

MODELOS MATEMÁTICOS BASADOS EN ECUACIONES DIFERENCIALES

Modelo exponencial



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**).

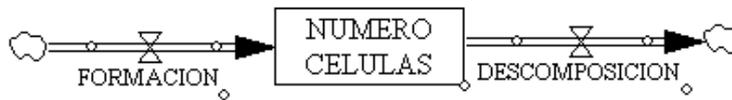


Figura 1.1. Diagrama causal de $y'(t)=\text{Formación} - \text{Descomposición}$

0.1. 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 $y(t) = y_0 + kt$.

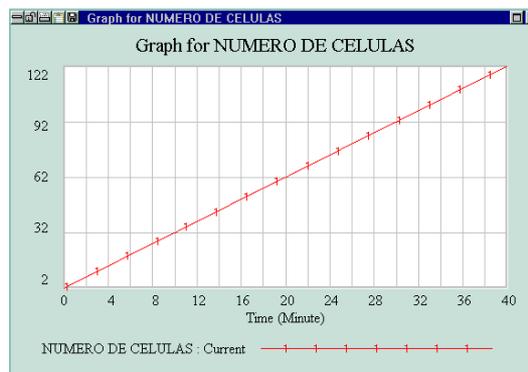


Figura 1.2. Resultado de la simulación de $y'(t) = 3, y(0) = 2$.

¹Para 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.

0.1.1. 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,

$$y'(t) = \alpha y(t) - \beta y(t), \quad y(0) = y_0, \quad (1)$$

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 = α y tasa de muertes = β).

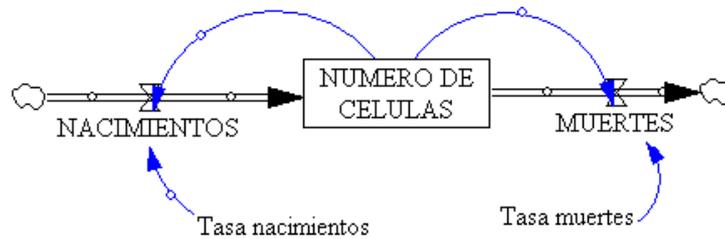


Figura 1.3. Diagrama causal de (1).

La ecuación diferencial (1) es fácil de resolver, siendo $y(t) = y_0 e^{(\alpha-\beta)t}$.

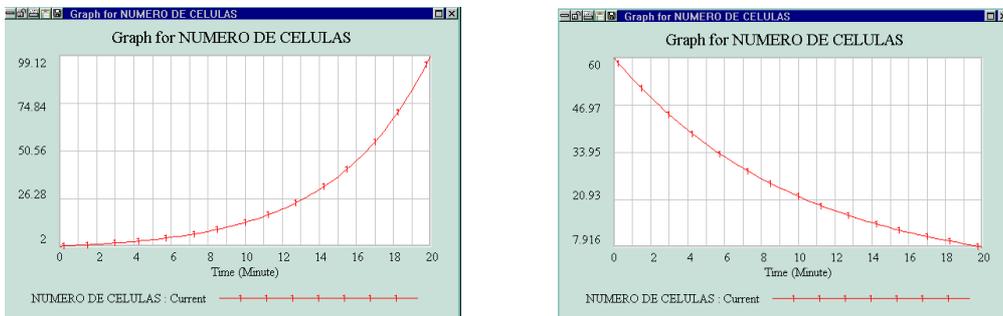


Figura 1.4. Izquierda: $y_0 = 2$, $\alpha = 0,25$. $\beta = 0,05$. Derecha: $y_0 = 60$, $\alpha = 0,10$. $\beta = 0,20$

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/221.Haza.pdf](http://www.fch.vutbr.cz/lectures/imagesci/download_ejournal/221.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 Engineering*. 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-immune system competition. The effect of time delay*, Int. J. Appl. Math. Comput. Sci.,Vol. 13, n^o 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 Theoretical 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*. proceedings 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**, nº 3, 61-67, (1999).
- [29] RIOS, S. *Modelización*, 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).