

UNIVERSIDAD DE SONORA
DIVISIÓN DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES
DEPARTAMENTO DE FÍSICA

“FLUCTUACIONES ALEATORIAS EN LA ACCIÓN
QUIMIOTERAPÉUTICA SOBRE
TUMORES CANCEROSOS”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
LICENCIADO EN FÍSICA

P R E S E N T A

JAVIER ARGÜELLES CAMPOY

HERMOSILLO, SONORA, OCTUBRE DE 2009

Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



“El saber de mis hijos
hará mi grandeza”



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

Agradecimientos

La realización del presente trabajo no hubiera podido ser posible sin la dirección del Dr. Arnulfo Castellanos Moreno, quien sugirió el tema de investigación y apoyó en todo el proceso de elaboración del trabajo, mis agradecimientos más sinceros a él.

Este trabajo es la culminación de una etapa de gran importancia en mi vida, es por eso que quiero expresar las gracias a toda esa gente que de alguna u otra forma apoyaron e hicieron posible este momento. A mis padres Guillermo y María del Carmen por su gran ayuda todos estos años. A mis hermanos Memo y Salvador, gracias por sus apoyos y consejos. A mis maestros, que de ellos me llevo la mejor parte, pues no sólo compartieron conocimiento sino experiencia y buenos consejos, muchas gracias a todos ellos. A mis amigos que me apoyaron en todo lo necesario estando siempre conmigo en buenos o malos ratos, en verdad se les aprecia y agradece bastante. A toda mi familia, tíos, tías, primos y primas que me asistieron estos años, sin su ayuda todo se hubiera complicado, gracias por soportarme tanto. Quiero agradecer todo el apoyo y compañía de Ana Gabriel mi mujer y Ximena nuestra hija, las amo.

Javier Argüelles Campoy

Contenido

	Pág.
Introducción	v
I Estudio del movimiento Browniano	1-1
1.1 Trabajo de Einstein	1-3
1.2 Trabajo de Langevin	1-5
II Procesos estocásticos	2-1
2.1 Obtención de la ecuación maestra	2-4
2.2 Desarrollo Omega de van Kampen	2-7
2.3 Ecuación de Fokker-Planck	2-10
2.4 Ecuaciones macroscópicas	2-16
III Modelo de la acción quimioterapéutica sobre la interacción de células cancerosas y linfocitos	3-1
3.1 Ecuación maestra para nuestro modelo	3-2
3.2 Conducta macroscópica	3-6
3.2.1 Evolución macroscópica (vecindad de estados finales)	3-9
3.3 Soluciones numéricas de las ecuaciones macroscópicas	3-10
3.4 Conducta microscópica	3-16
3.5 Fluctuaciones aleatorias en la vecindad de estados finales	3-18
IV Apéndice	4-1

	4.1 Ecuación de evolución de cualquier variable dinámica	4-1
	4.1.1 Ecuación de evolución del primer momento estadístico	4-2
	4.1.2 Ecuación de evolución del segundo momento estadístico	4-2
	4.1.3 Caso particular de ruido lineal en términos de flujo	4-2
V	Conclusiones	5-1
VI	Referencias	6-1

Introducción

Las células que conforman nuestros tejidos cumplen con un ciclo básico de evolución que consiste de cuatro fases que son la mitosis, la fase de control G1, la fase de síntesis de ADN y la fase de control G2.

Una célula saludable tendría que cumplir con el ciclo, si se dañara o simplemente envejeciera, se llevaría a cabo la apoptosis, un proceso que consiste en que la propia célula decide morir para mantener un tejido saludable.

Cuando alguna célula sufre cambios en su ADN, de tal manera que se daña, puede dar origen a una célula cancerígena que ya no obedece la apoptosis. Entonces empieza a reproducirse sin límites y da lugar a un tumor maligno.

Los daños a las células pueden tener muchas causas. Entre ellas pueden estar las sustancias llamadas carcinógenos. También puede ser un virus o radiación, que actúan en nuestro cuerpo produciendo algún cambio en los genes que controlan la división celular. Así se da origen a una mutación que puede estimular la división descontrolada de las células. Si el problema es una sobreproducción de células, entonces éstas forman lo que se conoce como tumor. Se le llama tumor encapsulado al formado por células que no implican riesgo considerable a la salud del tejido, pues éstas no se diseminan a otros órganos. Cuando el tumor está formado por células dañadas se dice que es canceroso y esas células pueden emigrar a otros tejidos, algo que se conoce como metástasis.

