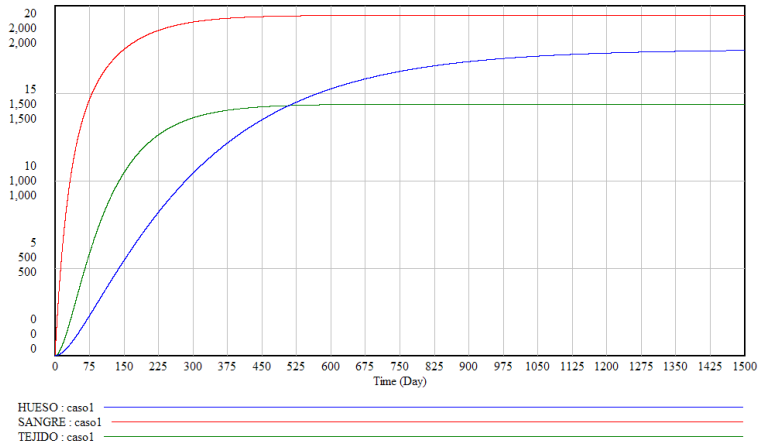


Figura 2.29. Resultado simulación.

2.10. Modelo Glucosa - Insulina

Los sistemas endocrinos pueden caracterizarse por la secreción pulsátil de hormonas en sangre. La variación temporal en las concentraciones de hormonas juega un papel muy importante en la regulación de procesos metabólicos. Uno de estos sistemas endocrinos es el balance glucosa-insulina. Si el nivel de insulina en el cuerpo de una persona no es el adecuando, entonces enferma de diabetes. El papel principal de la insulina es mediar la entrada de glucosa en las células. La glucosa es utilizada en las células para obtener energía, por lo que si existe un nivel insuficiente de insulina las células no dispondrán de la energía necesaria para llevar a cabo sus procesos metabólicos.

Nos proponemos mostrar en esta sección un modelo[5] con el objetivo de responder a preguntas del tipo: (a) ¿cuál sería el nivel de homeostasis para la concentración de insulina en sangre?; (b) ¿y para la concentración de glucosa?; (c) ¿cómo cambia el nivel de insulina en sangre cuando se produce un aumento o descenso en el nivel de glucosa?; (d)¿qué parámetro es el más importante para analizar el comportamiento del modelo?.

El planteamiento y análisis del modelo lo realizaremos a través de Dinámica de Sistemas puesto que algunas de las ecuaciones de las variables auxiliares vienen definidas por relaciones funcionales no implicitas. De esta manera, el estudio matemático sería mucho más complicado y es más interesante y directo simular el modelo una vez detectadas las variables más importantes que intervienen en el proceso y la manera en que éstas se relacionan.

Para empezar, es evidente que existen dos niveles que representan por un lado a la cantidad de glucosa en sangre en un determinado momento t, y a la cantidad de insulina en ese mismo tiempo. El nivel de glucosa en sangre se verá modificado por

[5]Basado en [19]

un flujo constante de entrada que penetra en sangre en forma de un pulso; y por un flujo de salida que viene determinado por la cantidad de glucosa que utilizan las células en cada unidad de tiempo. Al mismo tiempo el nivel de insulina cambia debido a un flujo de entrada como consecuencia de la secreción por el organismo y un flujo de salida correspondiente a la caída de la insulina.

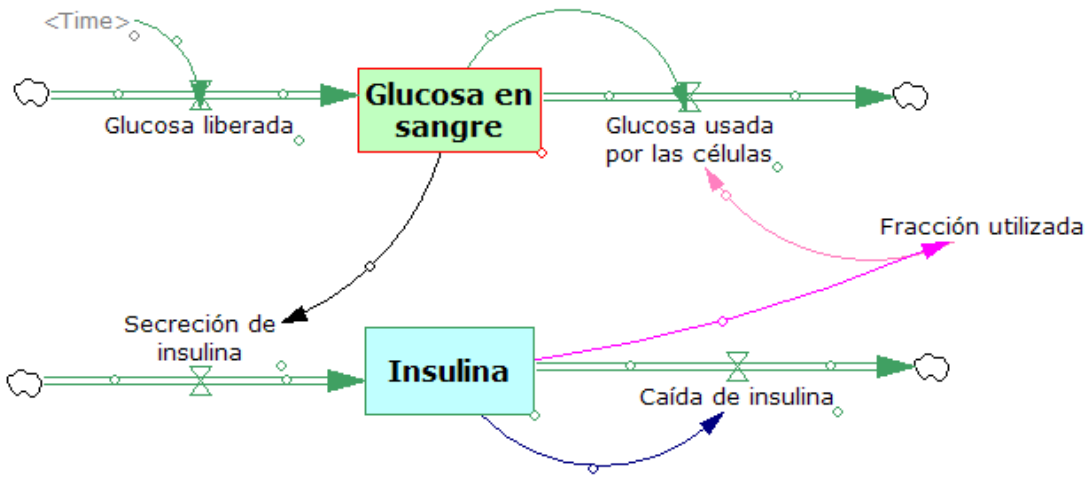


Figura 2.30. Diagrama causal del modelo.

En la Figura 2.30 se encuentra el Diagrama de Forrester del modelo donde pueden apreciarse mejor las variables que intervienen y cuáles son sus relaciones, siendo sus ecuaciones,

---

$$\texttt{Glucosa en sangre} = \texttt{INTEG}(\texttt{Glucosa liberada} - \texttt{glucosa usada por las celulas}, 6000)$$
$$\texttt{glucosa usada por las celulas} = \texttt{Glucosa en sangre} * \texttt{Fraccion utilizada}$$
$$\texttt{Insulina} = \texttt{INTEG}(\texttt{Secrecion de insulina} - \texttt{Caida de insulina}, 9000)$$
$$\texttt{Caida de insulina} = \texttt{Insulina}/18$$

El resto de las variables se definen con Look up, en concreto en la Figura 2.31 aparece el editor de ecuaciones correspondiente al flujo de entrada del nivel de `Insulina`,

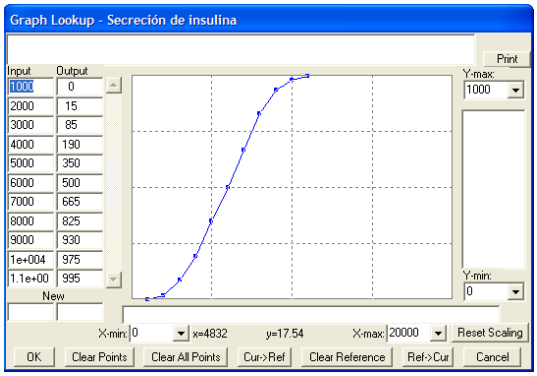


Figura 2.31. Editor de ecuaciones de `Secrecion de insulina`.

Para el resto de las variables,

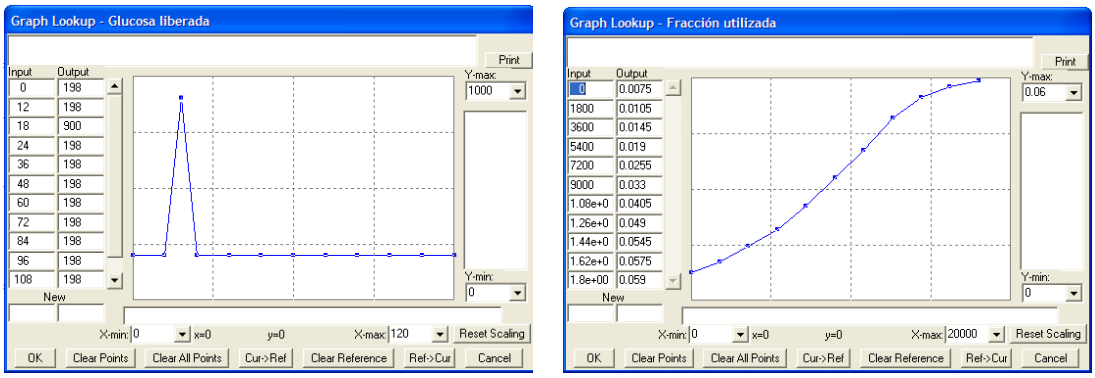


Figura 2.32. Editor de ecuaciones.

Tras la simulación del modelo se aprecia que a "largo plazo", e independientemente de los valores iniciales, se produce una primera oscilación, y posteriormente los dos niveles se estabilizan. En concreto, la `Glucosa en sangre` tiende a 5555 y la `Insulina` alcanza el valor de 9365.

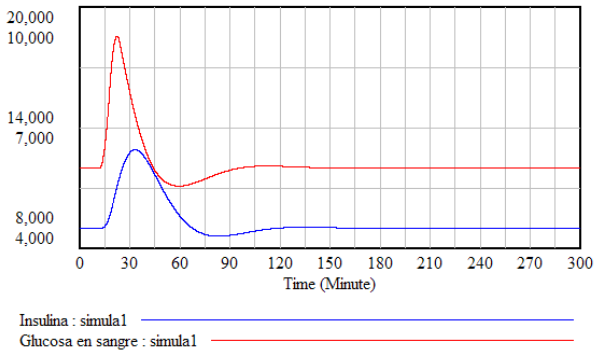


Figura 2.33. Resultado simulación.

2.11. Interacción entre la actividad osteoblástica y osteoclástica

El hueso es un tejido que tiene la función de soportar el peso del cuerpo pero también intervine en la protección de los músculos y órganos, es el principal lugar donde se lleva a cabo la hematopoyesis, interviene en el equilibrio del metabolismo mineral y es considerado como un importante componente del sistema inmune. Los osteoblastos y los osteoclastos son dos tipos de células especializadas en el mantenimiento de la integridad del hueso. Los osteoblastos son las células especializadas en la síntesis de hueso, y los osteoclastos son las únicas células capaces de reabsorber los componentes minerales del hueso. El hueso es un tejido dinámico porque puede reemplazar el hueso viejo existente por hueso nuevo formado (remodelación). El proceso de remodelación está regulado por la acción de factores locales como por ejemplo el efecto de la modulación de hormonas y consecuentemente por constantes de remodelación del hueso. En [21, 10] se propone un modelo para este proceso y está definido por las siguientes ecuaciones diferenciales:

$$\begin{cases} \dfrac{dR(t)}{dt} = D_R\,\pi_c - \dfrac{D_B}{\pi_c}\,R(t) \\ \dfrac{dB(t)}{dt} = \dfrac{D_B}{\pi_c}\,R(t) - K_B\,B(t) \\ \dfrac{dC(t)}{dt} = D_C\,\pi_L - D_A\pi_c\,C(t) \end{cases} \tag{2.13}$$

donde, $R(t)$ representa la respuesta osteobástica en el tiempo t, $B(t)$ la actividad osteoblástica en ese mismo instante, y $C(t)$ representa la actividad osteoplástica en el momento t.

El valor las constantes se encuentran definidas por las siguientes expresiones,

$$D_B = f_0 d_B\,, \quad \pi_c = \frac{C(t) + f_0\,C^S}{C(t) + C^S}\,,$$

además

$$\pi_l = \left(\frac{k_3}{k_4}\right) \frac{K_L^P\,\pi_p\,B(t)}{1 + \frac{k_3 K}{k_4} + \frac{k_1}{k_2 k_0}\left(\frac{K_0^P}{\pi_P}R(t) + I_0\right)} \left(1 + \frac{I_L}{r_L}\right)\,,$$

siendo

$$\pi_P = \frac{\bar{P} + P^0}{\bar{P} + P^S}\,, \quad \bar{P} = \frac{I_P}{k_P}\,, \quad P^0 = \frac{S_P}{k_p}\,, \quad P^S = \frac{k_6}{k_5}\,.$$

La tabla siguiente muestra el valor de las constantes, su unidad y su descripción,

.

SÍMBOLO	UNIDADES	VALOR	DESCRIPCIÓN
C^S	pM	$5\,10^{-3}$	Valor de los osteoclastos para alcanzar la mitad de su diferenciación
D_A	día^{-1}	0,7	Tasa de apoptosis osteoclástica causada por TGF-β
d_B	día^{-1}	0,7	Tasa de diferenciación de respuesta de los osteoblasto
D_C	pMdía^{-1}	$2{,}1\,10^{-3}$	Tasa de diferenciación de los precursores osteoclástico
D_R	pM día^{-1}	$7\,10^{-4}$	Tasa de diferenciación los osteoclastos progenitores
f_0	Adimensional	0,05	Proporción fijada
I_L	pMdía^{-1}	$0 - 10^6$	Tasa de administración de RANKL
I_0	pMdía^{-1}	$0 - 10^6$	Tasa de administración de OPG
I_P	pMdía^{-1}	$0 - 10^6$	Tasa de administración de PTH
K	pM	10	Concentración fija de RANK
k_1	pMdía^{-1}	10^{-2}	Tasa de unión de OPG-RANK
k_2	día^{-1}	10	Tasa de separación de OPG-RANKL
k_3	pM^{-1}día^{-1}	$5{,}8\,10^{-4}$	Tasa de unión de RANK-RANKL
k_4	día^{-1}	$1{,}7\,10^{-2}$	Tasa de separación de RANK-RANKL
k_5	pM^{-1}día^{-1}	0,02	Tasa de unión a su receptor de PTH
k_6	día^{-1}	3	Tasa de separación de PTH
k_B	día^{-1}	0,189	Tasa eliminación actividad de los osteoblastos
k_L^P	pmol/pmol células	$3\,10^6$	Número máximo de RANKL adherido a la superficie de cada célula
k_0	día^{-1}	0,35	Tasa de eliminación de OPG
k_0^P	pmol día^{-1}/ pmol células	$2\,10^5$	Tasa mínima de producción de OPG por célula
k_P	día^{-1}	86	Tasa de eliminación de PTH
r_L	pM día^{-1}	10^3	Tasa de producción y eliminación de RANKL
S_P	pM día^{-1}	250	Tasa de síntesis de PTH

El análisis matemático de este modelo presenta cierta dificultad, por este motivo está justificado utilizar como método de análisis la Dinámica de Sistemas.

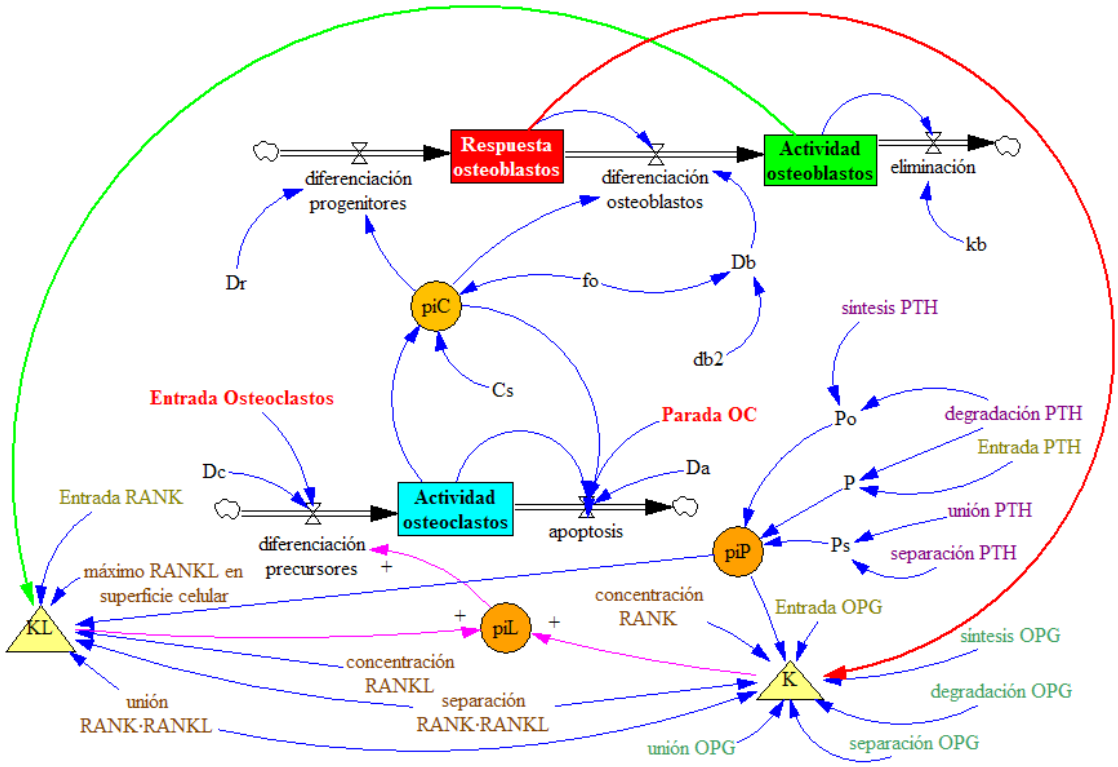


Figura 2.34. Diagrama causal.

El diagrama causal o de *Forrester* presenta tres niveles correspondientes a cada una de las variables utilizadas $R(t)$, $B(t)$ y $C(t)$, los cuales se modifican por los flujos de entradas y salida. Las ecuaciones son,

---

$$\texttt{Respuesta osteoblastos} = \texttt{INTEG}(\texttt{diferenciacion progenitores} - \texttt{diferenciacion osteoblastos}, 0{,}0007734)$$
$$\texttt{diferenciacion progenitores} = \texttt{Dr} * \texttt{piC}$$
$$\texttt{diferenciacion osteoblastos} = ((\texttt{Db}/\texttt{piC}) * \texttt{Respuesta osteoblastos})$$
$$\texttt{Actividad osteoblastos} = \texttt{INTEG}(\texttt{diferenciacion osteblastos} - \texttt{eliminacion}, 0{,}0007282$$
$$\texttt{eliminacion} = \texttt{kb} * \texttt{Actividad osteoblastos}$$
$$\texttt{Db} = \texttt{fo} * \texttt{db2} \quad \texttt{db2} = 0{,}7$$
$$\texttt{Actividad osteoclastos} = \texttt{INTEG}(\texttt{diferenciacion precursores} - \texttt{apoptosis}, 0{,}0009127$$
$$\texttt{piC} = (\texttt{Actividad osteoclastos} + \texttt{fo} * \texttt{Cs})/(\texttt{Actividad osteoclastos} + \texttt{Cs})$$
$$\texttt{diferenciacion precursores} = (\texttt{Dc} * \texttt{piL}) + \texttt{Entrada Osteoclastos}$$
$$\texttt{apoptosis} = (\texttt{Da} * \texttt{piC} * \texttt{Actividad osteoclastos}) + \texttt{Parada OC}$$
$$\texttt{Entrada RANK} = 0\,, \quad \texttt{maximo RANKL en superficie celular} = 3 * 10^6$$
$$\texttt{union RANK} - \texttt{RANKL} = 0{,}00058\,, \quad \texttt{concentracion RANKL} = 1000$$
$$\texttt{separacion RANK} - \texttt{RANKL} = 0{,}017$$

```
KL = ((union RANK * RANKL/separacion RANK * RANKL) * maximo
        RANKL en superficie celular * piP * Actividad
        osteoblastos * (1 + (Entrada RANK/concentracion RANKL)))
piL = KL/K
sintesis PTH = 250 ,   degradacion PTH = 86
Entrada PTH = 0 ,   union PTH = 0,02 ,   separacion PTH = 3
piP = (P + Po)/(P + Ps)
Po = sintesis PTH/degradacion PTH ,   P = Entrada PTH/degradacion PTH
Ps = separacion PTH/union PTH ,   concentracion RANK = 10
Entrada OPG = 0 ,   sintesis OPG = 200000 ,   degradacion OPG = 0,35
separacion OPG = 10 ,   union OPG = 0,02
K = 1 + (union RANK.RANKL * concentracion RANK/separacion RANK.RANKL)+
        ((union OPG/(separacion OPG * degradacion OPG)) * ((sintesis
        OPG * Respuesta osteoblastos/piP) + (Entrada OPG)))
Entrada Osteoclastos = 0
Parada OC = 0
```

Una vez simulado el modelo (Figura 2.34) se comprueba que los tres niveles se estabilizan en las cantidades,

$$R(t) \longrightarrow 0{,}001943\,, \quad B(t) \longrightarrow 0{,}001154\,, \quad C(t) \longrightarrow 0{,}001901$$

cuando $t \to \infty$.

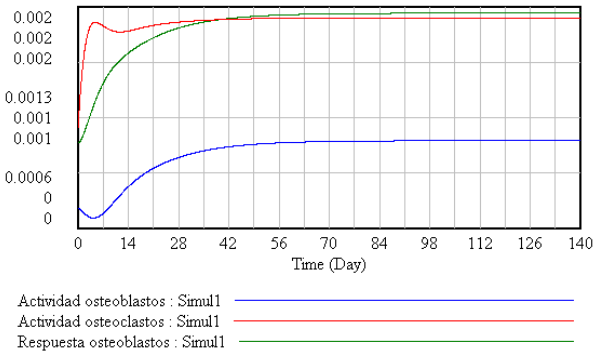


Figura 2.35. Resultado simulación

Haciendo uso de la flexibilidad de este método de análisis, podemos introducir en él nuevas hipótesis. Por ejemplo, ¿cómo se modificaría las concentraciones de las células de los huesos si añadimos desde el día 40 hasta el día 100 una tasa constante de 0.001 pm/día de osteoclastos?. Para ello, modificaremos las ecuaciones,

```
Entrada Osteoclastos = STEP(0,001, 40)
Parada OC = STEP(0,001, 100)
```

En la Figura 2.36 se muestran las tres concentraciones celulares después de introducir las ecuaciones y realizada la simulación.

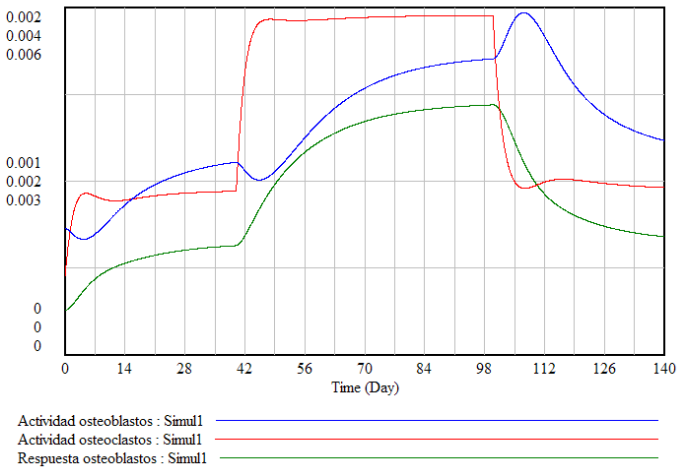


Figura 2.36. Resultado simulación.

2.12. Ecuación de Michaelis - Menten

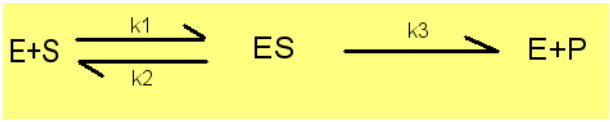
En bioquímica metabólica, la cinética enzimática se encarga del estudio de la velocidad de transformación de sustratos en productos del metabolismo. La velocidad se expresa en términos del cambio en la concentración de sustrato o producto por unidad de tiempo. Dado que las enzimas modifican la velocidad de las reacciones químicas, es importante conocer la cinética básica y el modo de aplicar los principios de cinética química a las reacciones catalizadas por enzimas.

Figura 2.37. Izquierda: Leonor Michaelis. derecha: Maud Menten

En 1913 L. Michaelis y M. Mentem propusieron el sistema de ecuaciones diferenciales (2.14) que explica el comportamiento cinético de las enzimas [6]. Las reacciones catalizadas enzimáticamente ocurren en dos fases: en la primera se crea el complejo enzima-sustrato, y en la segunda éste complejo da lugar a la formación del producto

[6] Basado en [18]

liberando el enzima libre.



En la figura anterior: `E` representa a la enzima libre, `S` al sustrato, `ES` a la enzima unida al sustrato, y `P` al producto. Las constantes k_1, k_2 y k_3 se conocen con el nombre de constantes microscópicas de velocidad. En estas condiciones, la razón de cambio de cada uno de los componentes de la reacción viene dada por,

$$\begin{cases} \dfrac{d[S]}{dt} = k_2[ES] - k_1[E][S] \\ \dfrac{d[ES]}{dt} = k_1[E][S] - (k_2 + k_3)[ES] \\ \dfrac{d[E]}{dt} = (k_2 + k_3)[ES] - k_1[E][S] \\ \dfrac{d[P]}{dt} = k_3[ES] \end{cases} \tag{2.14}$$

A la hora de simular el modelo utilizaremos los siguientes valores de los parámetros: $k_1 = 0{,}01$, $k_2 = 0{,}01$ y $k_3 = 0{,}5$. Además, partiremos de 100 moles de sustrato, 20 de enzima y 10 de complejo enzima - sustrato. Nuestro objetivo será determinar si el sistema se estabiliza y en caso afirmativo determinar el momento.

A partir del sistema (2.14) podemos construir su Diagrama de Forrester asociado,

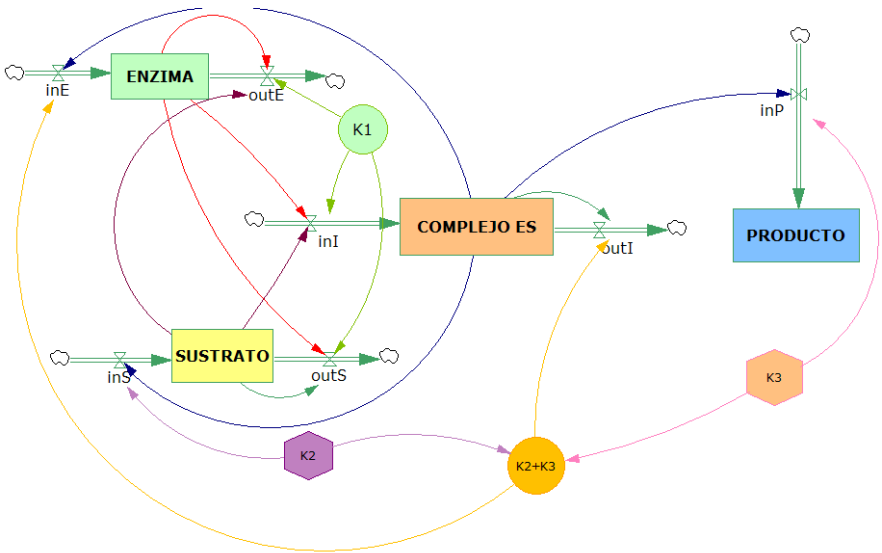


Figura 2.38.