Uno de los problemas que conviene resolver es el entendimiento de cómo se reproducen las células en el tumor, pues se supone que el entendimiento de su dinámica ayudaría a descubrir de qué manera tratar de destruirla. Con esto en mente, Liu et al. [1] han desarrollado un modelo que considera las

distintas fases de reproducción celular en el crecimiento de tumores. También, Kohandel et al. [2] estudian un modelo matemático que toma en cuenta el crecimiento del tumor además de los efectos de la quimioterapia. Con el mismo fin Norris et al. [3] enfocan el problema con un solo agente anticancerígeno actuando sobre una población unicelular, que se reproduce y muere con tasas dependientes de la concentración del fármaco. Se presta especial atención a la cinética de diferentes fármacos y su acción sobre el tumor, incluyen movimiento celular e incorporan un campo de velocidades dentro del tumor. Además, Ledzewicz y Schattler [4] han realizado simulación numérica para considerar un sistema de dosis alternando la administración del fármaco con periodos de descanso, encontrando mejores resultados que cuando se aplica continuamente la quimioterapia.

Todos los trabajos anteriores han sido desarrollados con base en modelos espaciales que tienen que ser descritos mediante ecuaciones en derivadas parciales. En cambio, en este trabajo se hace ver que varias de las respuestas típicas de los tumores ante acciones quimioterapéuticas pueden ser observadas mediante modelos estocásticos más simples en los que se considera el carácter aleatorio de los procesos de reproducción y la interacción entre células cancerígenas y linfocitos.

El trabajo desarrollado aquí hace el análisis sobre una fracción de un tumor canceroso, lo suficientemente pequeño para que las densidades de población de células no varíen mucho de un lugar a otro del espacio. Así se evitan los modelos espaciales, es decir, que dependen de la región del tumor y que necesitan la introducción de coordenadas. Resulta suficiente con tomar en cuenta procesos de nacimiento y muerte de células cancerosas y de linfocitos.

Con este modelo se logra predecir que el solo hecho de llevar a cero las densidades macroscópicas de células cancerosas no es suficiente para dar de alta a un paciente. Se propone que hay elementos para considerar que el

cero macroscópico de las densidades de células cancerosas podría resultar insuficiente para garantizar que la enfermedad no aparecerá de nueva cuenta.

Este trabajo es un estudio de las fluctuaciones aleatorias en las densidades de células cancerosas y linfocitos que interaccionan. Además, se incluye el caso en que se aplican agentes químicos tóxicos, los usados en quimioterapia

La tesis se ha dividido en tres capítulos donde abordaremos, en el capítulo I: el trabajo de Einstein y el trabajo de Langevin sobre el movimiento browniano, que nos servirá de guía al tratar con procesos estocásticos que veremos en el capítulo II. En este se planteará el sistema general, con ocho transiciones posibles y una transición pasiva, se presentará la ecuación maestra general, también se discutirá el desarrollo omega de van Kampen, se demostrará cómo se obtienen las ecuaciones diferenciales que describen la evolución en el tiempo del estado macroscópico del sistema general y la forma de la ecuación de Fokker-Planck que describe las fluctuaciones aleatorias en la aproximación de ruido lineal, así como la forma de la densidad de probabilidad y de las ecuaciones diferenciales que describen la evolución temporal de las fluctuaciones medias y de las autocorrelaciones centradas. En el III capítulo se presentará el modelo para una fracción de tumor canceroso, se hará el estudio del sistema con los procesos que sí son posibles, se obtendrá la ecuación maestra, se describirán las ecuaciones macroscópicas del sistema y los coeficientes de la ecuación de Fokker-Planck contenidos en dos matrices: la de convección y la de difusión, se analizará la evolución temporal de la conducta macroscópica haciendo énfasis en los resultados para tiempos suficientemente grandes y en las propiedades estadísticas de las fluctuaciones aleatorias cerca de los estados atractores del sistema.