Una vez introducidas las ecuaciones,

$$
\begin{array}{ll}
\texttt{ENZIMA} = \texttt{INTEG}(\texttt{inE} - \texttt{outE}, 60) & \texttt{SUSTRATO} = \texttt{INTEG}(\texttt{inS} - \texttt{outS}, 150) \\
\texttt{COMPLEJO ES} = \texttt{INTEG}(\texttt{inI} - \texttt{outI}, 10) & \texttt{PRODUCTO} = \texttt{INTEG}(\texttt{inP}, 0) \\
\texttt{inE} = (\texttt{K2} + \texttt{K3}) * \texttt{COMPLEJO ES} & \texttt{outE} = \texttt{K1} * \texttt{ENZIMA} * \texttt{SUSTRATO} \\
\texttt{inI} = \texttt{K1} * \texttt{ENZIMA} * \texttt{SUSTRATO} & \texttt{outI} = (\texttt{K2} + \texttt{K3}) * \texttt{COMPLEJO ES} \\
\texttt{inS} = \texttt{K2} * \texttt{COMPLEJO ES} & \texttt{outS} = \texttt{K1} * \texttt{ENZIMA} * \texttt{SUSTRATO} \\
\texttt{inP} = \texttt{K3} * \texttt{COMPLEJO ES} & \\
\texttt{k1} = 0{,}01 \qquad \texttt{k} = 0{,}01 \qquad \texttt{k3} = 0{,}5 &
\end{array}
$$

y realizada la simulación, podemos apreciar que el sistema, en efecto, se estabiliza y que esto ocurre aproximadamente a las 20 unidades de tiempo.

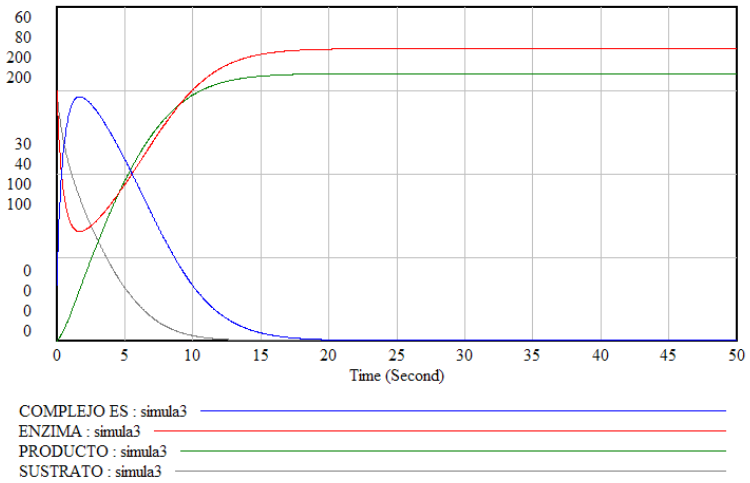


Figura 2.39.

2.13. Modelo de interacción hospedador - parásito

El éxito de la invasión de un tipo de parásitos sobre una población de hospedadores depende de la propia dinámica hospedador - parásito. La acción del parásito en estos sistemas puede llegar a ser especialmente interesante ya que dicha acción puede estar caracterizada bien por la selectividad de la comunidad del parásito en sí; o bien por la intensidad de la acción de la comunidad del parásito.

Considerando parámetros como la transmisión del parásito o la tasa de reproducción y mortandad tanto del hospedador como del parásito, la dispersión o la tasa de infección de los parásitos por hospedador, se puede representar un modelo que relacione

las fluctuaciones de cada una de las poblaciones del parásito y del hospedador[7].

En la Figura 2.40 se encuentra representado el Diagrama causal o de Forrester de un modelo hospedador - parásito.

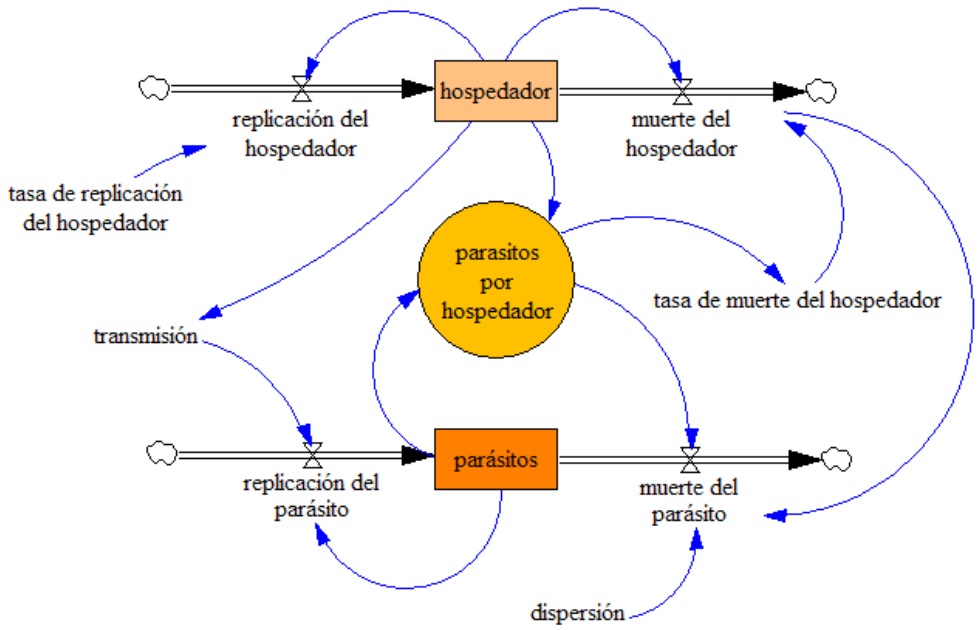


Figura 2.40. Diagrama causal.

Nuestro objetivo es simular este modelo para entender su dinámica, esto es analizar cómo varían las poblaciones de parásitos y hospedadores a lo largo del tiempo. Las ecuaciones del modelo son las siguientes:

```
hospedador = INTEG(replicacion del hospedador − muerte del hospedador, 400)
replicacion del hospedador = hospedador ∗ tasa de replicacion del hospedador
tasa de replicacion del hospedador = 0,2
muerte del hospedador = hospedador ∗ tasa de muerte del hospedador
parasitos por hospedador = parasitos/hospedador
parasitos = INTEG(replicacion del parasito − muerte del parasito, 200)
replicacion del parasito = parasitos ∗ transmision
dispersion = 1,85
muerte del parasito = muerte del hospedador ∗ parasitos por hospedador∗
                      dispersion
```

Las ecuaciones de las variables `tasa de muerte del hospedador` y `transmision` se han introducido en forma de gráfico (Graph Lookup) y se encuentran en la Figura 2.41.

[7]Basado en [**?**]

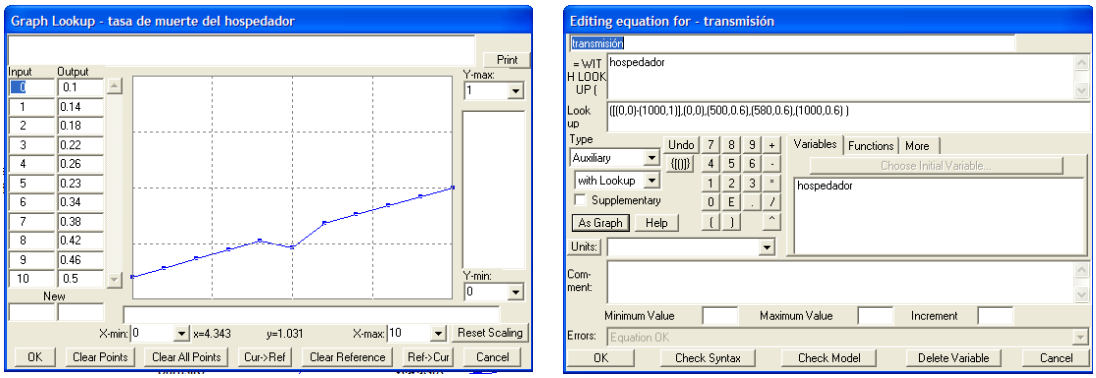


Figura 2.41. Editor de ecuaciones.

Realizada la simulación, observamos (Figura 2.42) que después de unas oscilaciones iniciales las poblaciones de hospedador y parásito se estabilizan en 310 y 770 individuos respectivamente.

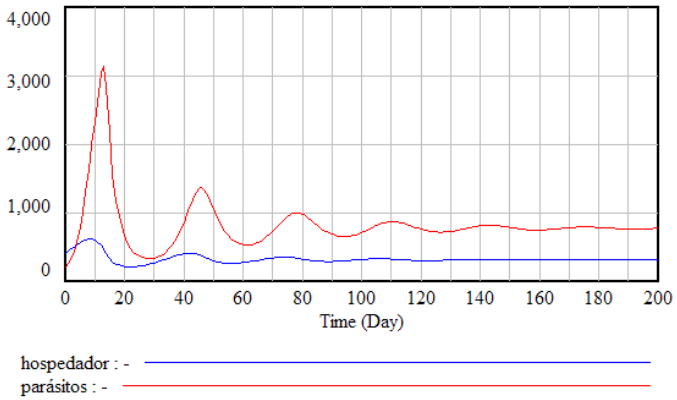


Figura 2.42. Resultado simulación.

2.14. Ecología de una reserva natural

En las páginas 81-92 de [24] se plantea el modelo que analizamos a continuación. La meseta de Kaibab es una superficie extensa y llana en el extremo norte del Gran Cañón de un millón de acres. En 1907 el presidente Roosevelt tomó la decisión de crear la Reserva Nacional de Caza del Gran Cañón, la cual incluía la Meseta de Kaibab.

Se siguió la política de prohibir la caza de ciervos y dar una recompensa para incentivar la caza de pumas que eran los depredadores naturales del ciervo. En un breve plazo de tiempo se cazaron cerca de 500 pumas. Como resultado del exterminio de pumas y de otros enemigos naturales del ciervo, la población de ciervos empezó a crecer muy rápidamente. La manada de ciervos se incrementó desde los 5000, antes de 1907, a unos 50000 en unos 15 años.

Cuando la población de ciervos creció los empleados del Servicio Forestal empezaron a advertir que los ciervos podrían agotar la comida disponible en la meseta. Durante los inviernos de 1924 y 1925 murió casi el 60 % de los ciervos. La población de ciervos continuó disminuyendo durante los siguientes años, y finalmente se estabilizó en unos 10000 hacia 1940.

Para diseñar una política que gestione la población de ciervos de la Meseta de Kaibab se ha utilizado como técnica de análisis la Dinámica de Sistemas y como modelo el que se representa en el Diagrama Causal de la Figura 2.43.

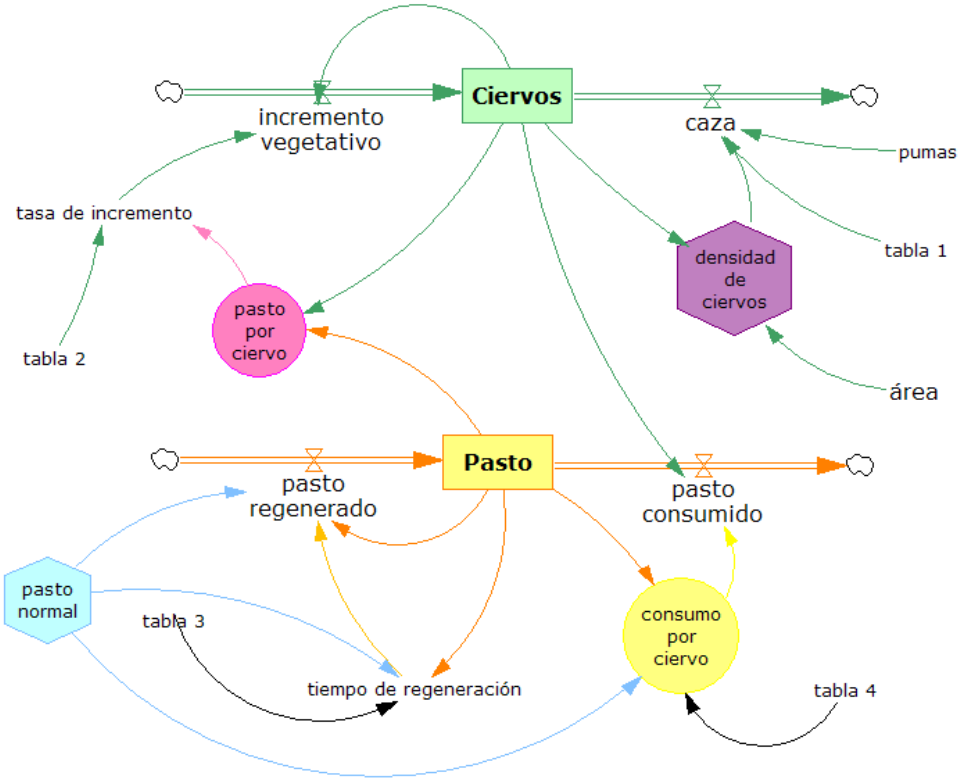


Figura 2.43. Diagrama causal.

Las ecuaciones del modelo son:

$$\texttt{Ciervos} = \texttt{INTEG}(+\texttt{incremento vegetativo} - \texttt{caza}, 5000)$$
$$\texttt{Pasto} = \texttt{INTEG}(+\texttt{pasto regenerado} - \texttt{pasto consumido}, 100000)$$
$$\texttt{incremento vegetativo} = \texttt{Ciervos} * \texttt{tasa de incremento}$$
$$\texttt{caza} = \texttt{tabla 1}(\texttt{densidad de ciervos}) * \texttt{pumas}$$
$$\texttt{tasa de incremento} = \texttt{tabla 2}(\texttt{pasto por ciervo})$$
$$\texttt{pasto por ciervo} = \texttt{Pasto}/\texttt{Ciervos}$$
$$\texttt{densidad de ciervos} = \texttt{Ciervos}/\texttt{area}$$

$$\texttt{pumas} = \texttt{Ciervos/area}; \quad \texttt{area} = 1e + 006$$
$$\texttt{pasto regenerado} = (\texttt{pasto normal} - \texttt{Pasto})/\texttt{tiempo de regeneracion}$$
$$\texttt{pasto consumido} = \texttt{Ciervos} * \texttt{consumo por ciervo}$$
$$\texttt{pasto normal} = 100000$$
$$\texttt{consumo por ciervo} = \texttt{tabla } 4(\texttt{Pasto/pasto normal})$$
$$\texttt{tiempo de regeneracion} = \texttt{tabla } 3(\texttt{Pasto/pastonormal})$$

Las ecuaciones correspondientes a las cuatro tablas se han introducido mediante un Lookup y son:

$$\texttt{tabla } 1 = [(0,0) - (0{,}1,8)], (0,0), (0{,}005,2), (0{,}01,4), (0{,}02,6), (0{,}1,8)$$
$$\texttt{tabla } 2 = [(0,-0{,}6) - (20,0{,}2)], (0,-0{,}6), (1,0), (2,0{,}2), (20,0{,}2)$$
$$\texttt{tabla } 3 = [(0,1) - (1,40)], (0,40), (0{,}5,1{,}5), (1,1)$$
$$\texttt{tabla } 4 = [(0,0) - (1,1)], (0,0), (0{,}2,0{,}4), (0{,}4,0{,}8), (1,1)$$

Como podemos comprobar en la Figura 2.44 después de cierta oscilación a partir del año 1950 el sistema se estabiliza.

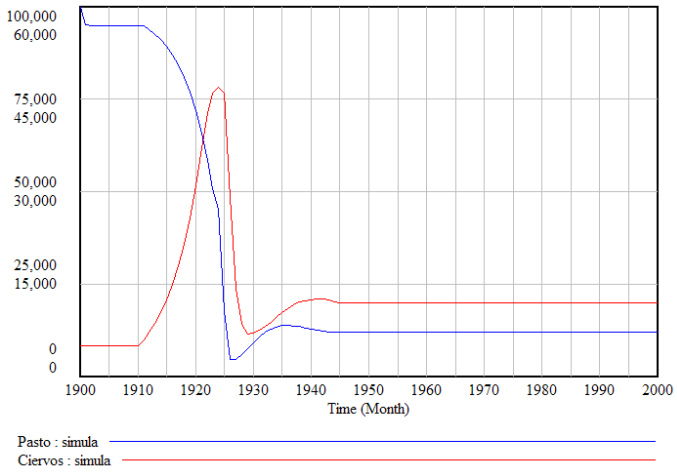


Figura 2.44. Evolución de los ciervos y el pasto disponible.

2.15. Anexo

En esta sección consideraremos el problema de valor inicial constituido por el sistema autónomo nolineal de ecuaciones diferenciales,

$$\begin{cases} x'(t) = F(x,y) = b_1 - b_2 x(t) + b_3 x(t) y(t)\,, & x(0) = x_0 \\ y'(t) = G(x,y) = r y(t)\left(1 - \dfrac{y(t)}{K}\right) - \beta x(t) \dfrac{y(t)^2}{M^2 + y(t)^2}\,, & y(0) = y_0 \end{cases} \tag{2.15}$$

donde todos los parámetros que aparecen en el modelo son positivos.

Al ser las funciones de $F(x,y)$, $G(x,y)$ y sus derivadas parciales de primer orden continuas en un entorno del punto $(x_0, y_0) \in D$, con $D = \{(x,y) \in \mathbb{R}^2 / x \geq 0, y \geq 0\}$, entonces por cada punto (x_0, y_0) del entorno pasa una única órbita que puede ser extendida.

Observemos como las células tumorales $y(t)$ crecen según un modelo logístico con una tasa de crecimiento r y una capacidad de carga K, y a su vez están sometidas a un efecto de depredación que viene dado por la función de Holling del tipo III,

$$\phi(y) = \frac{y^2}{M^2 + y^2}\,,$$

siendo el parámetro $M > 0$, conocido como tasa de saturación media, un valor tal que cuando $y(t) = M$ la función $\phi(y)$ vale 0.5. La constante β puede interpretarse como una medida de la eficacia de la depredación. Al mismo tiempo, el sistema inmune aporta células con una velocidad constante b_1. Además, se crean células inmunes, por la acción de las células tumorales, que según la ley de acción de masas, su tasa de cambio es proporcional al producto de las dos poblaciones ($b_3 xy$). Al mismo tiempo, b_2 representa al decaimiento natural.

2.15.1. La población de células inmunes es constate

Supongamos, en primer lugar, que $x(t) = x_0$, entonces (2.15) queda reducido a,

$$y'(t) = r y(t)\left(1 - \frac{y(t)}{K}\right) - \beta x_0 \frac{y(t)^2}{M^2 + y(t)^2}\,, \quad y(0) = y_0\,. \tag{2.16}$$

A partir de ahora supondremos que $r = 0{,}1\,, K = 12000\,,$ y $M = 1500$, y nuestro objetivo será el de estudiar el comportamiento a "largo plazo"de la población de células tumorales $y(t)$ en función de la población de células inmunes x_0. Para ello encontraremos y clasificaremos los puntos de equilibrio de (2.16).

Es conocido que los puntos de equilibrio son las soluciones constantes, y por lo tanto se localizarán resolviendo la ecuación $y'(t) = 0$, pero ésta es una ecuación no lineal que no puede ser resulta de forma exacta.

Si definimos las funciones auxiliares

$$\varphi_1(y) := 0{,}1y(t)\left(1 - \frac{y(t)}{12000}\right), \quad \varphi_2(y) := \beta\, x_0 \frac{y(t)^2}{1500^2 + y(t)^2},$$

es evidente que los puntos de equilibrio serán aquellos valores y^* tales que $\varphi_1(y^*) = \varphi_2(y^*)$. Por otro lado, nos interesa que estos puntos de cortes de las dos funciones sean también puntos de tangencia. Es decir, debe cumplirse que $\varphi_1'(y^*) = \varphi_2'(y^*)$.

Resolviendo este sistema de ecuaciones no lineales obtenemos los valores

$$\alpha_1 = \frac{259{,}25}{\beta}, \quad \alpha_2 = \frac{320{,}1}{\beta},$$

los cuales nos permiten establecer la siguiente clasificación. Si el número de células inmunes x_0 es menor que α_1 o mayor que α_2, entonces existe un único punto de equilibrio. Este equilibrio será asintóticamente estable ya que si $y < y^*$, se cumple que $\varphi_1(y) > \varphi_2(y)$, en este caso la derivada y' será positiva, y por tanto la función $y(t)$ será creciente. Para valores de $y > y^*$ por un razonamiento similar al anterior se prueba que la función $y(t)$ es decreciente.

Cuando el valor de las células inmunes x_0 se encuentra entre los valores α_1 y α_2 las funciones $\varphi_1(y)$ y $\varphi_2(y)$ se cortan en tres puntos no nulos, que serán los puntos de equilibrio del modelo. Si los ordenamos de forma creciente, entonces es fácil ver que el primero y el tercero serán atractores puntuales (sumideros) y el segundo un punto de equilibrio inestable (fuente).

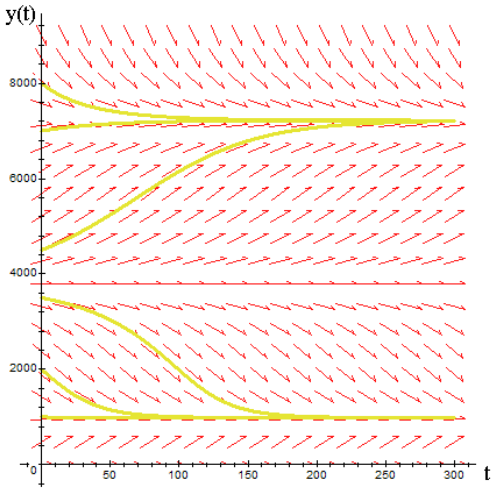


Figura 1. Comportamiento de $y(t)$ para diferentes valores de y_0.

A continuación pondremos de manifiesto el resultado anterior con un ejemplo concreto que además será simulado con `Vensim`®. Supongamos el modelo

$$y'(t) = 0{,}1y(t)\left(1 - \frac{y(t)}{12000}\right) - \beta\, x_0 \frac{y(t)^2}{1500^2 + y(t)^2}, \tag{2.17}$$

con $\beta = 20$ y $x_0 = 15$. Para estos valores estamos en la segunda de las opciones estudiadas y los puntos de equilibrio no nulos son

$$y_1^* = 986\,, \quad y_2^* = 3794\,, \quad y_3^* = 7220\,,$$

En la Figura 1 se ha dibujado el campo de direcciones de (2.17) y las curvas solución para los valores iniciales

$$y_0 = 1000,\ y_0 = 2000,\ y_0 = 3500,\ y_0 = 4500,\ y_0 = 7000,\ y_0 = 8000.$$

Puede verse como los puntos de equilibrio $y_1^* = 986\,, y_3^* = 7220$ son asintóticamente estables mientras que el $y_2^* = 3794$ es inestable.

Este mismo resultado puede obtenerse de una manera diferente si hacemos uso de la Dinámica de Sistemas. En la Figura 2 aparece el diagrama de Forrester asociado al modelo (2.17) y el resultado obtenido al simular con `Vensim` el modelo para diferentes valores iniciales de células tumorales y_0 .

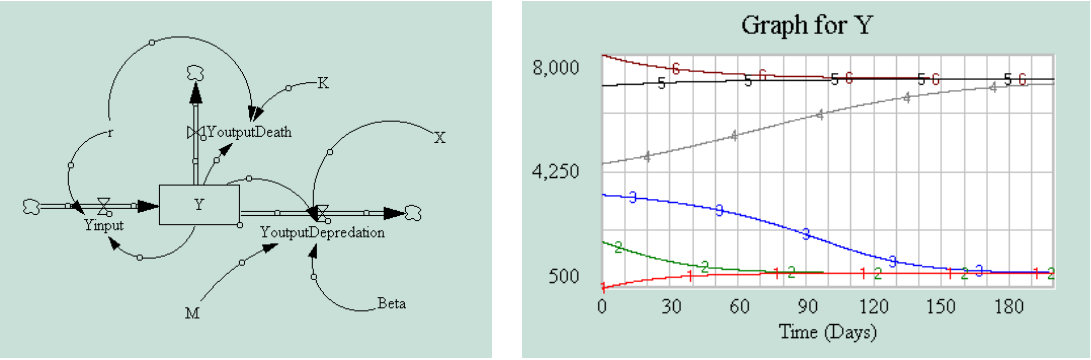


Figura 2. Izquierda: Diagrama de Forrester. Derecha: Resultados de la simulación.

Llamemos la atención sobre el hecho de que las cotas obtenidas α_1 y α_2, para una población constante de células inmunes x_0, determinan el comportamiento a largo plazo de las células tumorales, y éste puede modificarse si alteramos el valor del parámetro β.

Por otro lado, si el parámetro M es "suficientemente grande", entonces la curva $\varphi_2(y)$ cortará a la parábola $\varphi_1(y)$ en un sólo punto no nulo que se encontrará próximo a la capacidad de carga K. Por lo tanto, el modelo tendrá único punto de equilibrio que será un atractor puntual.