I. Estudio del movimiento Browniano

Una experiencia muy común en la vida cotidiana es observar cómo se esparce el humo del cigarro de un fumador o las pequeñas partículas de polvo que se mueven en el aire que son visibles cuando pasan a través de una fuente de luz. A estos fenómenos, si se les mira con detenimiento, es posible darse cuenta de que se trata de un tipo muy singular de movimiento pues las partículas siguen trayectorias impredecibles e inclusive se puede ver que algunas de éstas tienden a subir en vez de caer como sería lo esperado debido a la fuerza de gravedad a la que están sometidas.

Este fenómeno, llamado movimiento browniano, fue observado en el año de 1828 por el botánico inglés Robert Brown (1773-1858) [5] cuando trabajaba con el polen de la hierba *Clarkia pulchella*; observó que en una solución de agua éste realizaba un movimiento continuo anormal, muy accidentado y poco predecible, el cual es análogo a las experiencias arriba mencionadas. Brown trató de dar explicación a dicho fenómeno y descartó la posibilidad de que se tratara de corrientes en el fluido o incluso de que las partículas de polen tuvieran vida, pues partículas minúsculas de objetos inanimados, como los minerales, tenían el mismo efecto. De todo este trabajo, Brown obtuvo la conclusión de que el movimiento es característico de cualquier tipo de suspensiones en las cuales las partículas suspendidas son de dimensiones muy pequeñas (del orden de micras) y mientras más pequeñas son, mayor es el grado de distorsión en su movimiento, véase Fig. 1.1.

Pasaron los años y algunos investigadores se dieron a la tarea de dar explicación al movimiento browniano. Entre los trabajos experimentales del siglo XIX se llegó a la conclusión de que gradientes de temperatura en las regiones del fluido no podían ser los causantes de dicho movimiento, como se pensaba, pues este fenómeno también se presenta cuando la temperatura es la misma en todas las regiones del fluido. Asimismo, se desechó

la hipótesis de que el movimiento azaroso y zigzagante de las partículas brownianas se debía a fuerzas capilares pues también se hace presente en recipientes grandes donde dichas fuerzas no se manifiestan.

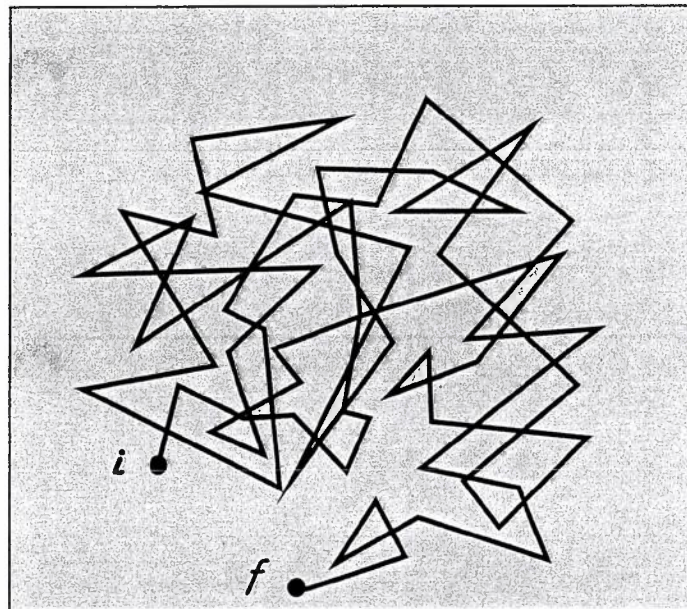


Figura 1.1. Movimiento al azar de la partícula browniana.

No fue sino hasta 1905, cuando el famoso físico Albert Einstein (1879-1955) publicó tres trabajos de gran importancia en la historia de la ciencia, el trabajo de Relatividad Especial, el de la explicación al Efecto Fotoeléctrico (que le valdría el premio Nobel de Física en 1923) y el trabajo acerca del Movimiento Browniano, donde explicaba cuantitativamente el fenómeno a diferencia de las respuestas cualitativas obtenidas por todos los investigadores que habían trabajado en la explicación a dicho movimiento. Es decir, Einstein pudo formular una teoría que concordaba con los hechos experimentales considerando la hipótesis atómica de la materia, tema que aún en esa época era bastante cuestionado, pero que dicho trabajo vino a eliminar toda duda existente.