2.15.2. La población de células inmunes no es constate

En este apartado generalizaremos el resultado anterior, suponiendo inicialmente que todos los parámetros del modelo (2.15), excepto b_1, no son no nulos, y además, que M y K sean mayores que b_2/b_3. Es decir,

$$\begin{cases} x'(t) = -b_2 x(t) + b_3 x(t) y(t)\,, & x(0) = x_0 \\ y'(t) = r y(t)\left(1 - \dfrac{y(t)}{K}\right) - \beta x(t) \dfrac{y(t)^2}{M^2 + y(t)^2}\,. & y(0) = y_0 \end{cases} \tag{2.18}$$

El sistema puede ser expresado como

$$\begin{cases} x' = f(x,y) = xP(x,y) = x\left(-b_2 + b_3 y\right) \\ y' = g(x,y) = yQ(x,y) = y\left(r\left(1 - \dfrac{y}{K}\right) - \beta x \dfrac{y}{M^2 + y^2}\right), \end{cases} \tag{2.19}$$

y al ser

$$\frac{\partial P}{\partial y} = b_3 > 0\,, \quad \frac{\partial Q}{\partial x} = -\beta x \frac{y}{M^2 + y^2} < 0\,,$$

estamos ante un modelo de Kolmogorov tipo presa-depredador. Esto es, las células inmunes son depredadoras respecto de las presas que son las células tumorales.

Al ser $f(x,y)$ y $g(x,y)$ funciones continuamente diferenciables de x y y en un entorno que incluye el cuadrante $x \geq 0$, $y \geq 0$, entonces el problema de valor inicial (2.18) tiene solución única para cada elección de valores iniciales $x_0 \geq 0$, $y_0 \geq 0$. En consecuencia, si el punto (x_0, y_0) se encuentra en el primer cuadrante, la solución $x = x(t)$, $y = y(t)$ de (2.19) estará totalmente en el primer cuadrante.

Nuestro objetivo será el de analizar el comportamiento "a largo plazo"del modelo, y para ello es necesario encontrar los puntos de equilibrio resolviendo el sistema

$$x'(t) = 0\,, \quad y'(t) = 0\,.$$

Si $x = 0$ la primera ecuación del sistema se anula y la segunda vale cero cuando $y = 0$ o $y = K$. En cuyo caso tenemos el punto de equilibrio $P_1 = (0,0)$ donde las dos poblaciones de células desaparecen y el punto $P_2 = (0,K)$ donde las células tumorales aumentan hasta su capacidad de carga y eliminan a las células inmunes. El tercer punto de equilibrio se obtiene resolviendo el sistema $P(x,y) = 0$, $Q(x,y) = 0$, y se expresa como,

$$P_3 = \left(\frac{r(b_3K - b_2)(b_3^2M^2 + b_2^2)}{\beta K b_2 b_3^2}\,,\ \frac{b_2}{b_3}\right).$$

Con objeto de que este punto represente el estado de coexistencia de las dos poblaciones de células, estamos suponiendo que la capacidad de carga K es mayor que b_2/b_3. Notemos que en la práctica esto no supone una severa limitación ya que tanto la capacidad de carga K como el parámetro M suelen ser números suficientemente grandes comparados con el resto de los parámetros.

Como el sistema (2.19) no es lineal, aplicando el teorema de Hartman, la estructura cualitativa de su plano de fase en un entorno de un punto de equilibrio hiperbólico, es la misma que la del sistema linealizado. Por lo tanto, debemos de estudiar los valores propios de la matriz jacobiana asociada al sistema para cada uno de los puntos de equilibrio.

$$J = \begin{pmatrix} \dfrac{\partial f(x,y)}{\partial x} & \dfrac{\partial f(x,y)}{\partial y} \\ \dfrac{\partial g(x,y)}{\partial x} & \dfrac{\partial g(x,y)}{\partial y} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -b_2 + yb_3 & xb_3 \\ -\dfrac{y^2\beta}{M^2 + y^2} & \dfrac{-2ry + Kr}{k} - \dfrac{2xy\beta M^2}{(M^2 + y^2)^2} \end{pmatrix}$$

Para el primer punto $P_1 = (0, 0)$ la matriz jacobiana es

$$J_1 = \begin{pmatrix} -b_2 & 0 \\ 0 & r \end{pmatrix},$$

cuyos valores propios son $\lambda_1 = -b_2 < 0$ y $\lambda_2 = r > 0$. Al ser números reales uno positivo y el otro negativo, el punto de equilibrio hiperbólico es un nodo inestable.

La matriz de lineralización o matriz de Jordan asociada al sistema (2.19) particularizada al punto de equilibrio $P_2 = (0, K)$ es,

$$J_2 = \begin{pmatrix} -b_2 + Kb_3 & 0 \\ -\dfrac{K^2\beta}{K^2 + M^2} & -r \end{pmatrix},$$

que tiene por valores propios $\lambda_1 = -r$ y $\lambda_2 = Kb_3 - b_2$. Como puede observarse la matriz tiene un valor propio negativo y otro positivo, ya que estamos suponiendo que $K > b_2/b_3$. En consecuencia, el punto de equilibrio hiperbólico P_2 será también un nodo inestable.

Procediendo de manera similar a los casos anteriores, obtenemos como valores propios de la matriz jacobiana particularizada en P_3, los siguientes

$$\lambda_i = \frac{1}{2\epsilon_2}\left(-\epsilon_1 \pm \sqrt{\epsilon_1^2 - 4\epsilon_2\epsilon_3}\right), \quad i = 1, 2, \tag{2.20}$$

donde

$$\begin{aligned} \epsilon_1 &= 2rb_2^3 - Krb_2^2b_3 + KM^2rb_3^3 \\ \epsilon_2 &= Kb_2^2b_3 + KM^2b_3^3 \\ \epsilon_3 &= -rb_2^4 + Krb_2^3b_3 - M^2rb_2^2b_3^2 + KM^2rb_2b_3^3. \end{aligned} \tag{2.21}$$

Recordemos que el punto de equilibrio será asintóticamente estable cuando la parte real de los valores propios de la matriz jacobiana en el punto P_3 sea negativa. Para probarlo, observemos que ϵ_2 es un número real positivo, y que ϵ_1 puede expresarse como, $\epsilon_1 = r\left(2b_2^3 + kb_3(b_3M - b_2)(b_3M + b_2)\right)$. En consecuencia, si M es mayor que b_2/b_3, entonces $\epsilon_1 > 0$.

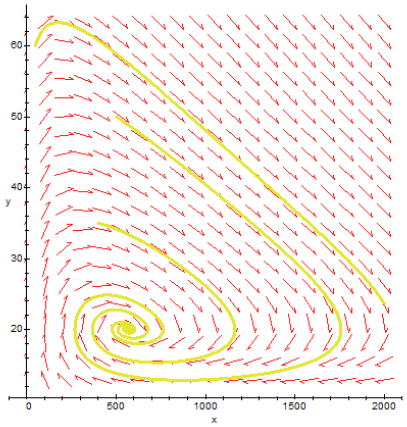


Figura 3. Algunas órbitas y campo de direcciones del sistema (2.19).

Por otro lado, también el número $4\epsilon_2\epsilon_3$ es positivo, ya que puede escribirse como $4Krb_2b_3(Kb_3 - b_2)(b_2^2 + M^2b_3^2)^2$, y sabemos que $K > b_2/b_3$.

Ahora, si nos fijamos en los valores de λ_i deducimos que si $\epsilon_1^2 < 4\epsilon_2\epsilon_3$, los valores propios serán dos números complejos conjugados con parte real negativa. Para valores de $\epsilon_1^2 > 4\epsilon_2\epsilon_3$ los dos valores propios serán dos números reales negativos. En ambos casos, P_3 será un punto de equilibrio hiperbólico asintóticamente estable.

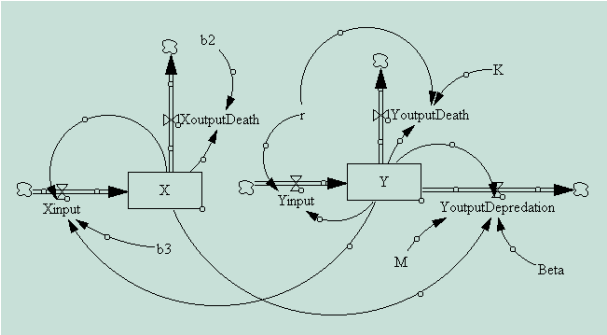


Figura 4. Diagrama de Forrester asociado al modelo.

Para analizar la estructura global del espacio de estados del sistema (2.19) tendremos en cuenta (a) la forma del campo de direcciones en el entorno de cada uno de los puntos de equilibrio que hemos analizado, (b) las líneas de campo no pueden cortarse en puntos que no sean de equilibrio, y (c) en este tipo de modelos los ejes son órbitas del sistema y por tanto, todas aquellas órbitas que se inicien en el cuadrante $x \geq 0$, $y \geq 0$ permanecerá en él. Como conclusión, independientemente de los valores iniciales de las células inmumes y tumorales, a largo plazo las dos poblaciones giran en espiral hacia el punto de equilibrio P_3 en el sentido de las manecillas del reloj, tal y como puede observarse en la Figura 3.

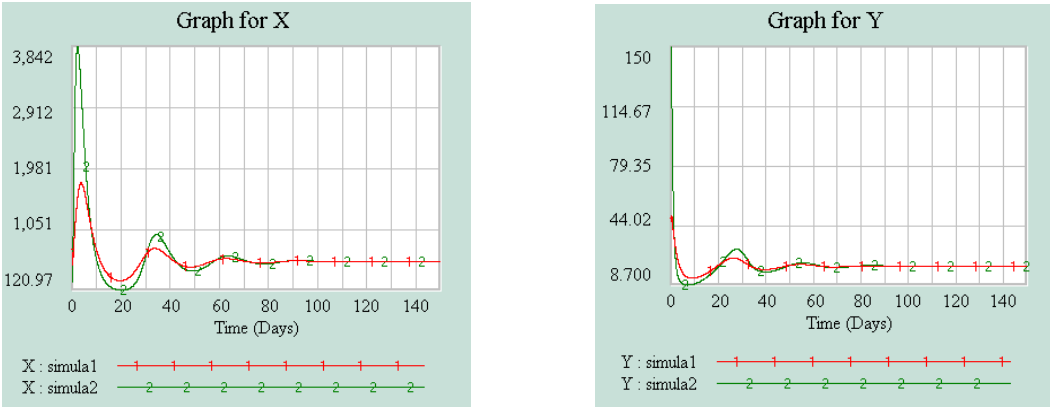


Figura 5. Resultado de las simulaciones.

Continuando con nuestro esquema de trabajo procedemos a simular el modelo (2.19) para siguientes valores de los parámetros

$$b_2 = 0{,}5\,, \quad b_3 = 0{,}025\,, \quad r = 0{,}1\,, \quad K = 12000\,, \quad \beta = 20\,, \quad M = 1500\,,$$

utilizando para ello técnicas de Dinámica de Sistemas.

Es fácil comprobar que $P_1 = (0,0), P_2 = (0,12000), P_3 = (562,20,)$ son los puntos de equilibrio, los dos de ellos inestables y el tercero asintóticamente estable ya que los valores propios de la matriz jacobiana del sistema en éste punto son los números complejos conjugados $\lambda_1 = -0{,}0017 + 0{,}2234i$ y $\lambda_2 == -0{,}0017 - 0{,}2234i$.

En la Figura 4 aparece el diagrama de Forrester asociado al problema y en la Figura 5 pueden verse las curvas solución obtenidas con `Vensim`, para los valores iniciales $(x(0) =, y(0)) = (500, 50)$ y $(x(0) =, y(0)) = (250, 150)$

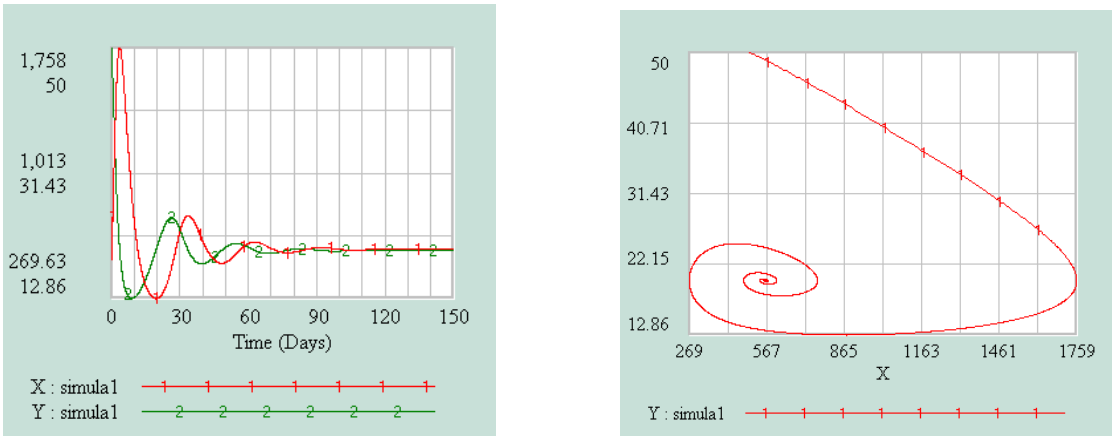


Figura 6.Órbita y soluciones para $x(0) = 500$, $y(0) = 50$.

En la Figura 6 se representa la evolución conjunta de ambas poblaciones de células en función del tiempo, y el plano fase del modelo que estamos analizando, para el valor inicial $(x(0) =, y(0)) = (500, 50)$.

Hasta ahora hemos estado suponiendo que tanto M como K son números mayores que b_2/b_3, estudiemos lo que ocurre cuando esta hipótesis no sea cierta. Supongamos el modelo (2.19) con los parámetros,

$$b_2 = 25, \quad b_3 = 0{,}25\,, \quad r = 0{,}1\,, \quad K = 10^6\,, \quad \beta = 2\,, \quad M = 100\,.$$

En este caso $b_2/b_3 = 100 = M$, y de entrada, no podemos aplicar el resultado de que ambas poblaciones de células tienden, en forma de espiral, hacia el punto de equilibrio P_3.

Si utilizamos el programa `Vensim` para tener una primera aproximación al problema, se obtiene el resultado que aparece en la Figura 7, para los valores iniciales $(x_0, y_0) = (420, 100)$, $(x_0, y_0) = (100, 85)$. Aparentemente las órbitas son curvas cerradas que giran en torno al punto de equilibrio P_3, y por lo tanto, parece ser que ambas poblaciones de células tienen un comportamiento cíclico.

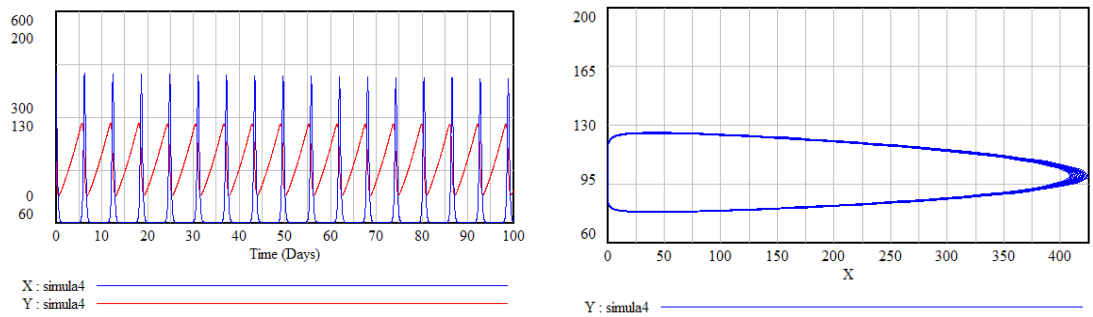


Figura 7. Algunas órbitas y campo de direcciones del sistema (2.19).

Para confirmar esta hipótesis clasificaremos el punto de equilibrio. Es fácil comprobar que $P_3 = (10, 100)$ y la matriz jacobiana de linealización del sistema es,

$$J_3 = \begin{pmatrix} \dfrac{\partial f(x,y)}{\partial x} & \dfrac{\partial f(x,y)}{\partial y} \\ \dfrac{\partial g(x,y)}{\partial x} & \dfrac{\partial g(x,y)}{\partial y} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 2{,}5 \\ -1 & 0 \end{pmatrix},$$

que tiene como valores propios $\lambda_1 = -0{,}00001 + 1{,}58114i$ y $\lambda_2 = -0{,}00001 - -1{,}58114i$. Como estos valores son números complejos conjugados con parte real negativa el punto P_3 será asintóticamente estable. Lo cuál contradice la hipótesis inicial de que las poblaciones tenían un comportamiento cíclico.

Observemos que si $m = b_2/b_3$ de acuerdo con (2.20) se deduce que,

$$\lambda_i = \frac{rb_2^3 \pm \sqrt{r^2 b_2^6 - \epsilon_2 \epsilon_3}}{\epsilon_2}, \quad i = 1, 2,$$

son dos números imaginarios puros conjugados, y P_3 será un punto asintóticamente estable. El motivo de la confusión inicial se encuentra en que la parte real de los autovalores

$$\frac{rb_2^3}{\epsilon_2} = \frac{rb_2^3}{Kb_2^3 b_3 + KM^2 b_3^3},$$

con los parámetros que estamos considerando es un número muy pequeño, con lo cual la convergencia de las órbitas al punto de equilibrio P_3 será muy lenta.

Con estos comentarios queremos hacer una llamada de atención sobre el uso de los programas de simulación; al utilizar técnicas de aproximación numérica los errores que se comenten pueden alterar el comportamiento a largo plazo del modelo, tal y como se prueba en [**?**].

2.15.3. Modelo con retardo

El parámetro b_3 de la ecuación (2.18) se interpreta como la respuesta del sistema inmunológico ante la aparición de células tumorales. Sin embargo, estos procesos no

son simultáneos y en consecuencia será necesario modificar las ecuaciones en (2.18) con la introducción de un tiempo de retardo, adoptando el modelo la forma,

$$\begin{cases} x'(t) = -b_2 x(t) + b_3 x(t-\tau) y(t-\tau)\,, & x(0) = x_0 \\ y'(t) = r y(t)\left(1 - \dfrac{y(t)}{K}\right) - \beta x(t) \dfrac{y(t)^2}{M^2 + y(t)^2}\,. & y(0) = y_0 \end{cases} \tag{2.22}$$

donde todos los parámetros siguen siendo positivos y la constante τ es el tiempo de retardo. Ahora, consideraremos los valores iniciales (x_0, y_0) como funciones no negativas y continuas definidas en $[-\tau, 0]$.

En primer lugar tendremos que probar que el sistema (2.22) tiene una única solución. Para ello observemos que las funciones que aparecen a la derecha de las ecuaciones son continuas y con derivas parciales continuas. En consecuencia, sea cual sea las funciones iniciales (x_0, y_0), en un entorno suyo siempre existirá una única solución.

Para demostrar que las soluciones $x(t)$ e $y(t)$ existen para cualquier valor de tiempo positivo procedemos de forma similar que en [15]. Supongamos que $t \in [0, \tau]$, en este caso, los valores $x(t-\tau)$ e $y(t-\tau)$ son conocidos, al mismo tiempo,

$$-b_2 x(t) + b_3 x(t-\tau) y(t-\tau),$$

es una ecuación diferencial lineal de primer orden que tiene por solución,

$$x(t) = e^{-b_2 t}\left(x_0(0) + \int_0^t e^{-b_2 s}\left(b_3 x_0(t-\tau) y(t-\tau)\right) ds\right)\,.$$

Conocido el valor de $x(t)$, acotamos $y'(t)$ teniendo en cuenta que,

$$y'(t) \leq r y(t)\left(1 - \frac{y(t)}{K}\right) + \beta\,\theta\, y(t)\,,$$

donde θ es el valor máximo de $x(t)$ en el intervalo $[0, \tau]$. Por otro lado,

$$y'(t) \leq (r + \theta\,\beta)\, y(t)\left(1 - \frac{r}{K(r+\theta\,\beta)} y(t)\right)\,,$$

donde el segundo miembro de la desigualdad corresponde a un modelo logístico cuya capacidad de carga es $K(r + \theta\,\beta)/r$. En consecuencia,

$$y(t) \leq \text{máx}\left(y_0(0), \frac{K(r+\theta\,\beta)}{r}\right)\,,$$

la función $y(t)$ y su derivada $y'(t)$ están acotadas en $[0, \tau]$. Por tanto, las soluciones de (2.22) existen en todo el intervalo $[0, \tau]$.

Usando el mismo procedimiento, se puede probar que existen soluciones en cada intervalo del tipo $[n\tau, (n+1)\tau]$, $n \in \mathbb{N}$, y esto implica la existencia de soluciones para cualquier valor de $t > 0$.

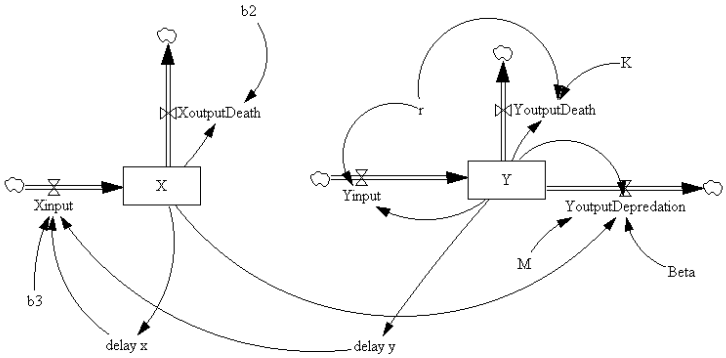


Figura 8. Diagrama de Forrester correspondiente al modelo con retardo (2.22).

Los puntos de equilibrio de (2.22) son los mismos que los del modelo (2.19). El estudio matemático necesario para clasificar los puntos de equilibrio en modelos con retardo suele ser muy laborioso, por este motivo utilizaremos la dinámica de sistemas para realizar esta clasificación. La simulación la hemos realizado con `Vensim`, a través del diagrama de Forrester que aparece en la Figura 8.

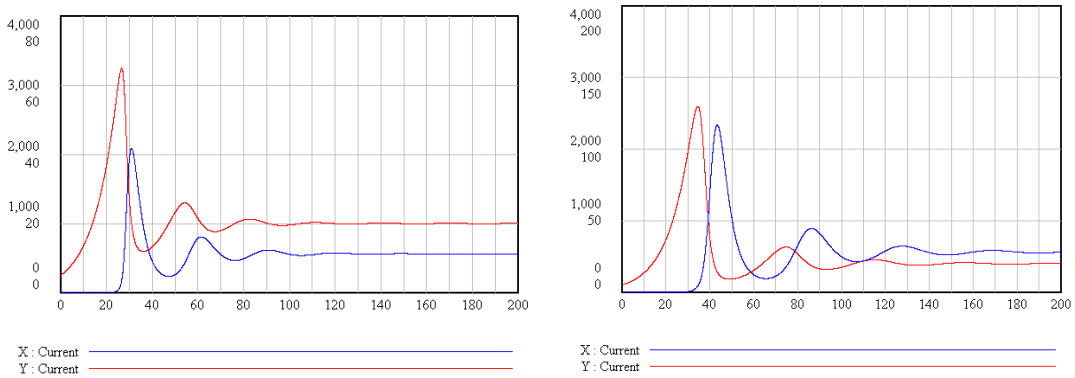
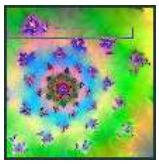


Figura 9. Resultados de la simulación de (2.22). Izquierda: sin retardo. Derecha: con retardo

Los parámetros que hemos tomado en el modelo (2.22) son,

$$b_3 = 0{,}5, \quad b_2 = 0{,}5, \quad r = 0{,}1, \quad K = 12000, \quad M = 1500, \quad \beta = 20\,,$$

siendo el valor del retardo $\tau = 2$. En la Figura 9 se aprecia que para las funciones iniciales $(x_0, y_0) = (9, 5)$, el comportamiento del modelo (2.22) a largo plazo es similar al (2.19). Es decir, a largo plazo la población se estabiliza en el punto de equilibrio $P_3 = (561, 20)$.



Capítulo 3

MODELOS MATRICIALES

- Ninguna investigación humana puede ser denominada ciencia si no pasa a través de pruebas matemáticas. *Leonardo Da Vinci.*

3.1. Sinapsis espontánea

Cuando un neurotransmisor es liberado en una sinapsis[1] una vez ejercida su acción, éste es retirado de la hendidura sináptica, para evitar sobreexcitación, por tres vías diferentes:

1. internalización a nivel postsináptico;
2. recaptura por el terminal presináptico;
3. metabolización por la glía circundante.

En las sinapsis espontáneas el neurotransmisor se libera de modo más o menos constante pero aleatorio.

Supongamos que la tasa de liberación presináptica de neurotransmisor, por unidad de tiempo, sea 0.04, y que una vez liberado su tasa de captura presináptica, postsináptica y glial sean 0.1, 0.3 y 0.6, por unidad de tiempo, respectivamente. A su vez, el 40 % y el 75 % del neurotransmisor capturado a nivel postsináptico y glial regresa al terminal presináptico (a través de intermediarios).

- Nos planteamos calcular las concentraciones de estado estacionario en cada uno de los componentes de una sinápsis espontánea partiendo de una concentración 30 μ M de neurotransmisor presináptico.

[1] Basado en [11]

3.1.1. Solución con Mathematica®

El modelo que representa a esta situación es una cadena de Markov con los siguientes estados:

- E_1 es la concentración del neurotransmisor en el terminal presináptico;
- E_2 es la concentración del neurotransmisor en el espacio sináptico;
- E_3 es la concentración del neurotransmisor en el terminal postsináptico;
- E_1 es la concentración del neurotransmisor capturado por la glía.

A partir del enunciado es posible dibujar el diagrama de los estados

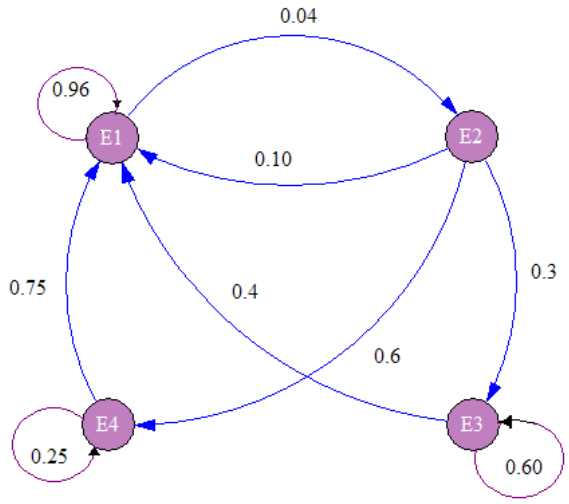


Figura 3.1 Diagrama de estados.

el cual nos permite escribir el modelo matricial,

$$\begin{pmatrix} x_1(t+1) \\ x_2(t+1) \\ x_3(t+1) \\ x_4(t+1) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0{,}96 & 0{,}10 & 0{,}40 & 0{,}75 \\ 0{,}04 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0{,}30 & 0{,}60 & 0 \\ 0 & 0{,}60 & 0 & 0{,}25 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ x_3(t) \\ x_4(t) \end{pmatrix}, \quad t = 0,\ 1,\ 2\cdots \tag{3.1}$$

o bien

$$\vec{X}(t+1) = A\vec{X}(t)\,, \tag{3.2}$$

donde $x_i(t)\,, i = 1, 2, 3, 4$ representa la concentración del estado E_i en el tiempo t.

De (3.2) se deduce,

$$\vec{X}(k) = A^k\vec{X}(0)\,, \tag{3.3}$$

Si calculamos la matriz A^3, se observa que todos sus elementos son no nulos. En consecuencia, la cadena de Markov (3.1) es regular y esto nos permite encontrar la

matriz potencia A^k con k "suficientemente grande "de una manera muy simple.

En efecto, es conocido que toda matriz estocástica A tiene como uno de sus valores propios $\lambda = 1$. Si buscamos, haciendo uso del `Mathematica`®, un vector propio asociado obtenemos,

$$(0{,}998243 \;\; 0{,}0399297 \;\; 0{,}0299273 \;\; 0{,}0319438) \;,$$

o bien, una vez expresadas sus componentes en porcentajes,

$$(0{,}90 \;\; 0{,}04 \;\; 0{,}03 \;\; 0{,}03) \;.$$

Ahora, podemos escribir

$$A^k \longrightarrow \begin{pmatrix} 0{,}90 & 0{,}90 & 0{,}90 & 0{,}90 \\ 0{,}04 & 0{,}04 & 0{,}04 & 0{,}04 \\ 0{,}03 & 0{,}03 & 0{,}03 & 0{,}03 \\ 0{,}03 & 0{,}03 & 0{,}03 & 0{,}03 \end{pmatrix} , \quad \text{cuando} \quad k \to \infty \,.$$

Finalmente, al ser $\vec{X}(0) = (30,\, 0,\, 0,\, 0)$, entonces

$$\vec{X}(k) = A^k \vec{X}(0) \longrightarrow \begin{pmatrix} 0{,}90 & 0{,}90 & 0{,}90 & 0{,}90 \\ 0{,}04 & 0{,}04 & 0{,}04 & 0{,}04 \\ 0{,}03 & 0{,}03 & 0{,}03 & 0{,}03 \\ 0{,}03 & 0{,}03 & 0{,}03 & 0{,}03 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 30 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 27{,}22 \\ 1{,}09 \\ 0{,}82 \\ 0{,}87 \end{pmatrix} .$$

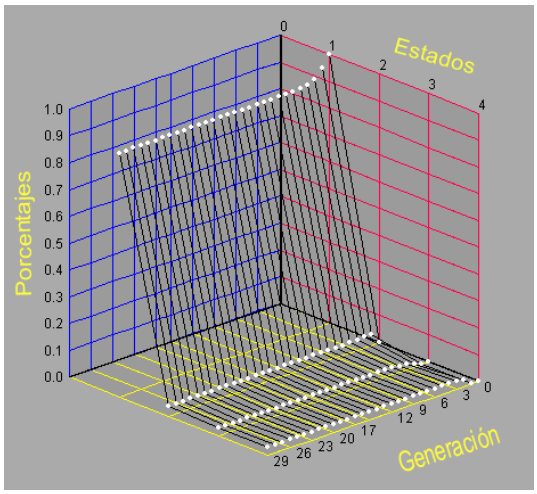


Figura 3.2. Porcentajes de cada una de las clases.

Es decir, "a largo plazo"la concentración del neurotransmisor en estado estacionario en cada uno de sus terminales es: $27{,}22\,\mu M$ en el terminal presináptico, $1{,}09\,\mu M$ en el espacio sináptico, $0{,}82\,\mu M$ en el terminal postsináptico, y $0{,}87\,\mu M$ en la glía.

3.1.2. Simulación con Vensim®

Por definición de derivada,

$$x_i'(t) = \lim_{\Delta t \to 0} \frac{x_i(t+\Delta t) - x_i(t)}{\Delta t}, \quad i = 1,\ 2,\ 3,\ 4$$

o bien, si Δt es "suficientemente pequeño",

$$x_i'(t) \approx \frac{x_i(t+\Delta t) - x_i(t)}{\Delta t}, \quad i = 1,\ 2,\ 3,\ 4 \tag{3.4}$$

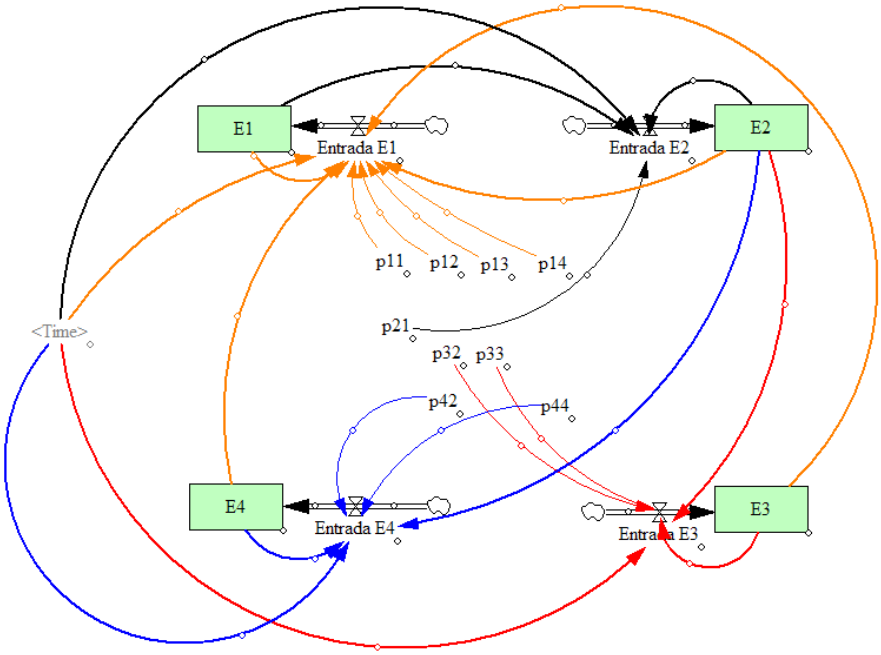


Figura 3.3. Diagrama causal de (3.5)

Por otro lado, de (3.1) se deduce,

$$\begin{cases} x_1(t+1) = 0{,}96x_1(t) + 0{,}10x_2(t) + 0{,}4x_3(t) + 0{,}75x_4(t) = x_1(t+\Delta t) \\ x_2(t+1) = 0{,}04x_1(t) + = x_2(t+\Delta t) \\ x_3(t+1) = + 0{,}3x_2(t) + 0{,}6x_3(t) = x_3(t+\Delta t) \\ x_4(t+1) = + 0{,}6x_2(t) + + 0{,}25x_4(t) = x_4(t+\Delta t) \end{cases}$$

que puede ser escrita como,

$$\begin{cases} x_1(t+\Delta t) - x_1(t) = -0{,}04x_1(t) + 0{,}10x_2(t) + 0{,}4x_3(t) + 0{,}75x_4(t) \\ x_2(t+\Delta t) - x_2(t) = 0{,}04x_1(t) - x_2(t) \\ x_3(t+\Delta t) - x_3(t) = + 0{,}3x_2(t) - 0{,}4x_3(t) \\ x_4(t+\Delta t) - x_4(t) = + 0{,}6x_2(t) + - 0{,}75x_4(t) \end{cases}$$

y por tanto,

$$\begin{cases} x_1'(t) & \approx & (-0{,}04x_1(t) + 0{,}1x_2(t) + 0{,}4x_3(t) + 0{,}75x_4(t))\,/\Delta t \\ x_2'(t) & \approx & (0{,}04x_1(t) - x_2(t))\,/\Delta t \\ x_3'(t) & \approx & (0{,}3x_2(t) - 0{,}4x_3(t))\,/\Delta t \\ x_4'(t) & \approx & (0{,}6x_2(t) - 0{,}75x_4(t))\,/\Delta t \end{cases} \tag{3.5}$$

El sistema (3.5) puede ser simulado con Vensim® siendo su diagrama de Forrester el que aparece en la Figura 2, y sus ecuaciones:

$$\begin{aligned} &\texttt{E1} = \texttt{INTEG}(\texttt{EntradaE1}, 30) \quad \texttt{E2} = \texttt{INTEG}(\texttt{EntradaE2}, 0) \\ &\texttt{E3} = \texttt{INTEG}(\texttt{EntradaE3}, 0) \quad \texttt{E4} = \texttt{INTEG}(\texttt{EntradaE4}, 0) \\ &\texttt{EntradaE1} = \texttt{p11} * \texttt{E1} + \texttt{p12} * \texttt{E2} + \texttt{p13} * \texttt{E3} + \texttt{p14} * \texttt{E4} \\ &\texttt{EntradaE2} = \texttt{p21} * \texttt{E1} - \texttt{E2} \\ &\texttt{EntradaE3} = \texttt{p32} * \texttt{E2} + \texttt{p33} * \texttt{E3} \\ &\texttt{EntradaE4} = \texttt{p42} * \texttt{E2} + \texttt{p44} * \texttt{E4} \\ &\texttt{p11} = -0{,}04 \quad \texttt{p12} = 0{,}1 \quad \texttt{p13} = 0{,}4 \quad \texttt{p14} = 0{,}75 \quad \texttt{p21} = 0{,}04 \\ &\texttt{p32} = 0{,}3 \quad \texttt{p33} = -0{,}4 \quad \texttt{p42} = 0{,}6 \quad \texttt{p44} = -0{,}75 \end{aligned}$$

El resultado, como puede apreciarse en la Figura 3.4, es que "a largo plazo"las concentraciones para cada una de los estados $E_i\,, i = 1, 2, 3, 4$ se estabilizan en los valores que anteriormente encontramos con Mathematica®,

$$x_1(t) \to 27{,}22\,, \quad x_2(t) \to 1{,}09\,, \quad x_3(t) \to 0{,}82\,, \quad x_4(t) \to 0{,}87\,, \quad \text{cuando } t \to \infty\,.$$

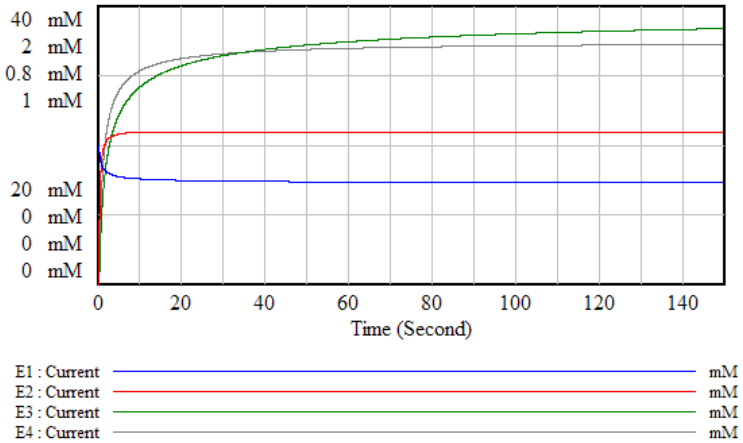


Figura 3.4. Resultado de la simulación.

La simulación con Vensim® del modelo (3.1) también puede hacerse desde un punto de vista más biológico, tal y como se propone en el diagrama de Forrester de la Figura 3.5.

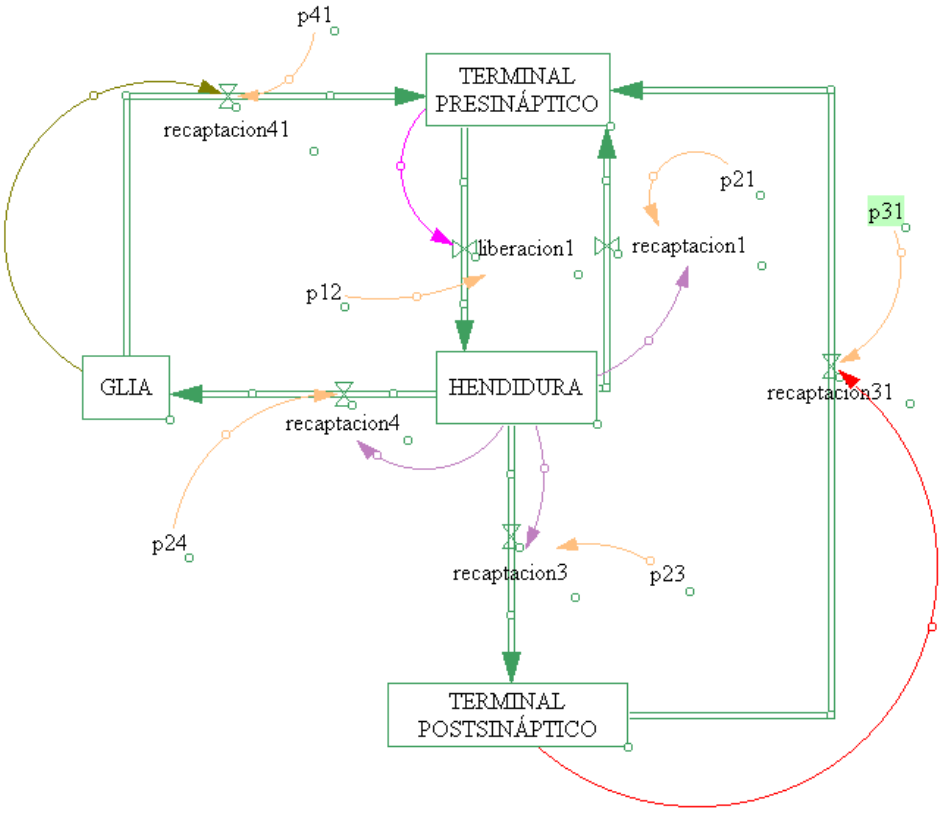


Figura 3.5. Diagrama de Forrester.

Nuevamente, si realizamos la simulación, podemos comprobar en la Figura 3.6 que obtenemos el mismo resultado. Es decir,

$$x_1(t) \to 27{,}22\,, \quad x_2(t) \to 1{,}09\,, \quad x_3(t) \to 0{,}82\,, \quad x_4(t) \to 0{,}87\,, \quad \text{cuando } t \to \infty\,.$$

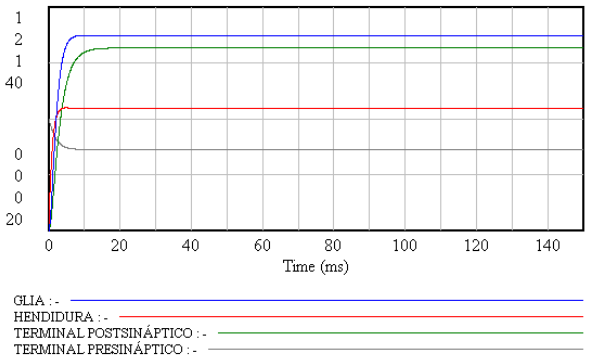


Figura 3.6. Resultado de la simulación.

3.2. Actividad de un ionóforo

Los ionóforos son proteínas que permiten el paso de iones a través de la membrana en la que se insertan. Existen dos tipos principales de ionóforos: transportadores y formadores de canales. Los formadores de canales suelen estar constituidos por dos subunidades protéicas que se desplazan al azar por la membrana; cuando ambas coinciden se forma un canal muy estable que deja pasar iones, cuya consecuencia funcional es la alteración del potencial de membrana.

1. Consideremos la existencia de una variable aleatoria correspondiente a la transición simple entre los estados,
   - E_1: subunidades separadas (ionóforo inactivo)
   - E_2: subunidades juntas (canal activo).
2. Consideremos también que las tasas de transición entre los dos estados estén relacionadas con las probabilidades bien de formación del ionóforo activo a partir de las subunidades separadas (0.3 por unidad de tiempo; esto es, la probabilidad de que se encuentren), o bien de separación de las mismas una vez formado el ionóforo (0.05 por unidad de tiempo; esto es, la probabilidad de que se separen cuando están juntas)

Nos proponemos estudiar el comportamiento del ionóforo a largo plazo, (a) partiendo del estado inactivo; y (b) partiendo del estado activo.

3.2.1. Solución con Mathematica®

El modelo matricial que representa a esta situación es una cadena de Markov cuyo diagrama de estados,

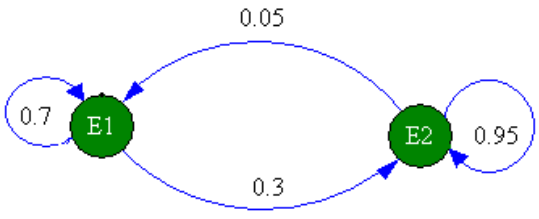


Figura 3.7. Diagrama de estados.

permite escribir $\vec{X}(t+1) = A\vec{X}(t)$, donde $\vec{X}(t) = (x_1(t), x_2(t))^T$ representa la probabilidad del estado $E_i\,, i = 1, 2$, en el tiempo t. Es decir,

$$\begin{pmatrix} x_1(t+1) \\ x_2(t+1) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0{,}7 & 0{,}05 \\ 0{,}3 & 0{,}95 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \end{pmatrix}, \quad t = 0,\, 1,\, 2\cdots \tag{3.6}$$

La cadena de Markov es regular ya que todos los elementos de la matriz A son no nulos. Por lo tanto, la matriz A^k, con k "suficientemente grande"se obtiene a partir del vector propio asociado al autovalor $\lambda = 1$.

$$\begin{pmatrix} -0{,}3 & 0{,}05 \\ 0{,}3 & -0{,}05 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad \Rightarrow \quad -0{,}3x + 0{,}05y = 0 \quad \Rightarrow \quad \begin{cases} x = \alpha \\ y = 5\alpha \end{cases}$$

Todos los vectores propios asociados al autovalor $\lambda = 1$ son de la forma $(\alpha\,,\, 5\alpha)^T$ con $\alpha \neq 0$. De todos ellos, elegimos aquél cuya suma de sus componentes valga 1 $(0{,}1666\,,\, 0{,}8333)^T$. La matriz buscada A^k con $k \to \infty$ es,

$$A^k = \begin{pmatrix} 0{,}1666 & 0{,}1666 \\ 0{,}8333 & 0{,}8333 \end{pmatrix}$$

siendo $\vec{X(k)} = A^k\, \vec{X(0)}$. Es decir,

$$\begin{pmatrix} x_1(k) \\ x_2(k) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0{,}1666 & 0{,}1666 \\ 0{,}8333 & 0{,}8333 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1(0) \\ x_2(0) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0{,}1666(x_1(0) + x_2(0)) \\ 0{,}8333(x_1(0) + x_2(0)) \end{pmatrix}$$

A largo plazo, existirá una probabilidad de un 0.1666 de que el ionóforo sea no áctivo y de 0.8333 de que lo esté, y éste resultado será independiente de que inicialmente el ionóforo esté activo o inactivo.

3.2.2. Simulación con Vensim®

Si adaptamos la expresión (3.4) a nuestro contexto, podemos reescribir (3.6),

$$\begin{aligned} x_1(t+1) &= 0{,}7x_1(t) + 0{,}05x_2(t) + 0{,}3x_1(t) - 0{,}3x_1(t) \\ x_2(t+1) &= 0{,}3x_1(t) + 0{,}95x_2(t) + 0{,}05x_2(t) - 0{,}05x_2(t) \end{aligned}$$

o bien

$$\begin{aligned} x_1(t+1) - x_1(t) &= -0{,}3x_1(t) + 0{,}05x_2(t) \\ x_2(t+1) - x_2(t) &= 0{,}3x_1(t) - 0{,}05x_2(t) \end{aligned}$$

Haciendo uso de la definición de derivada,

$$\begin{aligned} x_1'(t) &\approx (-0{,}3x_1(t) + 0{,}05x_2(t))/\Delta\, t \\ x_2'(t) &\approx (0{,}3x_1(t) - 0{,}05x_2(t))/\Delta\, t \end{aligned} \tag{3.7}$$

cuyo diagrama de Forrester es el que aparece en la Figura 3.8.

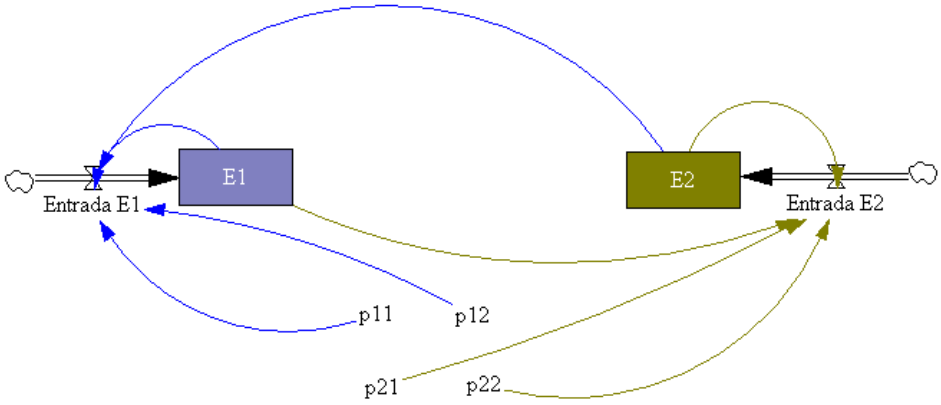


Figura 3.8. Diagrama causal de (3.7).

Las ecuaciones correspondientes a cada uno de los niveles, flujos y variables adoptan la expresión,

---

$$\texttt{E1} = \texttt{INTEG}(\texttt{EntradaE1}, 1) \quad \texttt{E2} = \texttt{INTEG}(\texttt{EntradaE2}, 0)$$
$$\texttt{EntradaE1} = (\texttt{p11} * \texttt{E1} + \texttt{p12} * \texttt{E2})$$
$$\texttt{EntradaE2} = (\texttt{p21} * \texttt{E1} + \texttt{p22} * \texttt{E2})$$
$$\texttt{p11} = -0{,}3 \quad \texttt{p12} = \quad 0{,}05$$
$$\texttt{p21} = \quad 0{,}3 \quad \texttt{p22} = -0{,}05$$

Finalmente, simulamos el modelo utilizando como método de aproximació el de Euler, como tiempo de partida $t = 0{,}01$ y tiempo final $t = 100$.

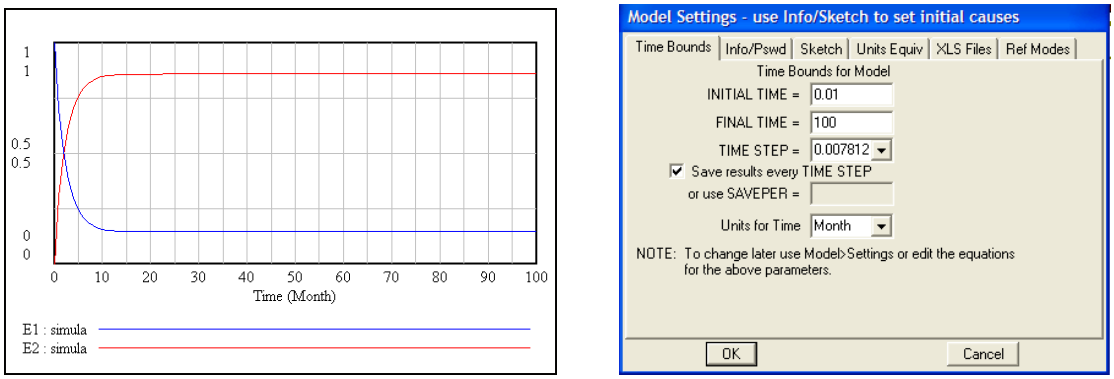


Figura 3.9. Izquierda: Resultado de la simulación. Derecha: Horizonte temporal

La Dinámica de Sistemas permite acercarse al modelo desde una perspectiva más biológica que matemática. Por ejemplo, el Diagrama causal de la Figura 3.10 es una nueva representación de la cadena de Markov (3.6)

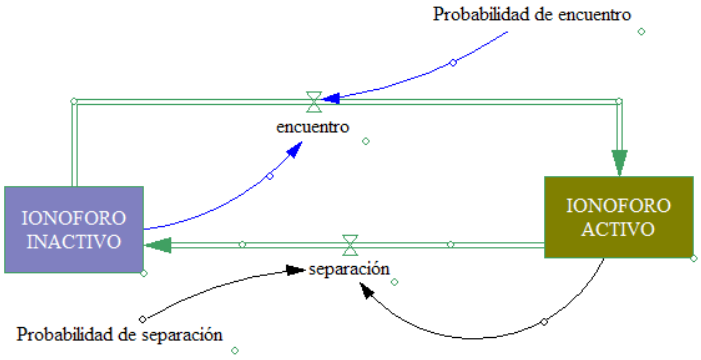


Figura 3.10. Diagrama causal de (3.7).