Otro gran científico que contribuyó de manera muy importante al estudio del movimiento browniano, pues le dio una descripción macroscópica, fue el físico francés Paul Langevin, quien en 1908 hizo la consideración de que si una partícula se introduce en un

fluido, entonces, de acuerdo con la hidrodinámica, va a experimentar una fuerza opuesta a su movimiento que dependerá de su velocidad.

1.1 Trabajo de Einstein

Albert Einstein consideró el estudio de una pequeña partícula de masa m suspendida en un fluido, el tamaño de la partícula es del orden de micras, como el de las células visibles al microscopio, de tal manera que sea mayor al tamaño de las moléculas del fluido, pero no lo suficiente como para caer hasta el fondo del recipiente. El fluido es tal que su densidad fluctúa naturalmente debido al constante movimiento de las moléculas que lo componen. Es esta fluctuación en la densidad la que provoca el movimiento de la partícula browniana, debido a que fluctuaciones en la densidad significa que existe un mayor número de moléculas de un lado que de otro, lo que se refleja en más choques de un lado que de otro, choques a la partícula browniana, que provocan su movimiento.

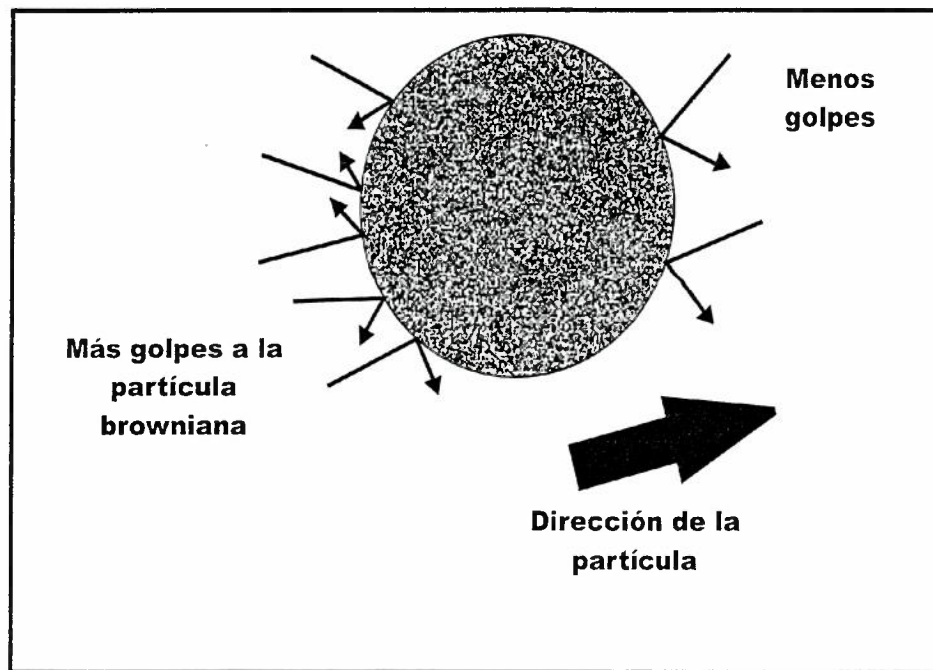


Figura 1.2. Fluctuaciones en la densidad del fluido provocan más partículas de un lado.

Se considera un tiempo t_1 que es el tiempo promedio entre dos excesos de choques de algún lado, es decir, una cantidad considerable de golpes a la partícula browniana capaces de producir un movimiento, y un tiempo τ , corto comparado con el tiempo de observación, pero más largo que t_1 (el tiempo de observación puede ser del orden de segundos). Entonces tenemos que $\tau \gg t_1$, esto es necesario para que la partícula olvide su historia, es decir, en un τ de tiempo habrán ocurrido una gran cantidad de choques impidiéndole a la partícula browniana poder recordarlos todos y por lo tanto tener una situación azarosa.