En esta nueva situación las ecuaciones son,

$$\texttt{IONOFORO INACTIVO} = \texttt{INTEG}(-\texttt{encuentro} + \texttt{separacion}, 1)$$
$$\texttt{IONOFORO ACTIVO} = \texttt{INTEG}(\texttt{encuentro} - \texttt{separacion}, 0)$$
$$\texttt{encuentro} = \texttt{IONOFORO INACTIVO} * \texttt{Probabilidad de encuentro}$$
$$\texttt{separacion} = \texttt{IONOFORO ACTIVO} * \texttt{Probabilidad de separacion}$$
$$\texttt{Probabilidad de encuentro} = 0{,}3$$
$$\texttt{Probabilidad de separacion} = 0{,}05$$

3.3. Modelo de Wright-Fisher de la deriva genética

Una población de tamaño $N = 2$, cuya frecuencia inicial del alelo A_1 se subdivide en otras poblaciones del mismo tamaño[2]. La frecuencia para saber cual será la evolución de dichas subpoblaciones viene dada por la siguiente tabla,

	0	1	2	3	4
0	1	0.316	0.062	0.004	0
1	0	0.422	0.250	0.047	0
2	0	0.211	0.376	0.211	0
3	0	0.047	0.250	0.422	0
4	0	0.004	0.062	0.316	1

donde la columnas representan al número de alelos A_1 en la generación t, y las filas el número de alelos A_1 en la generación $t + 1$.

Nuestro objetivo será estudiar la evolución de la población a lo largo de un número

[2]Basado en [13]

elevado de generaciones, siendo el diagrama de los estados,

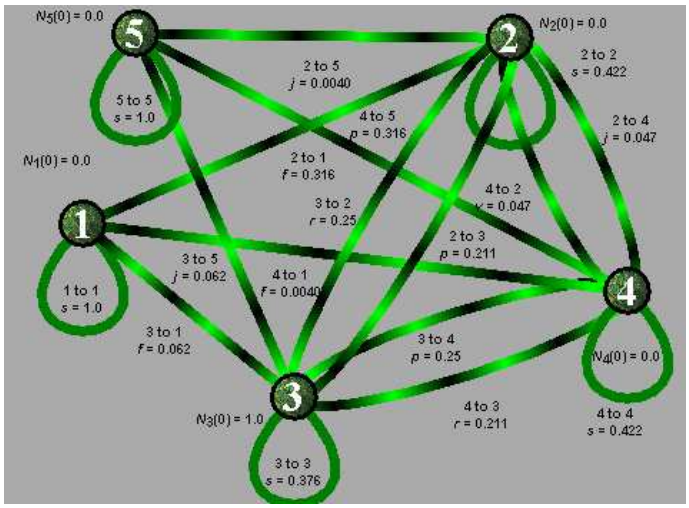


Figura 3.11. Diagrama de los estados.

El modelo matricial es la cadena de Markov, $\vec{X}(t+1) = A\,\vec{X}(t)$, $t = 0,\, 1,\, 2\cdots$ siendo,

$$\begin{pmatrix} x_1(t+1) \\ x_2(t+1) \\ x_3(t+1) \\ x_4(t+1) \\ x_5(t+1) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0{,}316 & 0{,}062 & 0{,}004 & 0 \\ 0 & 0{,}422 & 0{,}250 & 0{,}047 & 0 \\ 0 & 0{,}211 & 0{,}376 & 0{,}211 & 0 \\ 0 & 0{,}047 & 0{,}250 & 0{,}422 & 0 \\ 0 & 0{,}004 & 0{,}062 & 0{,}316 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ x_3(t) \\ x_4(t) \\ x_5(t) \end{pmatrix} \tag{3.8}$$

donde $x_i(t)$, $t = 0,\, 1,\, 2\cdots$, representa a la probabilidad del que el número de alelos A_1 sea de cero, uno, dos, tres y cuatro respectivamente en el período t.

Esta cadena de Markov no es regular ya que cualquier matriz $A^n\,, n \in \mathbb{Z}$ tiene al menos un elemento nulo. En estas circunstancias la matriz,

$$A^k = \begin{pmatrix} 1 & 0{,}75 & 0{,}5 & 0{,}25 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0{,}25 & 0{,}5 & 0{,}75 & 1 \end{pmatrix}$$

se obtiene como $C\,D^k\,C^{-1}$ siendo C la matriz cuyas columnas son los autovectores de A,

$$C = \begin{pmatrix} 1 & 0 & -0{,}547 & -0{,}315 & -0{,}119 \\ 0 & 0 & 0{,}350 & 0{,}632 & 0{,}478 \\ 0 & 0 & 0{,}394 & 0 & -0{,}716 \\ 0 & 0 & 0{,}350 & -0{,}632 & 0{,}478 \\ 0 & 1 & -0{,}547 & 0{,}315 & -0{,}119 \end{pmatrix}$$

y D la matriz diagonal cuyos elementos no nulos son los autovalores de A,

$$D = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0{,}750 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0{,}375 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0{,}093 \end{pmatrix}$$

El comportamiento a "largo plazo"de este modelo será $\vec{X}(k) = A^k \vec{X}(0)$, con $k \to \infty$, y $\vec{X}(0) = (0, 0, 1, 0, 0)^T$

$$\vec{X}(k) = \begin{pmatrix} 1 & 0{,}75 & 0{,}5 & 0{,}25 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0{,}25 & 0{,}5 & 0{,}75 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0{,}5 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0{,}5 \end{pmatrix}$$

La tendencia de la población después de un número grande de generaciones será del 50 % para ningún alelo A_1 y otro 50 % para cuatro alelos A_1. Es decir, fijar la homocigosis y perder la heterocigosis.

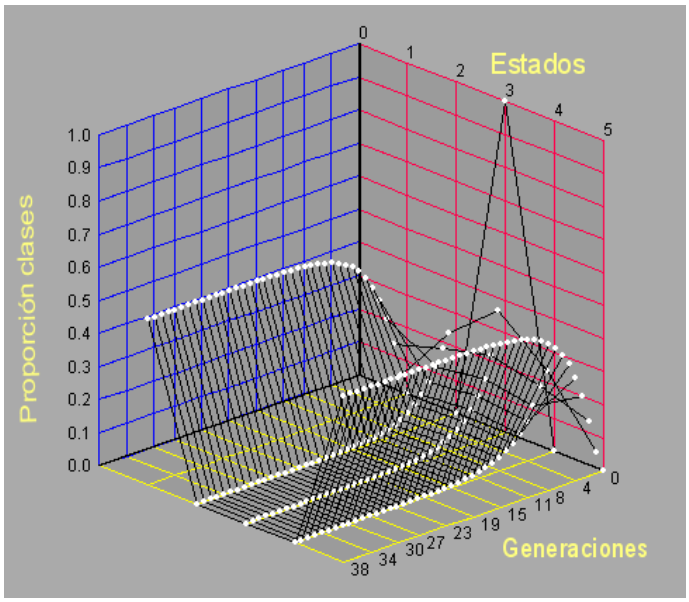


Figura 3.12. Representación de $\vec{X}(k)$.

Este mismo resultado se obtiene utilizando técnicas de Dinámica de Sistemas.

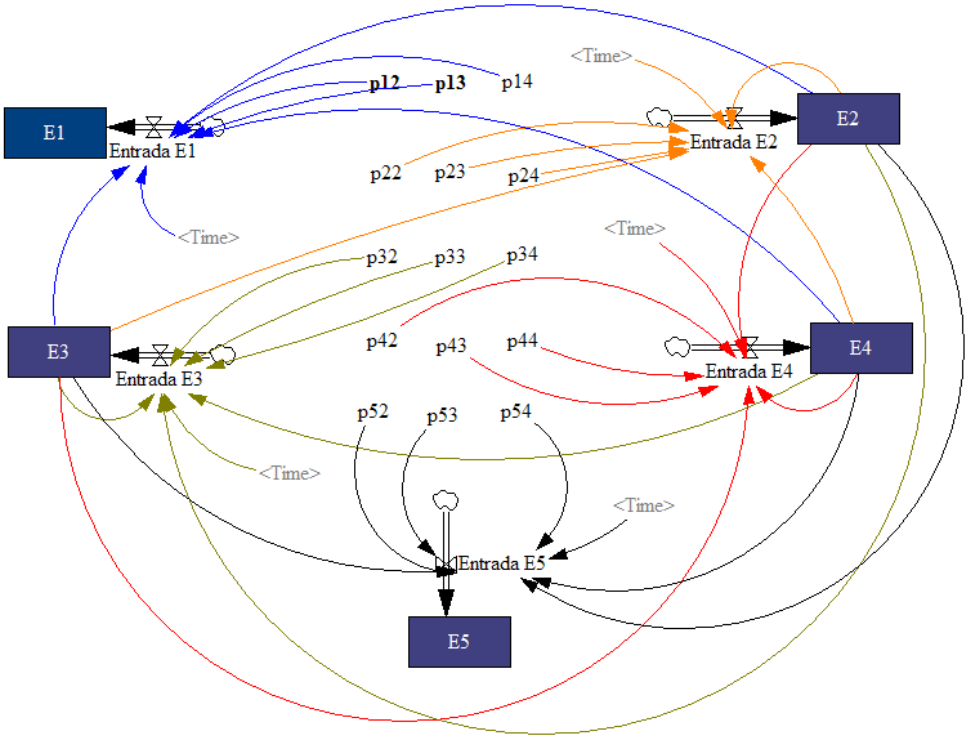


Figura 3.13. Diagrama causal de la cadena de Markov (3.8)

Las ecuaciones correspondientes a cada uno de las variables de estados del modelo son,

$$
\begin{aligned}
&\mathtt{E1} = \mathtt{INTEG}(\mathtt{EntradaE1}, 0) \quad \mathtt{E2} = \mathtt{INTEG}(\mathtt{EntradaE2}, 0)\\
&\mathtt{E3} = \mathtt{INTEG}(\mathtt{EntradaE3}, 1) \quad \mathtt{E4} = \mathtt{INTEG}(\mathtt{EntradaE4}, 0)\\
&\mathtt{E4} = \mathtt{INTEG}(\mathtt{EntradaE5}, 0)\\
&\mathtt{EntradaE1} = (\mathtt{p12} * \mathtt{E2} + \mathtt{p13} * \mathtt{E3} + \mathtt{p14} * \mathtt{E4})\\
&\mathtt{EntradaE2} = (\mathtt{p22} * \mathtt{E2} + \mathtt{p23} * \mathtt{E3} + \mathtt{p24} * \mathtt{E4})\\
&\mathtt{EntradaE3} = (\mathtt{E2} * \mathtt{p32} + \mathtt{E3} * \mathtt{p33} + \mathtt{E4} * \mathtt{p34})\\
&\mathtt{EntradaE4} = (\mathtt{E2} * \mathtt{p42} + \mathtt{E3} * \mathtt{p43} + \mathtt{E4} * \mathtt{p44})\\
&\mathtt{EntradaE5} = (\mathtt{E2} * \mathtt{p52} + \mathtt{E3} * \mathtt{p53} + \mathtt{E4} * \mathtt{p54})\\
&\mathtt{p12} = 0{,}316 \quad \mathtt{p13} = 0{,}062 \quad \mathtt{p14} = 0{,}004\\
&\mathtt{p22} = -0{,}578 \quad \mathtt{p23} = 0{,}25 \quad \mathtt{p24} = 0{,}047\\
&\mathtt{p32} = 0{,}211 \quad \mathtt{p33} = -0{,}624 \quad \mathtt{p34} = 0{,}211\\
&\mathtt{p42} = 0{,}047 \quad \mathtt{p43} = 0{,}25 \quad \mathtt{p44} = -0{,}578\\
&\mathtt{p52} = 0{,}004 \quad \mathtt{p53} = 0{,}062 \quad \mathtt{p54} = 0{,}316
\end{aligned}
$$

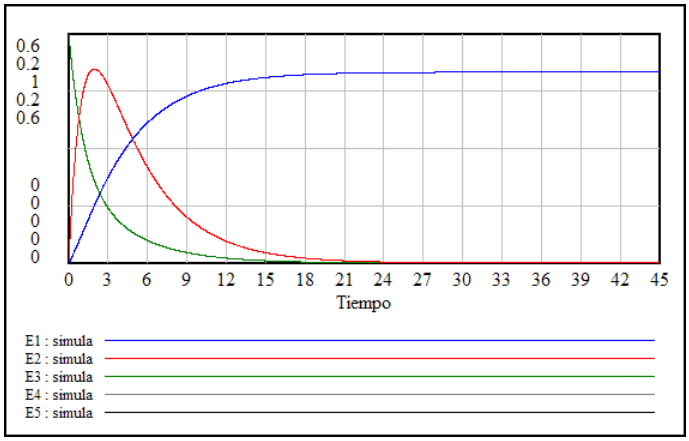


Figura 3.14. Representación de $\vec{X}(k)$.

3.4. Herencia autosómica

Continuaremos aplicando las potencias de una matriz para estudiar la propagación de un rasgo hereditario en generaciones sucesivas, de animales y plantas. Supongamos que el rasgo que se va a heredar, está regido por dos genes, cada uno de los cuales lo identificaremos con las letras `A` y `a`. Si el tipo de herencia es autosómico, los individuos de la población, independientemente del sexo poseen los dos genes. Los posibles pares se designan por `AA, Aa` y `aa`. A estos conjuntos de dos genes se les conoce como genotipo del individuo y determina la forma en que el rasgo controlado por los genes se manifiesta en el individuo. Por ejemplo, en algunas plantas determinan el color de la flor. El genotipo `AA` produce flores rojas, el `Aa` color de rosa y el `aa` blancas. Los genotipos `AA` y `Aa` tienen los ojos color café y el genotipo `aa` de color azul. En este caso se dice que el gen `A` **domina** al `a`, o que `a` es recesivo con respecto al `A`.

	AAxaa	AAxAa	AAxaa	AaxAa	Aaxaa	aaxaa
AA	1	0.5	0	0.25	0	0
Aa	0	0.5	1	0.5	0.5	1
aa	0	0	0	0.25	0.5	1

Tabla 3.1

Si la herencia es autosómica, un individuo hereda un gen de cada uno de los pares de genes de sus padres, formando así su propio par. Es el azar el que determina cuál de los dos genes de un progenitor pasa a su descendiente. Si uno de los padres es del genotipo `Aa`, es igualmente probable que el descendiente herede, de ese progenitor el gen `A` o el gen `a`. Si uno de los dos padres es del genotipo `aa` y el otro del `Aa`, el descendiente recibirá siempre un gen `a` del `aa` y un gen `A` o `a`, con igual probabilidad, del progenitor del genotipo `aa`. Así, el descendiente tiene la misma probabilidad del

ser del genotipo `AA` o del `Aa`. En la Tabla 3.1, se encuentra una lista completa de las probabilidades de los posibles genotipos de los descendientes para todas las combinaciones posibles de los genotipos de los padres.

Supongamos que un agricultor tiene una gran población de plantas con una cierta distribución de tres tipos de genotipos, `AA, Aa`, y `aa`. Desea iniciar un programa de cultivos en el que todas las plantas de la población sean fecundadas por una planta del genotipo `AA`.

En primer lugar buscaremos la fórmula de la distribución de los tres posibles genotipos de la población, después de un cierto número de generaciones. Para ello, y con $n = 0, 1, 2, \cdots$ escribiremos

- a_n = la fracción de las plantas del genotipo `AA` que hay en la generación de orden n
- b_n = la fracción de las plantas del genotipo `Aa` que hay en la generación de orden n
- c_n = la fracción de las plantas del genotipo `aa` que hay en la generación de orden n

En consecuencia, a_0, b_0 y c_0 especifican la distribución inicial de los genotipos. también se tiene que:

$$a_n + b_n + c_n = 1 \; ; n = 0, 1, 2, \cdots$$

Por medio de la tabla anterior se determina la distribución de los genotipos en cada generación, a partir de la distribución en la generación anterior si se aplican las siguientes ecuaciones para $n = 1, 2, \cdots$:

$$\begin{cases} a_n = a_{n-1} + \frac{1}{2} b_{n-1} \\ b_n = c_{n-1} + \frac{1}{2} b_{n-1} \\ c_n = 0 \end{cases} \tag{3.9}$$

Por ejemplo, la primera de las ecuaciones establece que todos los descendientes de una planta del genotipo `AA` serán también `AA`, si se sigue este programa de cultivo y que la mitad de las descendientes de una planta del genotipo `Aa` serán del genotipo `AA`. Estas ecuaciones podemos escribirlas de manera matricial:

$$\vec{x}(n) = M\vec{x}(n-1) \; ; \quad n = 1, 2, \cdots$$

donde:

$$\vec{x}(n) = \begin{pmatrix} a_n \\ b_n \\ c_n \end{pmatrix} ; \quad \vec{x}(n-1) = \begin{pmatrix} a_{n-1} \\ b_{n-1} \\ c_{n-1} \end{pmatrix} ; \quad M = \begin{pmatrix} 1 & \frac{1}{2} & 0 \\ 0 & \frac{1}{2} & 1 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} .$$

Por la ecuación $\vec{x}(n) = M\vec{x}(n-1)$, se deduce:

$$\vec{x}(n) = M\vec{x}(n-1) = M^2\vec{x}(n-2) = \cdots = M^n\vec{x}(0)\,.$$

Entonces, si se puede encontrar una expresión explícita para M^n, se puede aplicar la ecuación anterior y obtener una expresión explícita para $\vec{x}(n)$. Para encontrar la expresión de M^n, procederemos diagonalizando la matriz M, es decir, hay que encontrar una matriz invertible C y una matriz diagonal D tales que:

$$M = CDC^{-1}\,.$$

Multiplicando n veces:

$$M^n = CD^nC^{-1}\,.$$

En nuestro caso:

$$|M - \lambda I| = 0 \Rightarrow \lambda_1 = 1; \quad \lambda_2 = \frac{1}{2}; \quad \lambda_3 = 0\,,$$

y los valores propios asociados son:

$$\vec{v}_1 = (1,\,0,\,0)^T\,, \quad \vec{v}_2 = (1,\,-1,\,0)^T\,, \quad \vec{v}_3 = (1,\,-2,\,1)^T\,.$$

Sustituyendo:

$$\vec{x}(n) = \begin{pmatrix} 1 & 1 & 1 \\ 0 & -1 & -2 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} . \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & (\frac{1}{2})^n & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} . \begin{pmatrix} 1 & 1 & 1 \\ 0 & -1 & -2 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a_0 \\ b_0 \\ c_0 \end{pmatrix} .$$

Es decir:

$$\vec{x}(n) = \begin{pmatrix} a_n \\ b_n \\ c_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 1-(\frac{1}{2})^n & 1-(\frac{1}{2})^{n-1} \\ 0 & (\frac{1}{2})^n & (\frac{1}{2})^{n-1} \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} . \begin{pmatrix} a_0 \\ b_0 \\ c_0 \end{pmatrix} .$$

Operando:

$$\vec{x}(n) = \begin{pmatrix} a_0 + b_0 + c_0 - (\frac{1}{2})^n b_0 - (\frac{1}{2})^{n-1} c_0 \\ (\frac{1}{2})^n b_0 + (\frac{1}{2})^{n-1} c_0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

Y como $a_0 + b_0 + c_0 = 1$, se tiene, para $n = 1, 2, \cdots$:

$$\begin{cases} a_n = 1 - (\frac{1}{2})^n b_0 - (\frac{1}{2})^{n-1} c_0 \\ b_n = (\frac{1}{2})^n b_0 + (\frac{1}{2})^{n-1} c_0 \\ c_n = 0 \end{cases}$$

Estas son las fórmulas explícitas que proporcionan las fracciones de los genotipos de la generación de plantas de orden n, expresadas en función de las fracciones de los genotipos iniciales.

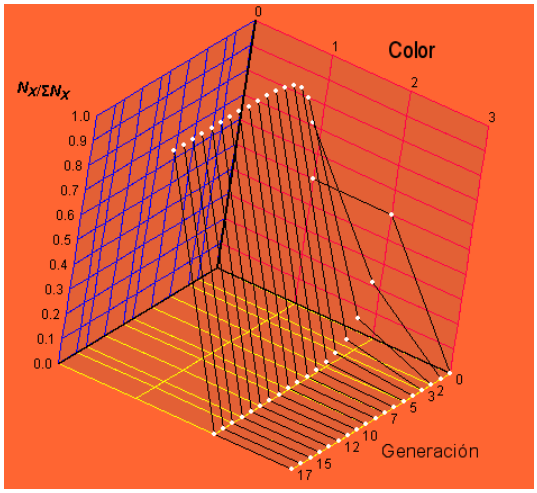


Figura 3.15. Evolución de cada uno de los colores.

Como $(\frac{1}{2})^n$ tiende a cero cuando n, tiende a infinito, de estas ecuaciones se desprende que:

$$a_n \to 1, \qquad b_n \to 0, \qquad c_n = 0$$

Cuando n tiende a infinito, es decir, en el limite, todas las plantas de la población serán del tipo `AA`.

3.4.1. Solución con `Vensim`®

Para poder construir el diagrama causal del modelo, necesitamos reescribir el sistema (3.9) como,

$$\begin{cases} a_n - a_{n-1} = 0{,}5b_{n-1} \\ b_n - b_{n-1} = -0{,}5b_{n-1} + c_{n-1} \\ c_n - c_{n-1} = -c_{n-1} \end{cases}$$

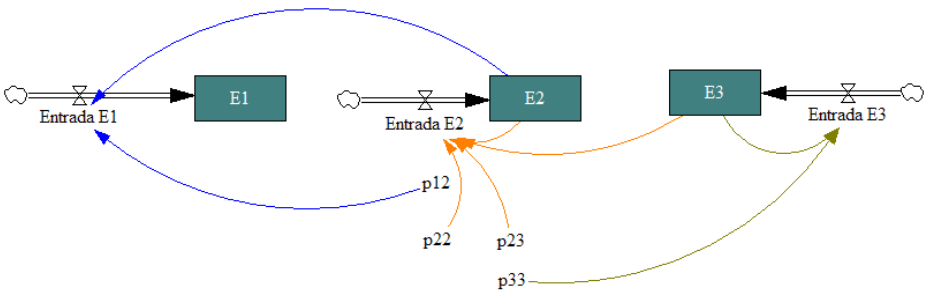


Figura 3.16. Diagrama causal del modelo matricial.

Las ecuaciones que debemos introducir son,

$$
\begin{aligned}
&\texttt{E1} = \texttt{INTEG}(\texttt{EntradaE1}, 0) \quad \texttt{E2} = \texttt{INTEG}(\texttt{EntradaE2}, 0{,}25)\\
&\texttt{E3} = \texttt{INTEG}(\texttt{EntradaE3}, 0{,}75)\\
&\texttt{EntradaE1} = \texttt{p12} * \texttt{E2}\\
&\texttt{EntradaE2} = (\texttt{p22} * \texttt{E2} + \texttt{p23} * \texttt{E3})\\
&\texttt{EntradaE3} = \texttt{p33} * \texttt{E3}\\
&\texttt{p12} = 0{,}5 \quad \texttt{p22} = -0{,}5 \quad \texttt{p23} = 1 \quad \texttt{p33} = -1
\end{aligned}
$$

Una vez realizada la simulación del modelo, volvemos a obtener el mismo resultado, a largo plazo todas las flores serán de color rojas.

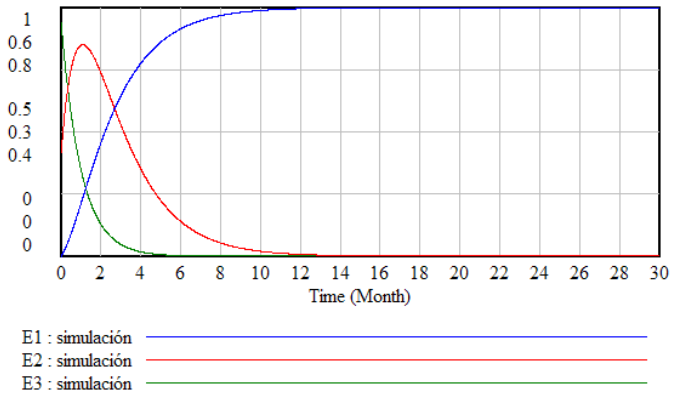


Figura 3.17. Resultados de la simulación.

3.5. Dinámica de claros y sucesión forestal

El modelo de Horn (1974) de sucesión forestal[3] se basa en analizar la mortalidad de árboles individuales y su sustitución. Partimos de una población en la que la probabilidad de que, dentro de un intervalo de tiempo, un árbol de esa especie sea reemplazado por otro de la misma especie o de otra diferente viene dada por la siguiente tabla:

	ABEDUL	TUPELO NEGRO	ARCE ROJO	HAYA
ABEDUL	0.05	0.01	0	0
TUPELO NEGRO	0.36	0.57	0.14	0.01
ARCE ROJO	0.50	0.25	0.55	0.03
HAYA	0.09	0.17	0.31	0.96

[3]Basado en [20]

Deseamos conocer, en primer lugar, que si partimos inicialmente de una población de 100 abedules, ¿cuántos ejemplares de cada especie esperaríamos tener después de un número "grande"de generaciones?, y además, ¿cuál será la distribución ideal para alcanzar el equilibrio en el menor tiempo posible?

Es inmediato comprobar que el siguiente modelo matricial representa a la situación planteada,

$$\begin{pmatrix} x_1(t+1) \\ x_2(t+1) \\ x_3(t+1) \\ x_4(t+1) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 0{,}05 & 0{,}01 & 0 & 0 \\ 0{,}36 & 0{,}57 & 0{,}14 & 0{,}01 \\ 0{,}50 & 0{,}25 & 0{,}55 & 0{,}03 \\ 0{,}09 & 0{,}17 & 0{,}31 & 0{,}96 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ x_3(t) \\ x_4(t) \end{pmatrix}, \quad t = 0,\ 1,\ 2,\ 3 \cdots \tag{3.10}$$

donde $x_1(t)$ representa al número de abedules, $x_2(t)$ el número de tuperos negros, $x_3(t)$ el de arces rojos y $x_4(t)$ el número de hayas, en el período t. El modelo es una cadena de Markov regular, ya que todos los elementos del cuadrado de la matriz estocástica A que la representa, son no nulos.

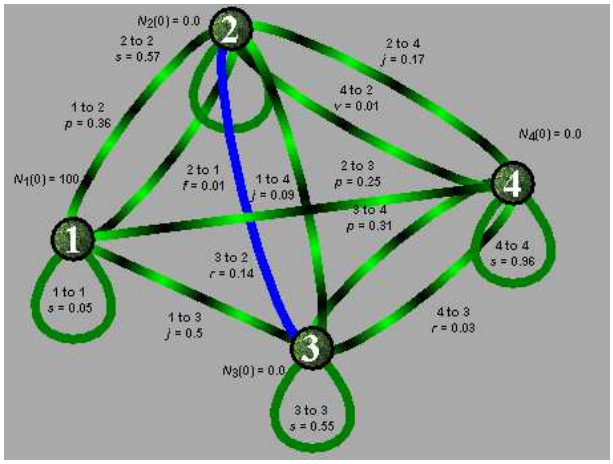


Figura 3.18. .

El vector propio asociado al autovalor $\lambda = 1$, que nos interesa es,

$$\vec{V} = (0{,}00050824,\ 0{,}0482828,\ 0{,}0851272,\ 0{,}866082)$$

y en consecuencia, la distrución de árboles después de un "número suficiente"de períodos $\vec{X}(k)$, se calcula multiplicando $A^k\,\vec{X}(0)$, donde $\vec{X}(0) = (100, 0, 0, 0)^T$,

$$\begin{pmatrix} x_1(k) \\ x_2(k) \\ x_3(k) \\ x_4(k) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 0{,}0005 & 0{,}0005 & 0{,}0005 & 0{,}0005 \\ 0{,}048 & 0{,}048 & 0{,}048 & 0{,}048 \\ 0{,}085 & 0{,}085 & 0{,}085 & 0{,}085 \\ 0{,}866 & 0{,}866 & 0{,}866 & 0{,}866 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 100 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0{,}05 \\ 4{,}8 \\ 8{,}5 \\ 86{,}6 \end{pmatrix}$$

En conclusión, a largo plazo exitirá una probabilidad del 0.5 % de que el árbol sea un abedul, un 4.8 % de que sea un tupelo negro, un 8.5 % de que sea un arce rojo y

un 86.6 % de que sea una haya.

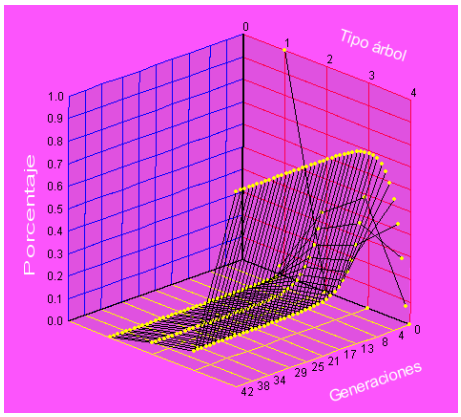


Figura 3.19. .

3.5.1. Simulación con Vensim®

La Figura 3.20 representa el Diagrama de Forrester correspondiente al sistema,

$$\begin{cases} x_1(t+1) - x_1(t) = -0{,}95x_1(t) + 0{,}01x_2(t) \\ x_2(t+1) - x_2(t) = 0{,}36x_1(t) - 0{,}43x_2(t) + 0{,}14x_3(t) + 0{,}01x_4(t) \\ x_3(t+1) - x_3(t) = 0{,}50x_1(t) + 0{,}17x_2(t) + 0{,}31x_2(t) - 0{,}04x_4(t) \end{cases}$$

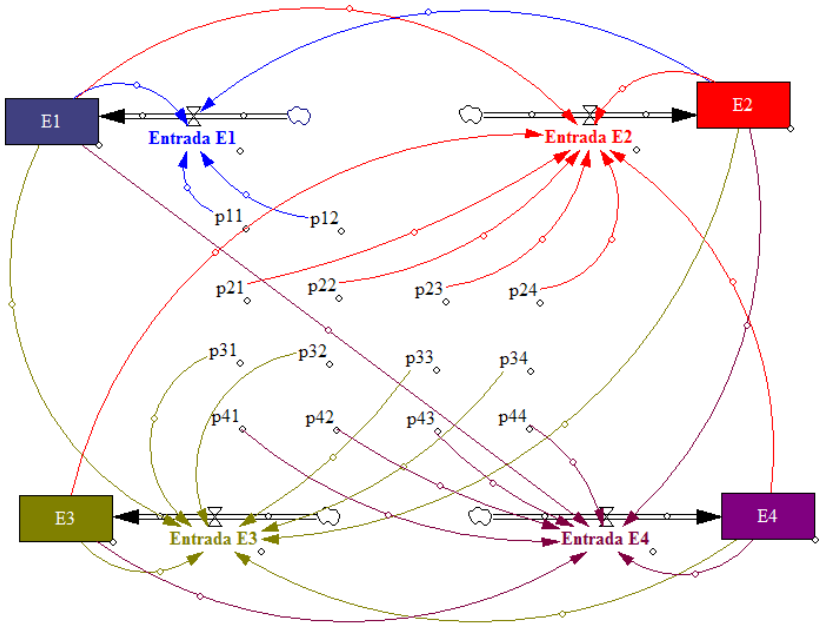


Figura 3.20.

siendo sus ecuaciones,

$$
\begin{aligned}
&\texttt{E1} = \texttt{INTEG}(\texttt{EntradaE1}, 100) \quad \texttt{E2} = \texttt{INTEG}(\texttt{EntradaE2}, 0)\\
&\texttt{E3} = \texttt{INTEG}(\texttt{EntradaE3}, 0) \quad \texttt{E4} = \texttt{INTEG}(\texttt{EntradaE4}, 0)\\
&\texttt{EntradaE1} = \texttt{p11} * \texttt{E1} + \texttt{p12} * \texttt{E2}\\
&\texttt{EntradaE2} = \texttt{p21} * \texttt{E1} + \texttt{p22} * \texttt{E2} + \texttt{p23} * \texttt{E3} + \texttt{p24} * \texttt{E4}\\
&\texttt{EntradaE3} = \texttt{p31} * \texttt{E1} + \texttt{p32} * \texttt{E2} + \texttt{p33} * \texttt{E3} + \texttt{p34} * \texttt{E4}\\
&\texttt{EntradaE4} = \texttt{p41} * \texttt{E1} + \texttt{p42} * \texttt{E2} + \texttt{p43} * \texttt{E3} + \texttt{p44} * \texttt{E4}\\
&\texttt{p11} = -0{,}95 \quad \texttt{p12} = 0{,}01 \quad \texttt{p21} = 0{,}36 \quad \texttt{p22} = -0{,}43\\
&\texttt{p23} = 0{,}14 \quad \texttt{p24} = 0{,}01 \quad \texttt{p31} = 0{,}5 \quad \texttt{p32} = 0{,}25\\
&\texttt{p33} = -0{,}45 \quad \texttt{p34} = 0{,}03 \quad \texttt{p41} = 0{,}09 \quad \texttt{p42} = 0{,}17\\
&\texttt{p43} = 0{,}31 \quad \texttt{p44} = -0{,}04
\end{aligned}
$$

Una vez simulado el modelo el resultado obtenido, representado en la Figura 3.21, confirma al ya encontrado anteriormente, esto es, a largo plazo lo más probable (con un 86 %) es que el arból sea una haya.

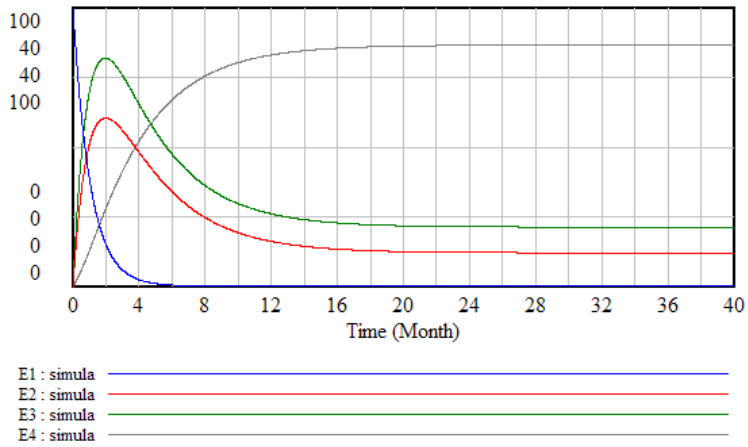


Figura 3.21 .

3.6. Evolución de una cohorte de lince ibérico

Una tabla de vida es una tabla estadística, donde se recogen el número de individuos en cada una de las edades, sus probabilidades de supervivencia y sus tasas de fecundidad. La notación que usaremos será la siguiente: utilizaremos x para referirnos a la edad de un individuo, generalmente en años (aunque la unidad puede cambiarse). Un individuo está en la edad 0 si se encuentra entre 0 y 12 meses. Usaremos la constante k para referirnos a la edad final de la tabla de vida, que será aquella en la que han muertos todos los individuos. De forma equivalente, podemos designar

también la edad de un individuo por su clase de edad. Decir que se encuentra en la clase x es tanto como decir que su edad se encuentra entre $x-1$ y x. Por lo tanto, si el rango de las edades de la población va de 0 a k, el rango de las clases de edades va de 1 hasta k.

Para la elaboración del modelo estamos suponiendo que el número de hembras y machos son iguales y que estudiamos la evolución de una población de hembras.

Definimos la fertilidad como el número medio de hembras que han nacido al finalizar la primavera de una hembra con una edad x determinada, y la representaremos por $b(x)$. Por ejemplo $b(3) = 4$ significa que una hembra de 3 años tiene por término medio, al finalizar la primavera, 4 hembras recién nacidas. La fertilidad será por tanto un número positivo, que al expresar valores medios puede ser cero (el individuo de edad x no es fértil), o bien un número decimal.

Ahora bien, además de la fertilidad para conocer la forma en que crecerá la población es necesario también disponer de la tasa de supervivencia para las diferentes edades, $l(x)$, que se define como la probabilidad de que un individuo sobreviva desde el nacimiento hasta comienzos de la edad x. La representación gráfica de $l(x)$ en función de x nos da una gráfica que se conoce con el nombre de curva de supervivencia, siendo usual utilizar la escala logarítmica para este tipo de representaciones.

Se ha realizado un estudio en la Sierra de Andújar siguiendo la evolución de una cohorte de linces ibéricos a lo largo del tiempo, desde el nacimiento hasta la muerte de cada individuo. La Tabla 3.2 nos da la supervivencia $l(x)$ y la fecundidad $b(x)$,

x	l(x)	b(x)	l(x)b(x)	l(x)b(x)x
0	1.0	0	0	0
1	0.5	0	0	0
2	0.35	2	0.7	1.4
3	0.25	4	1	3
4	0.12	4	0.48	1.92
5	0	0	0	0
Σ	-	-	2.18	6.32

Tabla 3.2.

Para poder estimar el valor r en el modelo exponencial $P(t) = P(0)e^{rt}$ a partir de $l(x)$ y $b(x)$ es necesario encontrar, en primer lugar, otros dos números como son la tasa neta de reproducción R_0 y el tiempo de generación G. El primero de ellos, se define como el número de individuos que por término medio tiene una hembra durante toda su vida. Es decir,

$$R_0 = l(0)b(0) + l(1)b(1) + \cdots + l(5)b(5) = \sum_{x=0}^{5} l(x)b(x) = 2{,}18\,,$$

al ser $R_0 = 2{,}18 > 1$ la población crecerá exponencialmente.

En 1977 *Caughley* definió el tiempo de generación como la edad media de los hijos de todos los individuos producidos por la población. Se calcula de la manera siguiente:

$$G = \frac{\sum_{x=0}^{k} l(x)b(x)x}{\sum_{x=0}^{k} l(x)b(x)} = \frac{6{,}32}{2{,}18} = 2{,}899\,.$$

Si suponemos que una población crece exponencialmente, entonces para el tiempo G obtenemos $N_G = N_0 e^{rG}$, es decir, $N_G/N_0 = e^{rG}$. El número N_G/N_0 es aproximadamente la tasa neta de reproducción R_0.

$$R_0 = e^{rG} \quad \Rightarrow \quad r \approx \frac{\ln R_0}{G} = \frac{\ln 2{,}18}{2{,}899} = 0{,}26825\,.$$

la población de linces crecerá exponencialmente $P(t) = P(0)e^{0{,}26825\,t}$ tal y como puede apreciarse en la Figura 3.22.

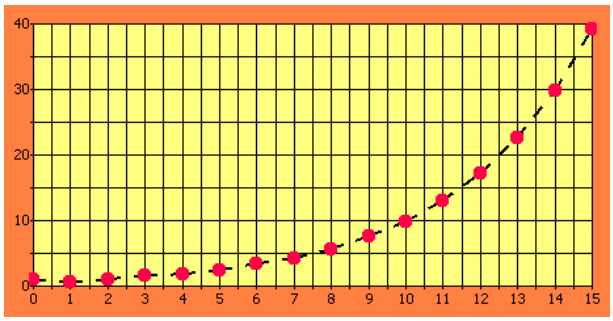


Figura 3.22. Representación de $P(t) = P(0)e^{0{,}26825\,t}$.

A continuación estudiamos la **evolución de una población dividida en clases de edades**. Conocido el valor de r, como acabamos de ver, podemos predecir el tamaño total de la población usando las ecuaciones del crecimiento exponencial. Pero también sería interesante conocer como evoluciona el número de individuos que hay en cada una de las clases. Supongamos que

$$\vec{N(t)} = (n_1(t), n_2(t), \cdots, n_k(t))^T\,,$$

donde $n_i(t)$ indica el número de individuos en la clase i para el tiempo t. A partir de este momento nos referiremos a la clase de edad a la que pertenece el individuo, en lugar de referirnos a su edad. Por esta razón, la probabilidad de que un individuo que se encuentra en la clase i sobreviva y pase a la clase $i+1$ vendrá dada por

$$b_i = \frac{l(i)}{l(i-1)}\,.$$

Definimos la fertilidad de los individuos que se encuentran en la clase i como

$$a_i = b(i)b_i\,.$$

Teniendo en cuenta estos valores, podemos describir la evolución de la población divida en 5 clases de edades, de la siguiente manera:

$$\begin{cases} n_1(t+1) &= a_1n_1(t) + a_2n_2(t) + a_3n_3(t) + a_4n_4(t) + a_5n_5(t) \\ n_2(t+1) &= b_1n_1(t) \\ n_3(t+1) &= b_2n_2(t) \\ n_4(t+1) &= b_3n_3(t) \\ n_5(t+1) &= b_4n_4(t) \end{cases}$$

O bien de forma matricial

$$\begin{pmatrix} n_1(t+1) \\ n_2(t+1) \\ n_3(t+1) \\ n_4(t+1) \\ n_5(t+1) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a_1 & a_2 & a_3 & a_4 & a_5 \\ b_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & b_2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & b_3 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & b_4 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} n_1(t) \\ n_2(t) \\ n_3(t) \\ n_4(t) \\ n_5(t) \end{pmatrix} \quad \Rightarrow \quad N(\vec{t+1}) = L\vec{N(t)}\,.$$

La matriz L sabemos que es la matriz de Leslie y tiene como primera fila los valores de la fertilidad y su subdiagonal principal es siempre la probabilidad de supervivencia, el resto de los elementos de la matriz son ceros. Puede probarse que para una población con tasas de nacimientos y muertes constantes, independientemente de los valores iniciales, cuando ha transcurrido un "número adecuado"de generaciones el porcentaje de individuos en cada una de las clases permanece constante, aunque el tamaño total de la población crece exponencialmente.

En la Tabla 3.3 se calculan los coeficientes de la matriz de Leslie que representa a la población de hembras de linces ibéricos de la Sierra de Andujar,

x	l(x)	b(x)	b_i	a_i
0	1	0	-	-
1	0.5	0	0.5	0
2	0.35	2	0.7	1.4
3	0.25	4	0.7142	2.8568
4	0.12	4	0.48	1.92
5	0	0	0	0

Tabla 3.3

Nuestro modelo matricial vendrá dado por:

$$\begin{pmatrix} n_1(t+1) \\ n_2(t+1) \\ n_3(t+1) \\ n_4(t+1) \\ n_5(t+1) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 1{,}4 & 2{,}85 & 1{,}92 & 0 \\ 0{,}5 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0{,}7 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0{,}7142 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0{,}48 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} n_1(t) \\ n_2(t) \\ n_3(t) \\ n_4(t) \\ n_5(t) \end{pmatrix},$$

Si inicialmente $\vec{N}(0) = (56, 10, 8, 6, 0)^T$, podemos encontrar $\vec{N}(1)$ y $\vec{N}(2)$

$$\vec{N}(1) = \begin{pmatrix} n_1(1) \\ n_2(1) \\ n_3(1) \\ n_4(1) \\ n_5(1) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 1{,}4 & 2{,}85 & 1{,}92 & 0 \\ 0{,}5 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0{,}7 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0{,}7142 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0{,}48 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 56 \\ 10 \\ 20 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 130 \\ 40 \\ 8 \\ 6 \\ 0 \end{pmatrix}$$

$$\vec{N(2)} = \begin{pmatrix} n_1(2) \\ n_2(2) \\ n_3(2) \\ n_4(t) \\ n_5(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 1{,}4 & 2{,}85 & 1{,}92 & 0 \\ 0{,}5 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0{,}7 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0{,}7142 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0{,}48 & 0 \end{pmatrix}^2 \begin{pmatrix} 130 \\ 40 \\ 8 \\ 6 \\ 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 70{,}17 \\ 24{,}18 \\ 19{,}6 \\ 5 \\ 2{,}74 \end{pmatrix}$$

Podemos hacer una proyección de la población teniendo en cuenta los valores y vectores propios de la matriz de Leslie. Como no existen dos valores consecutivos de a_i, entonces la matriz L posee un valor propio estrictamente dominante. En efecto, si utilizamos el programa `Mathematica`, valor propio estrictamente dominante es $\lambda_1 = 1{,}3174$, es decir, a la larga, la población crece a un ritmo aproximado del 32 %.

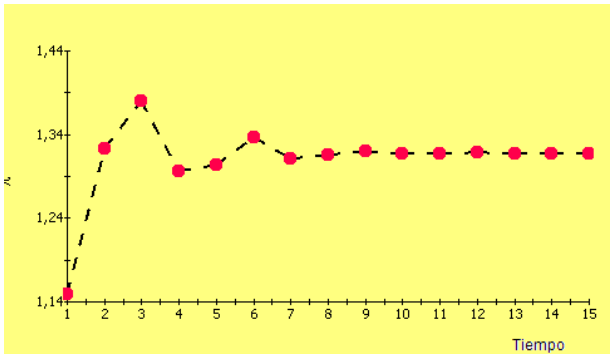


Figura 3.23. Valor propio estrictamente dominante.

La estabilidad en los porcentajes en cada una de las clases viene dada por el vector propio asociado al valor propio λ_1,

$$\vec{V}_1 = (0{,}57792\,,\, 0{,}21933\,,\, 0{,}11654\,,\, 0{,}063187\,,\, 0{,}023022)$$

Es decir, a medida que pasa el número de generaciones las proporciones en cada una de las clases se estabilizarán. En concreto, el 58 % de las hembras de lince ibérico serán jóvenes, el 22 % se encontrarán en la segunda clase, el 22 % a la tercera, el 12 % a la cuarta y el 2 % serán hembras adultas.

Para terminar, podemos relacionar la tasa de reproducción r del modelo exponencial con el valor propio estrictamente dominante En efecto, sabemos que

$$T_n = T_0 e^{rn} = T_0 e^{r(n-1)}.e^r = e^r.T_{n-1}\,.$$

Por otro lado, se puede probar que $T_n \approx \lambda_1 T_{n-1}$. En consecuencia, $e^r \approx \lambda_1$, o bien $r \approx \ln(\lambda_1) = \ln(1{,}3174) = 0{,}268825$.

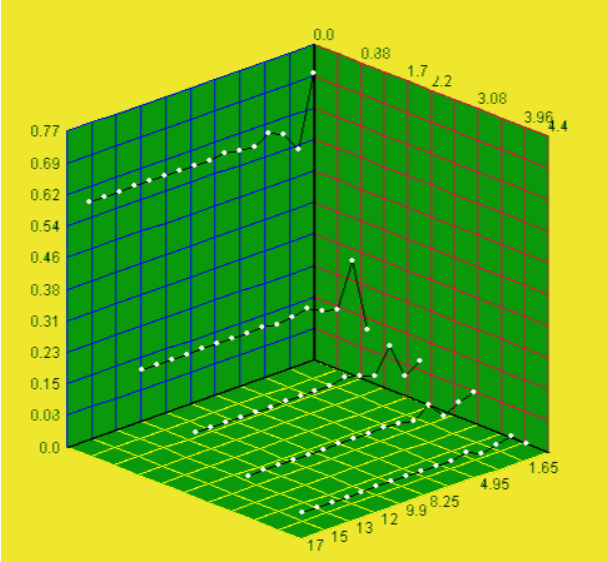


Figura 3.24. Proporciones por clases.

3.7. El Thar del Himalaya

El Thar del Himalaya[4], es un ungulado que se introdujo hace justo un siglo en los Alpes de Nueva Zelanda a partir de 13 individuos fundadores, los cuales provenían de una población de 29 individuos mantenidos en cautividad. Este modelo se presenta como un buen ejemplo de reintroducción de especies en cautividad a partir de pequeñas poblaciones iniciales.

Se conocen las Tablas de Vida generadas de datos procedentes del seguimiento durante un año de las hembras de dos grupos poblacionales de Thar en diferentes regiones de los Alpes Neozelandeses: el valle Godley y el valle Rangitata.

- La frecuencia $f(x)$ hace referencia al número de individuos al inicio de la edad x
- La supervivencia nos indica la probabilidad de estar vivo un individuo desde la edad cero hasta la edad x. Es decir, $l(x) = f(x)/205$, siendo $f(x)$ la frecuencia y 205 el número de ejemplares iniciales del valle Godley.

Conocidas la frecuencia $f(x)$ y la fertilidad $b(x)$, nuestro objetivo será doble, por un lado analizar la tabla de vida y en segundo lugar estudiar el comportamiento a largo plazo utilizando para ello el modelo de Leslie que se deduce de la tabla de vida.

Comenzaremos analizando los datos correspondientes al valle Godley.

[4]Modificado de [7]

Edad x	$f(x)$	$b(x)$	$l(x)$	$l(x)b(x)$	$xl(x)b(x)$	b_i	a_i
0	205	0	1	0	0	-	-
1	96	0.005	0.468	0.002	0.002	0.468	0.002
2	94	0.135	0.458	0.061	0.122	0.978	0.132
3	89	0.440	0.434	0.191	0.573	0.947	0.416
4	79	0.420	0.385	0.162	0.648	0.887	0.372
5	68	0.465	0.331	0.154	0.770	0.859	0.399
6	55	0.425	0.268	0.114	0.684	0.809	0.343
7	43	0.460	0.209	0.096	0.672	0.779	0.358
8	32	0.485	0.156	0.075	0.604	0.746	0.361
9	22	0.500	0.107	0.053	0.477	0.685	0.342
10	15	0.500	0.073	0.037	0.370	0.682	0.341
11	10	0.470	0.048	0.022	0.242	0.657	0.308
12	6	0.470	0.029	0.013	0.156	0.604	0.283
> 12	0	0	0	-	-	0	0
Total				0.9809	5.3211		

Para conocer la evolución de la población encontramos en primer lugar la tasa de reproducción,

$$R_0 = l(0)b(0) + l(1)b(1) + \cdots + l(13)b(13) = \sum_{x=0}^{13} l(x)b(x) = 0{,}9809\,,$$

que es un valor muy próximo a uno. Es decir, la población se mantendrá prácticamente constante en el tiempo.

Si suponemos que la población sigue un modelo exponencial del tipo $P(t) = P(0)e^{rt}$, y calculamos el tiempo de generación,

$$G = \frac{\displaystyle\sum_{x=0}^{13} l(x)b(x)x}{\displaystyle\sum_{x=0}^{13} l(x)b(x)} = \frac{5{,}3211}{0{,}9809} = 5{,}4247\,,$$

podemos encontrar la tasa r como,

$$r = \frac{\ln R_0}{G} = \frac{\ln 0{,}9809}{5{,}4247} = -0{,}003554 \tag{3.11}$$

y en consecuencia, $P(t) = P(0)e^{-0{,}0035\,t}$.
El modelo matricial de Leslie que se deduce de la tabla de vida es, $\vec{X}(t+1) = L\,\vec{X}(t)$

siendo la matriz de Leslie,

$$L = \begin{pmatrix} 0{,}00 & 0{,}13 & 0{,}41 & 0{,}37 & 0{,}39 & 0{,}34 & 0{,}35 & 0{,}36 & 0{,}34 & 0{,}34 & 0{,}30 & 0{,}28 & 0 \\ 0{,}46 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0{,}97 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0{,}94 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0{,}88 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0{,}85 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0{,}80 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0{,}77 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0{,}74 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0{,}68 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0{,}68 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0{,}65 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0{,}60 & 0 \end{pmatrix}$$

Al no tener en la primera fila dos ceros consecutivos (dos clases no fértiles), esta matriz posee un valor propio positivo estrictamente dominante $\lambda_1 = 0{,}995933$.

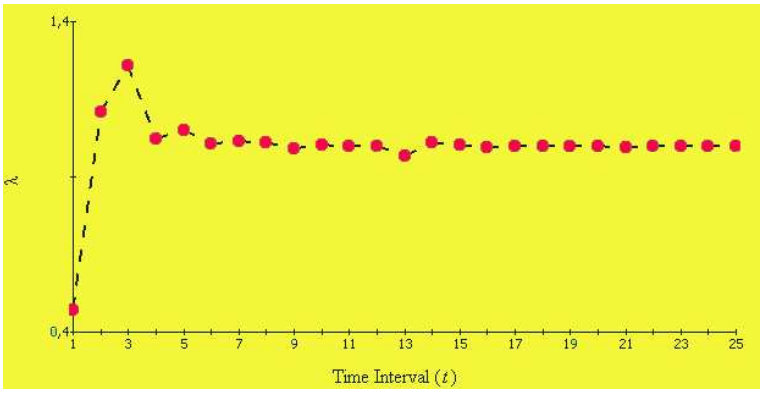


Figura 3.25. Representación de $\lambda_1 = 0{,}995933$

A partir del valor $\lambda_1 = 0{,}995933$ se puede encontrar el parámetro r del modelo exponencial $P(t) = P(0)e^{rt}$ ya que $r = \ln \lambda_1 = \ln 0{,}995933 = -0{,}0040$ que es un valor muy próximo al calculado en (3.11).