Einstein llegó a la conclusión de que en una suspensión formada por un número n de partículas brownianas, la densidad de probabilidad de que la partícula se encuentre en un punto x a un tiempo t obedece la ecuación de difusión:

$$\frac{\partial f}{\partial t} = D \frac{\partial^2 f}{\partial x^2} \quad (1.1)$$

donde la función $f(x, t)$ es la densidad de probabilidad, y D es el coeficiente de difusión el cual es igual a:

$$D = \frac{1}{2t} \int_{-\infty}^{\infty} \Delta^2 \varphi(\Delta) d\Delta \quad (1.2)$$

Aquí Δ es el cambio en la posición y $\varphi(\Delta) d\Delta$ es la probabilidad de que ocurra un cambio en la posición.

La solución a la ecuación de difusión es:

$$f(x, t) = \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} e^{-\frac{x^2}{4Dt}} \quad (1.3)$$

Analizando lo anterior se llega a que el promedio del cuadrado de la posición x es:

$$\langle x^2 \rangle = \int_{-\infty}^{\infty} f(x, t) x^2 dx = 2Dt \quad (1.4)$$

Y el de x es:

$$\langle x \rangle = 0 \quad (1.5)$$

Es decir, la varianza toma la siguiente forma:

$$\sigma_x^2 = \langle x^2 \rangle - \langle x \rangle^2 = 2Dt. \quad (1.6)$$

1.2 Trabajo de Langevin

Paul Langevin, a diferencia de Einstein, hizo la descripción macroscópica del fenómeno. De igual forma se considera el movimiento de una partícula browniana de masa m suspendida en un fluido, la partícula se mueve con velocidad v y sobre ella actúan un par de fuerzas f y f' , la fuerza sin primar es la fuerza de variación lenta debido a la fricción del fluido, mientras que la primada es la fuerza de variación rápida debido a las fluctuaciones ocasionadas por los choques a la partícula.

De la segunda ley de Newton se tiene que la ecuación de movimiento que rige a la partícula browniana es:

$$m \frac{dv}{dt} = f + f' \quad (1.7)$$

La fuerza debido a la fricción se puede poner como $f = -\alpha\dot{x}$, donde $\alpha = 6\pi\eta a$ está dada por la ley de Stokes, con a el radio de la partícula que se supone esférica, y η el coeficiente de viscosidad del fluido en cuestión, así se reescribe la ecuación de movimiento como:

$$m\ddot{x} = -\alpha\dot{x} + f' \quad (1.8)$$

Si multiplicamos por x y consideramos que: $\frac{d}{dt}(x\dot{x}) = x\ddot{x} + \dot{x}^2$

$$m \left[\frac{d}{dt}(x\dot{x}) \right] - m\dot{x}^2 = -\alpha x\dot{x} + x f' \quad (1.9)$$

Esta ecuación nos da la trayectoria posible de la partícula browniana, pero como pueden ser varias las trayectorias, entonces se toma un promedio sobre todas las trayectorias

posibles, y tenemos:

$$m \left\langle \frac{d}{dt} (x\dot{x}) \right\rangle = m \langle \dot{x}^2 \rangle - \alpha \langle x\dot{x} \rangle + \langle x f' \rangle \quad (1.10)$$

Tomando en cuenta la ley de equipartición de la energía, que nos dice que por cada grado de libertad se le asocia a la partícula la energía de $\frac{1}{2}k_B T$, donde k_B es la constante de Boltzmann y T es la temperatura promedio, podemos expresar el término debido a la energía cinética en términos de k_B y T , es decir, $m \langle \dot{x}^2 \rangle = k_B T$ y, considerando las hipótesis de trabajo: $\langle x f' \rangle = \langle x \rangle \langle f' \rangle$ y $\langle f' \rangle = 0$.