A largo plazo, la población permanecerá prácticamente constante (ya que $\lambda_1 \approx 1$, o bien, $r \approx 0$) y además el porcentaje de cada una de las clases también lo será y coincidirá con el siguiente autovalor asociado al λ_1,

$$\vec{V}_{=} (0{,}25,\ 0{,}12,\ 0{,}11,\ 0{,}11\ ,0{,}09,\ 0{,}08,\ 0{,}07,\ 0{,}05,\ 0{,}04,\ 0{,}03,\ 0{,}02,\ 0{,}01,\ 0{,}01)$$

que tiene la propiedad que la suma de sus componentes vale 1, y cuya representación gráfica puede verse en la Figura 3.26

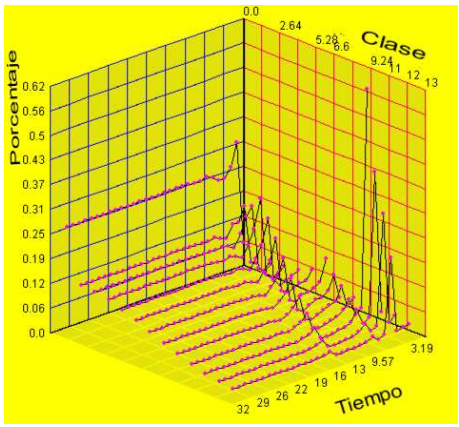


Figura 3.26. Proporciones por clases.

3.8. Modelo de transición de Dypsacus sylvestris

En casos anteriores hemos tenido lo ocasión de trabajar con diferentes modelos matriciales, como son las cadenas de Markov y el modelo de Leslie. Naturalmente, existen muchos más modelos que se originan al modificar las hipótesis de partida, tal y como mostraremos en esta sección. Por ejemplo, si variamos ligeramente el modelo de Leslie en el sentido de permitir que algunos de los individuos puedan permanecer en la misma clases después de un período de tiempo, entonces la diagonal principal de la matriz de proyección, A, que representa al modelo matricial, $\vec{X}(t+1) = A\vec{X}(t)$, puede tener algún elemento no nulo. A este nuevo modelo se le conoce con el nombre de modelo de Usher.

De esta manera, si suponemos un modelo de Leslie con tres clases de edades de 10 años de duración, podemos suponer que el tiempo de paso, de un período al siguiente sea de 5 años en lugar de 10 años. Ahora está justificado que la matriz de proyección que representa a este modelo de Usher tenga algún elemento de la diagonal principal no nulo, ya que es posible que algunas de las hembras que en un momento determinado, t, está en una de las clases, en el período siguiente, $t+1$, puede seguir estando en la misma clase.

Con argumentos parecidos podemos obtener modelos matriciales diferentes, como suele suceder para el caso del Dypsacus sylvestris (Teasel) que mostramos a continuación[5].

.	semilla	semilla 1	semilla 2	roseta peq.	roseta med.	roseta gra.	flor
semilla	0	0	0	0	0	0	635
semilla 1	0.634	0	0	0	0	0	0
semilla 2	0	0.974	0	0	0	0	635
ros. peq.	0.013	0.017	0.011	0	0	0	635
ros. med.	0.109	0.001	0.002	0.077	0.212	0	0
ros. gra.	0.006	0.003	0	0.038	0.281	0	0
flor	0	0	0	0	0.063	1	0

Tabla 3.4

[5]Basado en [32]

El cardo silvestre es una planta invasora bianual de aproximadamente 2 metros, la cual desarrolla espinas en el extremo de la flor, y se suele encontrar en zonas húmedas de Europa. La planta adulta suele tener flores secas. La Tabla 3.4 muestra la probabilidad de cambio al siguiente estadío de desarrollo de esta especie en campo abierto.

Existen siete estados que están relacionados como muestra la Figura 3.27

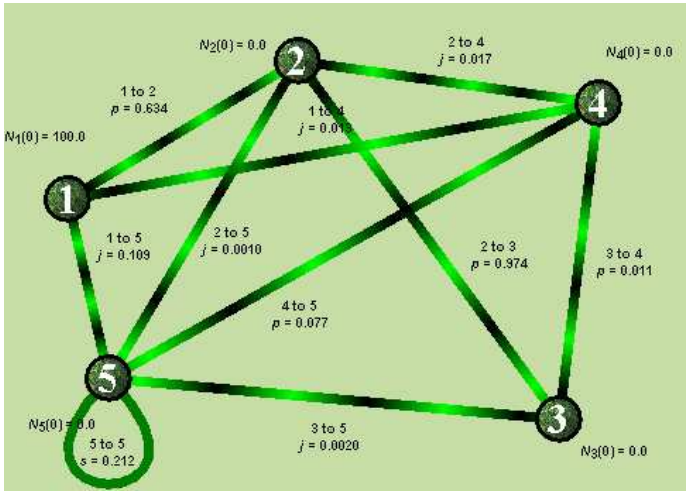


Figura 3.27. Diagrama de estados.

El modelo matricial que representa a esta situción es, $\vec{X}(t+1) = A\vec{X}(t)\,, t = 0, 1, 2, \cdots$, o bien,

$$\begin{pmatrix} x_1(t+1) \\ x_2(t+1) \\ x_3(t+1) \\ x_4(t+1) \\ x_5(t+1) \\ x_6(t+1) \\ x_7(t+1) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 635 \\ 0{,}634 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0{,}974 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0{,}013 & 0{,}017 & 0{,}011 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0{,}109 & 0{,}001 & 0{,}002 & 0{,}077 & 0{,}212 & 0 & 0 \\ 0{,}006 & 0{,}003 & 0 & 0{,}038 & 0{,}281 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0{,}063 & 1 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ x_3(t) \\ x_4(t) \\ x_5(t) \\ x_6(t) \\ x_7(t) \end{pmatrix}$$

Si partimos de una población inicial de 100 semillas, ¿cuál será la evolución de la población?. Para ello, tenemos dos caminos a seguir. El primero consiste calcular con `Mathematica` las sucesivas generaciones $\vec{X}(k) = A^k\vec{X}(0)$,siendo $\vec{X}(0) = (100, 0, 0, 0, 0, 0, 0)^T$.

La segunda opción consiste en probar que la matriz A tiene un valor propio estrictamente dominante. Los autovalores de la matriz son: $\lambda_1 = 2{,}59476$, $\lambda_2 = -0{,}393793 + 2{,}17677\,i$, $\lambda_3 = -0{,}393793 + 2{,}17677\,i$, $\lambda_4 = -1{,}58924$, $\lambda_5 = 0{,}0431524 + 0{,}172076\,i$, $\lambda_6 = 0{,}0431524 + 0{,}172076\,i$, $\lambda_7 = -0{,}0922397$. Al ser los módulos de los números complejos λ_2, λ_3, λ_5, λ_6, menores que ,59476, entonces éste será el valor propio estrictamente dominante.

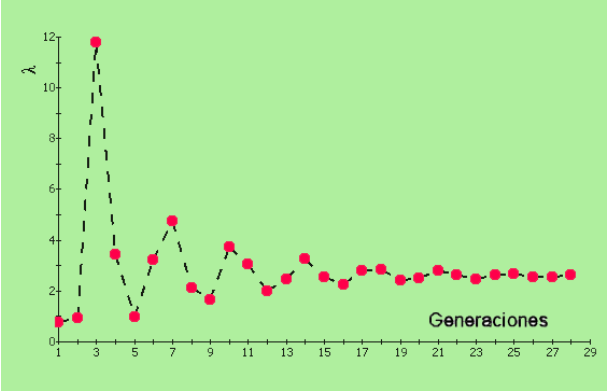


Figura 3.28. Evolución del valor propio estrictamente dominante.

En consecuencia, a largo plazo, la población crecerá a un ritmo de un 159 % cada año. Por otro lado, como el vector

$$(0{,}713782 \;\; 0{,}174404 \;\; 0{,}0654665 \;\; 0{,}00499629 \;\; 0{,}0329418 \;\; 0{,}00549276 \;\; 0{,}00291668)$$

es el autovector asociado al λ_1 cuya suma de sus componentes vale la unidad, podemos concluir, que a largo plazo, el 71 % serán semillas, el 17 % semilla 1, el 6.5 % semilla 2, el 0.5 % roseta pequeña, el 3 % roseta mediana, el 0.5 % roseta grande y el 0.3 % serán flores.

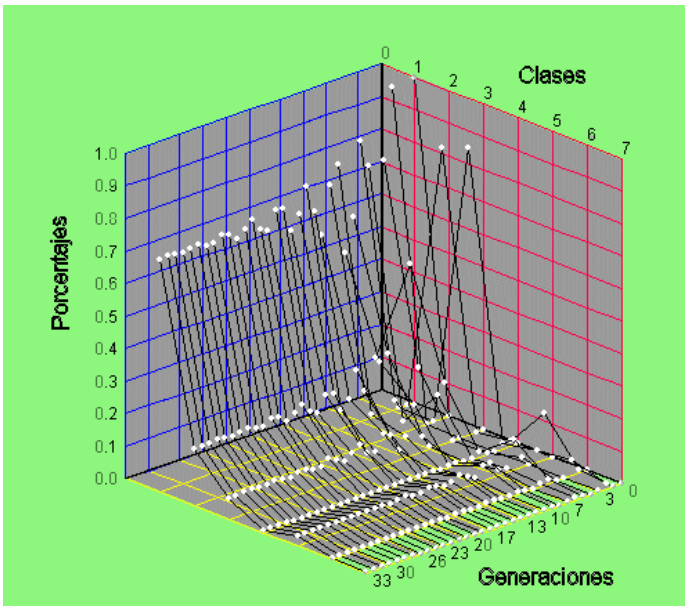


Figura 3.29. Evolución de cada una de las clases.

La Taba 3.5 corresponden a las probabilidades de cambio de un estadio a otro del cardo silvestre en matorral.

.	semilla	semilla 1	semilla 2	roseta peq.	roseta med.	roseta gra.	flor
semilla	0	0	0	0	0	0	635
semilla 1	0.634	0	0	0	0	0	0
semilla 2	0	0.974	0	0	0	0	635
ros. peq.	0.013	0.017	0.011	0	0	0	635
ros. med.	0.109	0.001	0.002	0.077	0.212	0	0
ros. gra.	0.006	0.003	0	0.038	0.281	0	0
flor	0	0	0	0	0.063	1	0

Tabla 3.5

Ahora la matriz A que representa al modelo es,

$$\begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 476 \\ 0{,}423 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0{,}987 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0{,}024 & 0{,}009 & 0{,}006 & 0{,}007 & 0 & 0 & 0 \\ 0{,}044 & 0 & 0 & 0{,}050 & 0{,}158 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0{,}002 & 0{,}008 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0{,}250 & 0 \end{pmatrix}$$

que tiene al $\lambda_1 = 0{,}6141$ como valor propio estrictamente dominante. En consecuencia, a largo plazo, la población disminuirá año tras año en un 39 % y por tanto en el matorral la población de cardo silvestre desaparecerá.

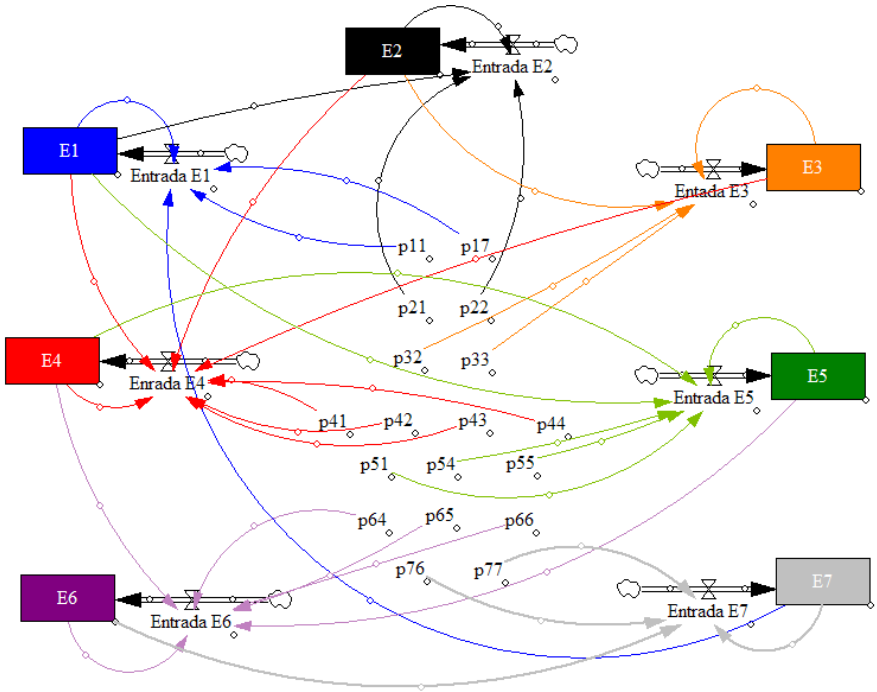


Figura 3.30. Diagrama causal del modelo.

A este mismo resultado podemos llegar si utilizamos Dinámica de Sistemas para el análisis del modelo. En primer lugar escribimos de forma conveniente las ecuaciones del modelo,

$$\begin{cases} x_1(t+\Delta t) - x_1(t) = -x_1(t) + 476x_7(t) \\ x_2(t+\Delta t) - x_2(t) = 0{,}423x_1(t) - x_2(t) \\ x_3(t+\Delta t) - x_3(t) = 0{,}97x_2(t) - x_3(t) \\ x_4(t+\Delta t) - x_4(t) = 0{,}024x_1(t) + 0009x_2(t) + 0{,}006x_3(t) - 0993x_4(t) \\ x_5(t+\Delta t) - x_5(t) = 0{,}044x_1(t) + 0{,}05x_4(t) - 0{,}842x_5(t) \\ x_6(t+\Delta t) - x_6(t) = 0{,}002x_4(t) + 0{,}08x_5(t) - x_6(t) \\ x_7(t+\Delta t) - x_7(t) = 0{,}250x_6(t) - x_7(t) \end{cases}$$

los que nos permite construir el diagrama causal (Figura 3.30) de una manera inmediata. Introducidas las ecuaciones,

---

$\texttt{E1} = \texttt{INTEG}(\texttt{EntradaE1}, 100)$ $\texttt{E2} = \texttt{INTEG}(\texttt{EntradaE2}, 0)$
$\texttt{E3} = \texttt{INTEG}(\texttt{EntradaE3}, 0)$ $\texttt{E4} = \texttt{INTEG}(\texttt{EntradaE4}, 0)$
$\texttt{E5} = \texttt{INTEG}(\texttt{EntradaE5}, 0)$ $\texttt{E6} = \texttt{INTEG}(\texttt{EntradaE6}, 0)$
$\texttt{E7} = \texttt{INTEG}(\texttt{EntradaE7}, 0)$
$\texttt{EntradaE1} = \texttt{p11} * \texttt{E1} + \texttt{p17} * \texttt{E7}$; $\texttt{EntradaE4} = \texttt{p41} * \texttt{E1} + \texttt{p42} * \texttt{E2} + \texttt{p43} * \texttt{E3} + \texttt{p44} * \texttt{E4}$
$\texttt{EntradaE3} = \texttt{p32} * \texttt{E2} + \texttt{p33} * \texttt{E3}$; $\texttt{EntradaE2} = \texttt{p21} * \texttt{E1} + \texttt{p22} * \texttt{E2}$
$\texttt{EntradaE5} = \texttt{p51} * \texttt{E1} + \texttt{p54} * \texttt{E4} + \texttt{p55} * \texttt{E5}$; $\texttt{EntradaE6} = \texttt{p64} * \texttt{E4} + \texttt{p65} * \texttt{E5} + \texttt{p66} * \texttt{E6}$
$\texttt{EntradaE7} = \texttt{p76} * \texttt{E6} + \texttt{p77} * \texttt{E7}$
$\texttt{p11} = -1$ $\texttt{p17} = 76$ $\texttt{p21} = 0{,}423$ $\texttt{p22} = -1$ $\texttt{p32} = 0{,}987$ $\texttt{p33} = -1$ $\texttt{p41} = 0{,}024$
$\texttt{p42} = 0{,}009$ $\texttt{p43} = 0{,}006$ $\texttt{p51} = 0{,}044$ $\texttt{p54} = 0{,}05$ $\texttt{p55} = -0{,}842$ $\texttt{p64} = 0{,}002$
$\texttt{p65} = 0{,}08$ $\texttt{p66} = -1$ $\texttt{p76} = 0{,}25$ $\texttt{p77} = -1$

---

y simulado el modelo, se comprueba como, en efecto, la población de cardo silvestre en un matorral desaparece.

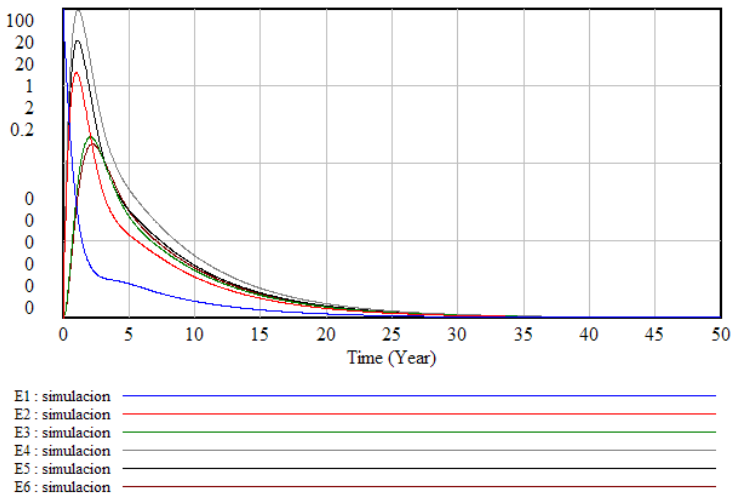
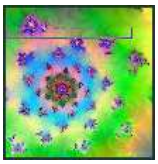


Figura 3.31. Evolución de cada una de las clases.



Capítulo 4

FRACTALES

- Las grandes obras las sueñan los genios, las ejecutan los luchadores, las disfrutan los felices y las critican los inútiles crónicos. *A. Einstein.*

4.1. dimensión fractal

Algunos matemáticos, entre los que se encontraban Hilbert, Cantor y Peano, construyeron a finales del siglo XIX y principios del XX, una nueva familia de curvas que presentaban características muy especiales. Entre otras, eran totalmente irregulares, además la forma de una parte era idéntica al de un trozo de mayor tamaño y era difícil medir su longitud ya que su dimensión era fraccionaria. A dichas curvas se les dio el nombre de fractal y no pueden definirse fácilmente ya que ésta suele estar adaptada al entorno donde aparecen.

La Geometría Fractal está formada por un conjunto de estructuras irregulares obtenidas por algoritmos matemáticos y que se caracterizan por ser autosemejantes y tener dimensión no entera. Fue construida en 1977 por Benoit Mandelbrot y ha tenido una gran repercusión especialmente tras la publicación en 1980 de su libro "La Geometría Fractal de la naturaleza"[23], donde se analizan y modelizan las formas irregulares de la naturaleza.

Actualmente los fractales están siendo utilizados tanto por artistas como por científicos de áreas muy diversas como la medicina, la matemática, la economía, y en general en todos aquellos campos donde aparecen mezclados el orden y el caos. Es de destacar la estrecha relación entre los fractales y algunas formas de la naturaleza, en especial aquellas que tienen la propiedad de ser autosemejantes, evidenciándose la necesidad de estudiar estos objetos con estas nuevas herramientas y desde una nueva perspectivas.

Toda estructura que presente la propiedad de ser invariante respecto de distintas escalas, esto es, que el todo se parezca a sus partes, de manera mas o menos exacta, tiene la posibilidad de ser un fractal. También el caos determinista tiene propiedades idénticas a los fractales, por ejemplo la función biológica de las proteínas. En este caso, estos objetos

pueden ser caracterizados por: la dimensión fractal, la entropía métrica, y el exponente de Liapunov. Ahora bien, de todos estos parámetros, el valor más interesante es su dimensión fractal ya que permite ser interpretado fácilmente.

4.1.1. Dimensión de Hausdorff-Besicovich

Es conocido que la longitud de una curva fractal, como el contorno de una costa, el sistema venoso, etc., depende de la unidad de medida que utilicemos, y en consecuencia no tiene sentido el concepto de longitud. Por tal motivo es necesario conocer su dimensión fractal, que nos indicará en que medida una curva o una superficie "llenaüna porción del espacio donde se encuentra. Por ejemplo, el sistema capilar ocupa el espacio donde se encuentra de una manera tan adecuada que en cierta forma se comporta como si fuera un volumen.

En general, para poder calcular la dimensión fractal de una estructura es necesario:

- Seleccionar un método
- Construir un algoritmo para ejecutarlo
- Diseñar un software que lo haga
- Interpretar el resultado.

La dimensión fractal o de Hausdorff -Besicovich de un objeto en un espacio métrico viene dada por

$$D = \lim_{\epsilon \to 0} \frac{\ln N(\epsilon)}{\ln(1/\epsilon)},$$

donde $N(\epsilon)$ es el número de cuadrados de lado ϵ necesarios para cubrir el objeto.

Existe una gran variedad de métodos o algoritmos para estimar la dimensión fractal de un objeto. Por ejemplo, el método mass-radius muy utilizado en fisiología y medicina, el método del compás (calliper), el método pixel-dilation basado el la dimensión de Minkowski-Boulingand, el método área-perímetro, el método de la varianza, el método de la función de correlación, el método de las funciones de distribución, y los métodos basados en los espectros de potencia de Fourier o en las técnicas de wavelets.

4.1.2. El método box - counting

De todos esto métodos, por su sencillez y la buena aproximación que aporta, el más utilizado es el método box - counting basado en la idea de cubrir y encontrar la probabilidad de que cierto punto pertenezca al conjunto. En concreto, el proceso consiste en contar el número de veces que la imagen corta a un cuadrado de una malla de lado unidad. A continuación se hace disminuir exponencialmente el lado del cuadrado ϵ, y se representa el logaritmo de número de intersecciones $N(\epsilon)$, en función del logaritmo de la inversa del lado $(1/\epsilon)$. La dimensión Box -Counting del objeto coincide con la pendiente de la recta de regresión definida por los puntos del diagrama y es una buena aproximación de la dimensión de Hausdorff-Besicovitch del objeto.

4.2. Geometría fractal y ecología de paisajes

El estudio espacial de un paisaje es de especial interés al presentarse como un factor importante en la diversidad, estabilidad y función ecológica; sus características geométricas de heterogenidad, escala múltiple, y autosimilitud/afinidad puede considerarse como parámetros particulares en cada tipo de modelo de distribución espacial [1]. Desde el punto de vista ecológico, los paisajes se consideran heterogéneos y con una estructura, función y variación dependiente de la escala de estudio. Por ello, un modo de caracterizar un paisaje es mediante el concepto de geometría fractal [22]; la observación clave es que las estructuras que crecen bajo procesos estocásticos realmente no son tan desordenadas como parece observarse a simple vista.

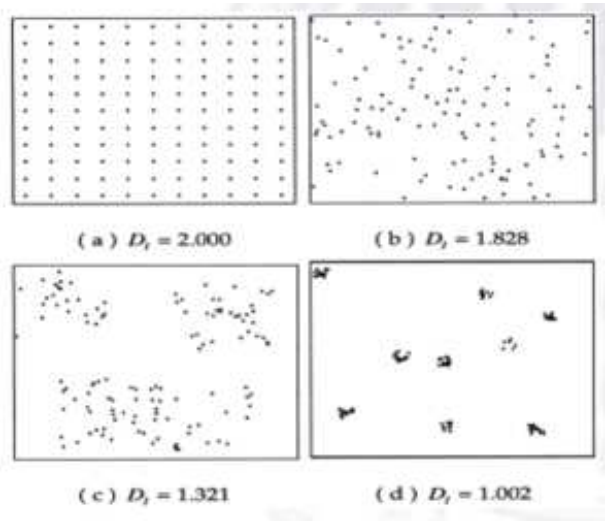


Figura 4.1. Dimensiones fractales de diversas estructuras.

Para estos procesos se ha encontrado una escala de simetría invariante sobre varios órdenes de magnitud que se presenta como un típico principio de orden que puede cuantificarse por simetría fractal.

Se han seleccionado imágenes (1:3000) de la Sierra de Cazorla de la aplicación informática Ortofotografía Digital de Andalucía (ISBN:84-8095-394-2),

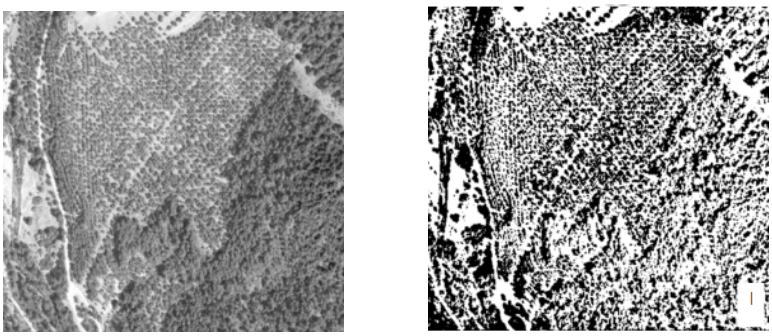


Figura 4.2.

[1] Basado en [8]

las cuales fueron procesadas realizando: segmentación, subtracción de fondo, aumento de contraste, y obtención de la dimensión fractal, con el programa de análisis de imagen de uso libre Image J®.