Se reescribe la ecuación de movimiento como sigue:

$$m \frac{d}{dt} \langle x\dot{x} \rangle = k_B T - \alpha \langle x\dot{x} \rangle \quad (1.11)$$

Esta es una ecuación diferencial de primer orden que puede ser resuelta por el método de factor integrante, y el resultado es:

$$\langle x\dot{x} \rangle = e^{-\frac{\alpha}{m}t} \langle x\dot{x} \rangle_0 + \frac{k_B T}{\alpha} \left(1 - e^{-\frac{\alpha}{m}t} \right) \quad (1.12)$$

Como

$$\frac{d}{dt} (x^2) = 2x\dot{x} \quad (1.13)$$

Considerando lo anterior y la condición inicial $\langle x^2 \rangle_0$ igual a cero, tenemos:

$$\frac{d}{dt} \langle x^2 \rangle = \frac{2k_B T}{\alpha} \left(1 - e^{-\frac{\alpha}{m}t} \right) \quad (1.14)$$

Si integramos llegamos a la expresión:

$$\langle x^2 \rangle = \frac{2k_B T}{\alpha} \left[t + \frac{m}{\alpha} \left(e^{-\frac{\alpha}{m}t} - 1 \right) \right] \quad (1.15)$$

Para coeficientes de fricción viscosa η muy pequeños: $\frac{\alpha}{m} = \gamma \ll 1$ y para tiempos de toma de mediciones tales que: $\gamma t \ll 1 \rightarrow e^{-\gamma t} = 1$, siendo así:

$$\langle x^2 \rangle = \frac{2k_B T}{\alpha} t \quad (1.16)$$

Se compara con el trabajo de Einstein, y se tiene que $D = \frac{k_B T}{\alpha}$ el cual es el término de Fluctuación-Disipación, para expresar el promedio de x^2 como:

$$\langle x^2 \rangle = 2Dt. \quad (1.17)$$

II. Procesos Estocásticos

Una variable aleatoria se define mediante un conjunto de valores posibles y una distribución de probabilidad sobre un conjunto, que recibe el nombre de rango, conjunto de estados, espacio fase, entre otros.

Este conjunto de valores posibles depende de la naturaleza del fenómeno que los produce, puede ser discreto y finito, discreto e infinito, continuo en un cierto intervalo, en una o más variables, etc.

Si un conjunto es discreto y numerable, la distribución de probabilidad se da mediante un conjunto de números no negativos P_n tales que

$$\sum_n P_n = 1. \quad (2.1)$$

Si el rango es un intervalo I del eje real, la distribución de probabilidad se determina mediante una función no negativa $P(x)$ tales que

$$\int_I P(x) dx = 1, \quad (2.2)$$

a $P(x)$ se le llama densidad de probabilidad.

Sea N el número de individuos de alguna especie en particular, con N tendiendo a infinito, y sea n un contador que corre de 0 a N , es decir vistos como puntos en una recta tenemos, según la Fig. 2.1.

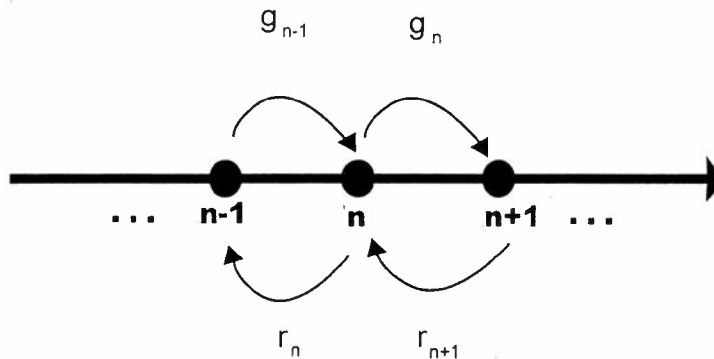


Figura 2.1. Recta de procesos hacia la izquierda o a la derecha.

Se le asocia una probabilidad al estado n a un tiempo t , es decir, qué probabilidad hay de tener n individuos al tiempo t , denotándola como: $P_n(t)$

Sólo serán posibles procesos de un paso, es decir saltos a la izquierda o derecha de magnitud uno. Sea g_n la tasa de transición por unidad de tiempo (TTUT) de n a $n + 1$ (salto hacia la derecha) y sea r_n la TTUT de n a $n - 1$ (salto hacia la izquierda), esto partiendo del estado n . Así, sea también r_{n+1} la TTUT de $n + 1$ a n y g_{n-1} la TTUT de $n - 1$ a n .

Para estar en el estado n a un tiempo, digamos $t + \Delta t$, vemos que existen tres procesos posibles:

*Estar en el estado $n - 1$ y ocurrir una transición a la derecha con probabilidad $P_{n-1}(t) g_{n-1} \Delta t$.