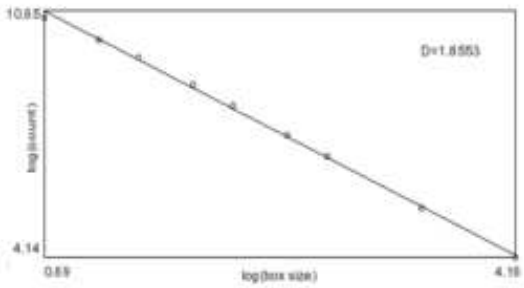


Figura 4.3. Dimensión fractal=1.8563

A continuación se ofrecen los valores de la dimensión fractal correspondientes a diferentes tipos de paisajes.

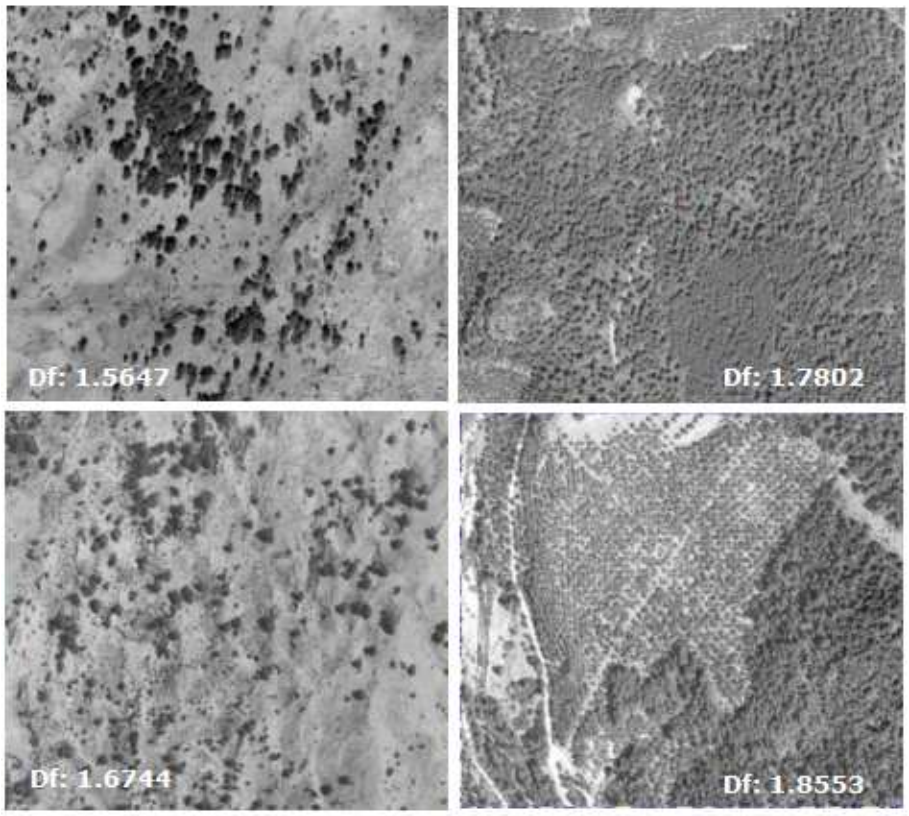


Figura 4.4.

Como se observa, los valores obtenidos pueden asociarse a diferentes tipos de distribución de modo que la dimensión fractal aumente con la expansión y orden de los sistemas boscosos.

El análisis fractal puede ser una herramienta de trabajo muy útil para describir un paisaje y categorizar imágenes que representen distribuciones complejas.

4.3. Dimensión fractal y Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es una patología que va asociada a la edad y se puede definir como un transtorno adquirido y crónico de dos o más de las funciones cerebrales: memoria, lenguaje, pensamiento y conducta, que lleva inexorablemente a un deterioro congnitivo múltiple e invalidante. Es uno de los principales tipos de demencia, se considera que constituye entre el 50 % y el 70 % de las mismas[2]. Desde el punto de vista histológico, se caracteriza fundamentalmente por la muerte de neuronas en el cerebro, por la aparición de deformaciones en algunas de las partes internas como los ventrículos laterales, así como por la pérdida de consistencia y grosor de la corteza cerebral.

La resonancia magnética de imagen (MRI) también se utiliza como método de diagnóstico para la detección de lesiones cerebrales asociadas a la enfermedad de Alzheimer; sin embargo, en muchos casos no se detectan lesiones apreciables aún cuando la sintomatología del paciente indica una neurodegeneración senil. Así pues, puede resultar de utilidad la investigación sobre la aplicación de nuevos parámetros que nos permitan detectar posibles alteraciones morfológicas que puedan mostrar un correlato clínico.

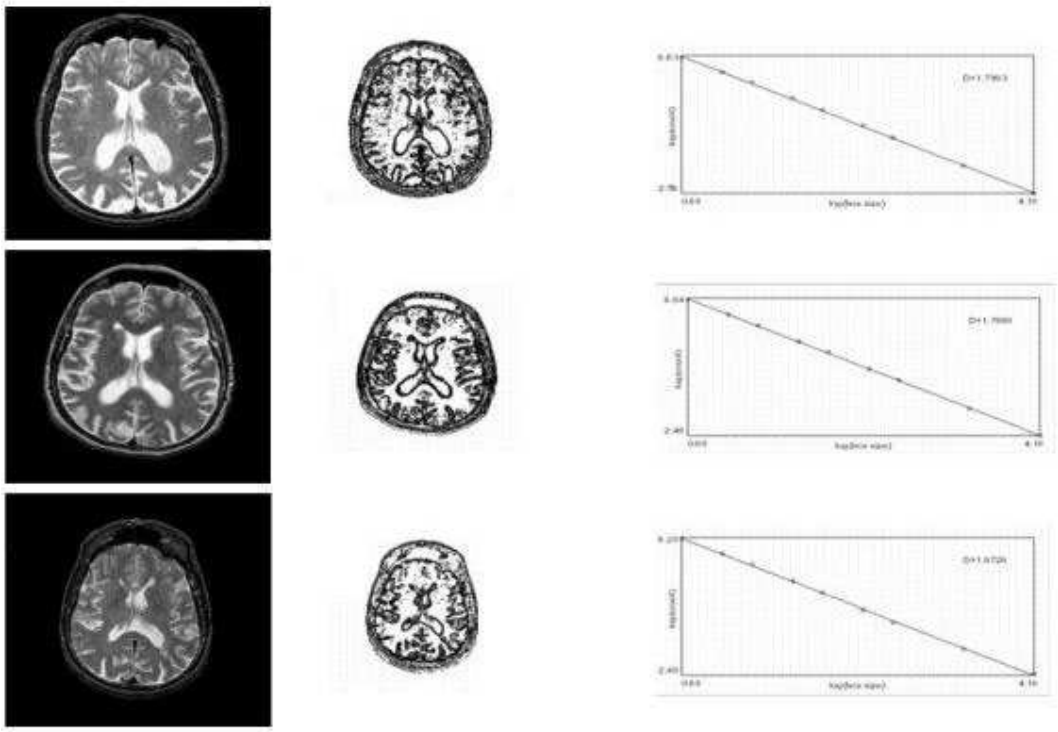


Figura 4.5. Casos estudiados.

La geometría fractal nos ofrece la posibilidad de medir la complejidad morfológica de un sistema, de modo que todos los detalles de la irregularidad de una imagen se puedan condensar en un único parámetro que la define.

El propósito de esta sección es estimar la dimensión fractal de imágenes supratalámicas

[2]Basado en [16]

MRI-T2 de individuos viejos sanos (n=2) y compararlos con los enfermos de Alzheimer.

Mediante el análisis estadístico comprobamos que no existen diferencias significativas entre los datos de individuos control, pero sí de estos con los de los pacientes de Alzheimer. A su vez se encuentran diferencias significativas entre ambos pacientes con Alzheimer, lo cual puede deberse al diferente grado patológico entre ambos enfermos.

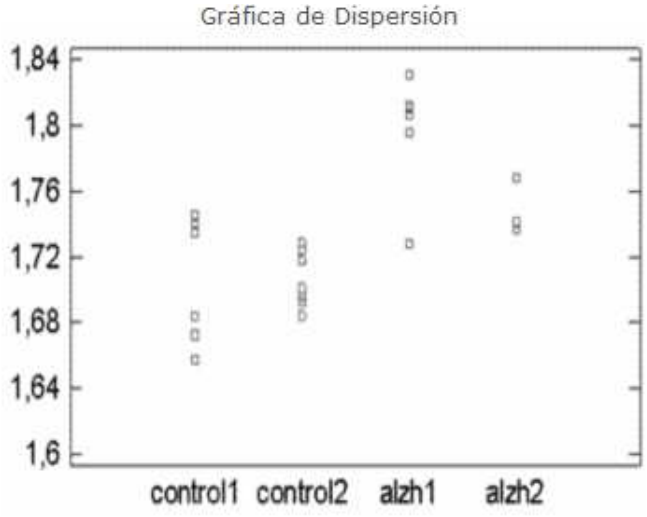


Figura 4.6. .

A la vista de estos resultados proponemos que la dimensión fractal puede ser un parámetro de utilidad como criterio adicional en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. Futuros estudios tratarán de correlacionar la dimensión fractal con el grado de patología.

4.4. Dimensión fractal de células de astrocitoma

La geometría fractal está basada en la observación de estructuras en crecimiento que aparentemente siguen un proceso estocástico pero que realmente pueden ser caracterizadas según esta dimensión. Por tanto, una de las ventajas que ofrece el análisis de la dimensión fractal es poder cuantificar la complejidad y la irregularidad.

Si esto lo aplicamos al crecimiento de cultivos celulares, el aumento de la dimensión fractal es relacionado con la agregación y expansión de células, mientras que el descenso en el valor de la dimensión fractal es relacionado con la diferenciación celular.

El medio `DMEM` y `RPMI` son medios que habitualmente se utilizan para el crecimiento de células de astrocitoma U373. Podemos analizar la posible influencia del medio de cultivo sobre la complejidad en el crecimiento celular de atrocitoma U373, usando como parámetro discriminatorio la dimensión fractal [3].

La Figura 4.8 corresponde a las imágenes analizadas, después de haber sido procesadas con el programa `Image J`®. En ellas aparece un cultivo de astrocitoma en el medio `RPMI` a

[3]Basado en [9]

las 0 horas (A y B), mientras que C y D es el cultivo después de 24 horas.

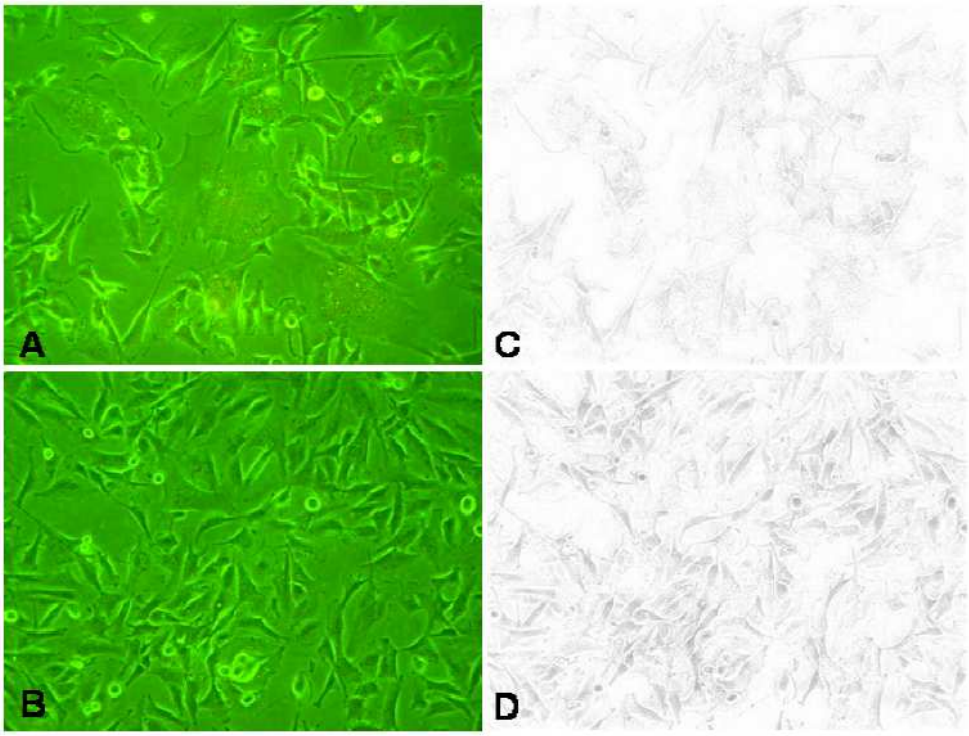


Figura 4.7. .

Utilizando el mismo programa de análisis de imagen se midió la dimensión fractal en imágenes de cultivos de los dos medios con imágenes tomadas a tiempo 0 y 24 horas después, previamente segmentada, eliminado el fondo, y aumentado el contraste.

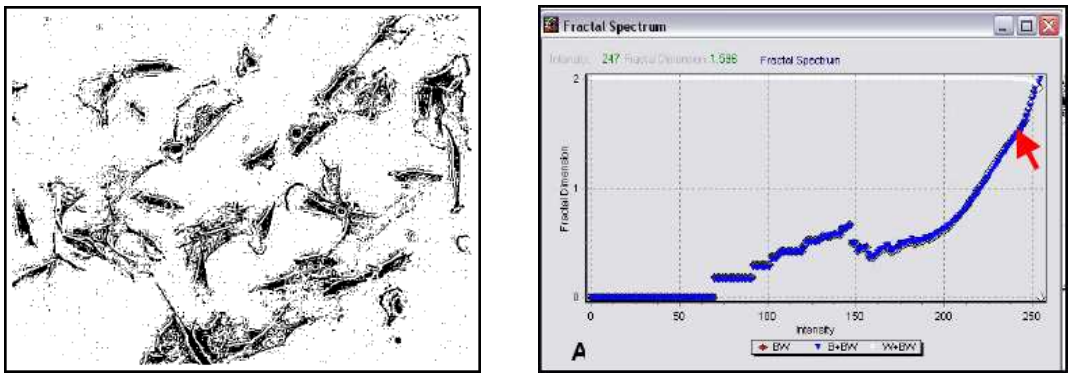


Figura 4.8. Imagen del cultivo procesada.

El valor de dimensión utilizado para hacer el posterior análisis estadístico fue el valor de dimensión fractal correspondiente al cambio de inclinación que sufría la gráfica de los valores de dimensión fractal dentro de los parámetros seleccionados inicialmente (Figura 4.8 derecha). Los resultados del análisis estadístico mostraron la siguiente gráfica,

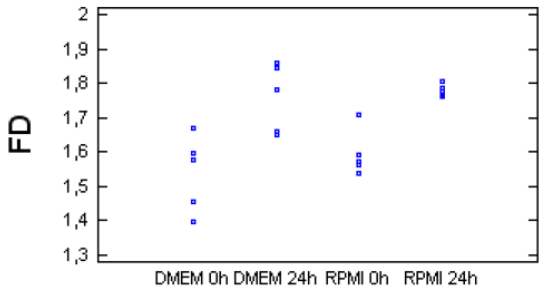


Figura 4.9. .

El análisis estadístico confirmó que el incremento en la complejidad del los cultivos celulares de astrocitoma U373 no está relacionado con el medio de cultivo utilizado.

4.5. Dimensión fractal y esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria y neurodegenerativa que afecta principalmente a la sustancia blanca del sistema nervioso central[4]. Durante un ataque de esclerosis múltiple se produce inflamación de la sustancia blanca del sistema nervioso central, en partes distribuidas al azar denominadas placas. A este proceso le sigue la destrucción de la mielina, que es una lámina envolvente de las fibras nerviosas que facilita la transmisión sin dificultad y a alta velocidad de los mensajes electroquímicos entre el cerebro, la médula espinal y el resto del cuerpo. Cuando hay daño de la mielina la transmisión neurológica de los mensajes ocurre más lentamente o queda bloqueada totalmente, lo que conduce a una reducción o pérdida de función. El nombre de esclerosis múltiple significa tanto el número como la condición de las áreas en las que se ha eliminado la mielina del sistema nervioso central.

Para el seguimiento del curso natural de la enfermedad se utiliza la técnica de resonancia magnética de imagen (MRI); los lugares luminosos de una imagen indican la presencia de lesiones. Sin embargo, éstas pueden detectarse incluso cuando el paciente no presenta síntomas, por lo cual puede ser útil el estudio de la posible aplicación de nuevos parámetros que caractericen a la sustancia blanca y que pudieran correlacionarse con la sitomatología.

La dimensión fractal es una herramienta que nos permite estudiar la complejidad de una estructura mediante el análisis de la distribución geométrica del sistema. Para demostrar la gran relevancia de la geometría fractal presentamos su aplicación en un paciente con esclerosis múltiple en el cual se ha obtenido la dimensión fractal de la sustancia blanca cerebral durante un año de seguimiento del curso evolutivo de la enfermedad.

Las imágenes fueron procesadas (segmentación, esqueletizado de la sustancia blanca y obtención de la dimensión fractal) con el programa de an+lisis de imagen de uso libre `Image J`$_{®}$, y para el análisis estadístico de los datos se ha utilizado `StatGraphics`$_{®}$.

[4]Basado en [30]

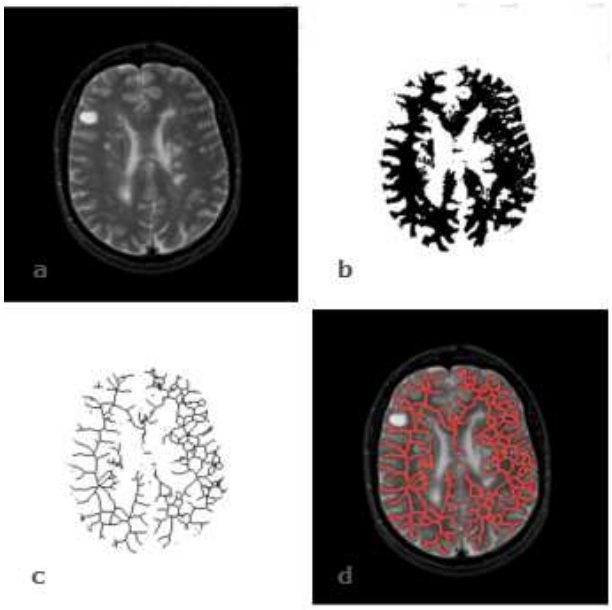


Figura 4.10. .

Se produce un incremento de la varianza en la dimensión fractal en tres fechas concretas de la evolución de la enfermedad, correspondientes a diferentes imágenes MRI-T2 que aparentemente muestran una misma distribución de sustancia blanca. Este hecho pone de manifiesto una reorganización especial de la sustancia blanca a lo largo de la evolución de la enfermedad.

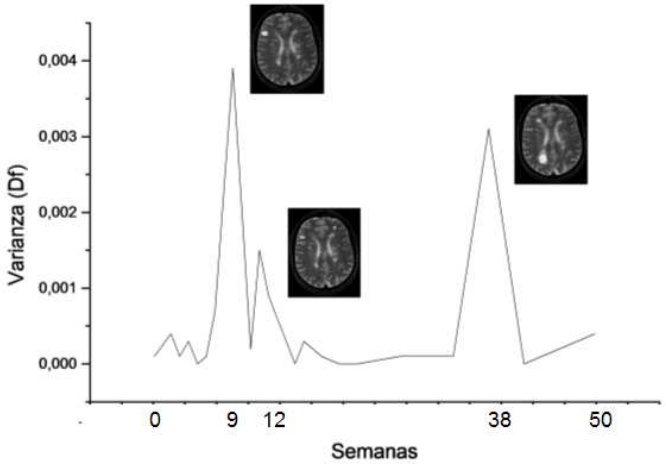


Figura 4.11. .

El análisis de la dimensión fractal por tanto se presenta como una poderosa herramienta para estudiar la compleja organización de la sustancia blanca de modo que, con el conocimiento del historial clínico del paciente podríamos tratar de correlacionar dichos cambios con la aparición de los síntomas, algo que no ocurre con la simple detección de las lesiones.

Bibliografía

[1] ALLMAN E.S.; RHODES J.A. *Mathematical Models in Biology. An Introduction.* Cambridge University Press, (2004)

[2] ARANA J. Seminario impartido en Palencia el 5 de abril de 2001.

[3] BATSCHELET E.; BRAND L.; STEINER A. *On the Kinetics of lead in the human body.* Journal of Mathematical Biology 15-23, (1979).

[4] BORRELLI R.; COLEMAN C.S. *Ecuaciones diferenciales. Una perspectiva de modelización.* Oxford University Express, Mexico, (2002).

[5] BRITTON N.F. *Essential Mathematical Biology.* Springer-Verlag, London, (2003).

[6] CAUGHLEY G. *Mortality patterns in mammals.* Ecology, **47**, 906-918, (1966).

[7] CAUGHLEY G.; GUNN A. *Conservation Biology in Theory and Practice.* Blackwell Science, Massachusetts, 147-149, (1996).

[8] CONEJERO C.M.; MARTÍNEZ FUNES J.; NAVAS J.; ESTEBAN F.J. *Aplicación de la Geometría fractal a la Ecología de Paisajes.* Departamentos de Matemática y Biología Experimental, Universidad de Jaén, (2005).

[9] DE L HAZA I.; COBO-MOLINOS J.; GARRIDO-GARCÍA M. NAVAS J.; RUEDA P.; TORRES C.; CARÚZ A.; ESTEBAN F.J. *Fractal dimension of U373 astrocytoma cells in DMEM or RPMI cultures.* HarFA -Harmonic and Fractal Image Analysis 94-96, (2005). *http* : $//www.fch.vutbr.cz/lectures/imagesci/download_ejournal/22_I.Haza.pdf$

[10] ESTEBAN F.J.; NAVAS J.; JIMÉNEZ J.P.; QUESADA J.M.; GOÑI J.; VÉLEZ DE MENDIZÁBAL N.; VILLOSLADA P. *System Dynamics as a tool in Stem Cells/Tissue Enginering.* Histology and Histopathology, Suppl. 1, 150-151, (2005).

[11] ESTEBAN F.J.; NAVAS J.; QUESADA J.M. *Aplicaciones bioinformáticas en la docencia de Modelos Matemáticos en Biología.* II Reunión de la Red de Bioninformática de Andalucía. Baeza, ESPAÑA.

[12] FOLLARI, R. *Interdisciplinaridad, espacio ideológico.* Simposio sobre Alternativas Universitarias, UAM-Azcapotzalco, México, (1980).

[13] FONTDEVILA, A. M. *Introducción a la genética de poblaciones.* Síntesis, Madrid 112-117,(1999).

[14] FORESTER, J.W. *Principles of Systems.* SMIT Press, Cambridge, M.A.(1968).

[15] GALACH, M. *Dynamics of the tumor-inmune system competition. The effect of time delay*, Int. J. Appl. Math. Comput. Sci.,Vol. 13, n^0 3, 395-406, (2003).

[16] GARCÍA CASTRO A.; GARRIDO PALOMERA E., ENDRINO M.I.; NAVAS J.; ESTEBAN F.J. *Dimensión Fractal de Imágenes MRI-T2 en la enfermedad de Alzheimer.* Departamentos de Matemáticas y Biología Experimental, Universidad de Jaén, (2005).

[17] HANNON B.; RUTH M. *Modeling Dynamic Biological Systems.* Systems Springer, New York 82-86, (1997).

[18] HANNON B.; RUTH M. *Modeling Dynamic Biological Systems.* Systems Springer, New York 65-68, (1997).

[19] HARTLOVE J.; SHAFFER D.; RAGAN S. *Glucose-Insuline Model.* The Maryland Virtual High School of Science and Mathematics, (2001).

[20] HORN H.S. *The ecology of secondary succession.* Annual Review of Ecology and Systematics 5:25-37, (1974).

[21] LEMAIRE V.; TOBIN F.L.; GRELLER L.D.; CHO C.R.; SUVA L.J. *Modeling the interactions between osteoblast and osteoclast activities in bone remodeling*, Journal of Theorical Biology, 229, 293-309, (2004).

[22] LI B.L. Ecological Modelling, 132, 33-50, (2000).

[23] MANDELBROT B. *The Fractal Geometry of Nature*, Eds. W.H.Freeman and Company, New York, (1983).

[24] MARTÍN-GARCÍA J. *Teoría y Ejercicios Prácticos de Dinámica de Sistemas*, Barcelona, (2003).

[25] NOWAK M.A.; MAY R.M. *Virus Dynamics*, Oxford University Press, New York 16-26, (2000).

[26] MARUSIC M., BAJZER Z., FREYER J.P.; VUC-PAVLOVIC, S. *Analysis of growth of multicellular tumour spheroids by mathematical models.* Cell, Prolif., **27**, 73-94, (1994).

[27] NAVAS J.; QUESADA J.M.; GOÑI J.; VÉLEZ DE MENDIZÁBAL N.; VILLOSLADA P.; ESTEBAN F.J. *Glioma-Immune evasion: a system dynamics approach.* procedings of the II International Conference on Computational Bioengineering, 699-710, Rodrigues et al. (Eds.), IST Press, ISBN: 972-8469-37-3, (2005).

[28] ORTEGA H. *Un modelo logístico para el crecimiento tumoral en presencia de células asesinas.* Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica, volumen **XX**, n^0 3, 61-67, (1999).

[29] RIOS, S. Moldelización, Alianza Universidad, Madrid, (1995).

[30] SERRANO C.; RODRÍGUEZ I.; MARTOS D.; NAVAS J.; ESTEBAN F.J. *Geometría Fractal de la Sustancia Blanca Cerebral durante el desarrollo de Esclerosis Múltiple.* Departamentos de Matemáticas y Biología Experimental, Universidad de Jaén, (2005).

[31] WARTON D.A.; GRAHAM W. *An approach to the teaching of host-parasite population modelling.* International Journal for Parasitology vol. 19; 451-45, (1989).

[32] WERNER P.A.; CASWELL H. *Population growth rates and age vs. stage distribution models for teasel (Dipsacus sylvestris) Huds.* Ecology 58: 1103-1111, (1977).