*Estar en el estado $n + 1$ y ocurrir un salto hacia la izquierda con probabilidad $P_{n+1}(t) r_{n+1} \Delta t$.

*Estar en el estado n y no ocurrir absolutamente nada en ese intervalo de tiempo, a este proceso se le asocia la probabilidad $P_n(t) [1 - g_n - r_n] \Delta t$, siendo g_n y r_n las TTUT, pero en sentido contrario, es decir, partiendo del estado n .

Si la probabilidad se conserva, podemos escribir una expresión para la probabilidad del estado $(n, t + \Delta t)$ y ésta es:

$$P_n(t + \Delta t) = P_{n-1}(t) g_{n-1} \Delta t + P_{n+1}(t) r_{n+1} \Delta t + P_n(t) [1 - g_n - r_n] \Delta t$$

$$P_n(t + \Delta t) - P_n(t) = P_{n-1}(t) g_{n-1} \Delta t + P_{n+1}(t) r_{n+1} \Delta t + P_n(t) [-g_n \Delta t - r_n \Delta t]$$

Dividiendo por Δt , tenemos:

$$\frac{P_n(t + \Delta t) - P_n(t)}{\Delta t} = P_{n-1}(t) g_{n-1} + P_{n+1}(t) r_{n+1} - P_n(t) g_n - P_n(t) r_n$$

Tomando el límite cuando $\Delta t \rightarrow 0$, el lado izquierdo de la ecuación es la definición de derivada, por lo tanto:

$$\frac{dP_n(t)}{dt} = P_{n-1}(t)g_{n-1} + P_{n+1}(t)r_{n+1} - P_n(t)g_n - P_n(t)r_n \quad (2.3)$$

Esta última expresión es la ecuación maestra para procesos de un paso para el caso unidimensional.

Un tipo de proceso estocástico son los procesos de nacimiento y muerte, que podemos ver a continuación.

Se define el operador de paso E , de tal manera que al aplicarse sobre una función sucede:

$Ef_n = f_{n+1}$ y su operador inverso $E^{-1}f_n = f_{n-1}$, con esto reescribimos la ecuación maestra (2.3) como sigue

$$\frac{dP_n(t)}{dt} = (E^{-1} - 1)g_n P_n(t) + (E - 1)r_n P_n(t) \quad (2.4)$$

Veamos un par de ejemplos de procesos de nacimiento y muerte: el proceso de Poisson y el proceso de Caminata Aleatoria; en el primero se tiene la característica de que la tasa de transición g_n es igual a una constante q y que la tasa r_n es igual a cero, en el segundo proceso se tiene que tanto g_n como r_n son iguales a una constante c .

Ejemplo 1.- Ecuación maestra para los procesos de Poisson.

Tenemos que $g_n = q \equiv$ constante y $r_n = 0$

Algún proceso físico que tiene este comportamiento podría ser el decaimiento en muestras radioactivas, es decir, sólo transiciones o "pasos" hacia un lado de la recta de procesos, Fig. 2.1.

Entonces la ecuación maestra para este proceso es

$$\frac{dP_n(t)}{dt} = (E^{-1} - 1)qP_n(t)$$

o sea

$$\frac{dP_n(t)}{dt} = q[P_{n-1}(t) - P_n(t)] \quad (2.5)$$

Ejemplo 2.- Ecuación maestra para el proceso de Caminata Aleatoria.

Tenemos que tanto g_n como r_n son iguales a una constante c , es decir son "pasos" a la izquierda o a la derecha, en la recta de procesos, Fig. 2.1, con la misma probabilidad c . La ecuación maestra es

$$\frac{dP_n(t)}{dt} = (E^{-1} - 1)cP_n(t) + (E - 1)cP_n(t)$$

o lo que es lo mismo

$$\frac{dP_n(t)}{dt} = c[P_{n-1}(t) + P_{n+1}(t) - 2P_n(t)] \quad (2.6)$$

2.1 Obtención de la ecuación maestra

En nuestro modelo es necesario hacer el análisis bidimensional, transiciones desde todos los vecinos cercanos. En la Fig. 2.2 se ilustran las transiciones de las que hablamos.

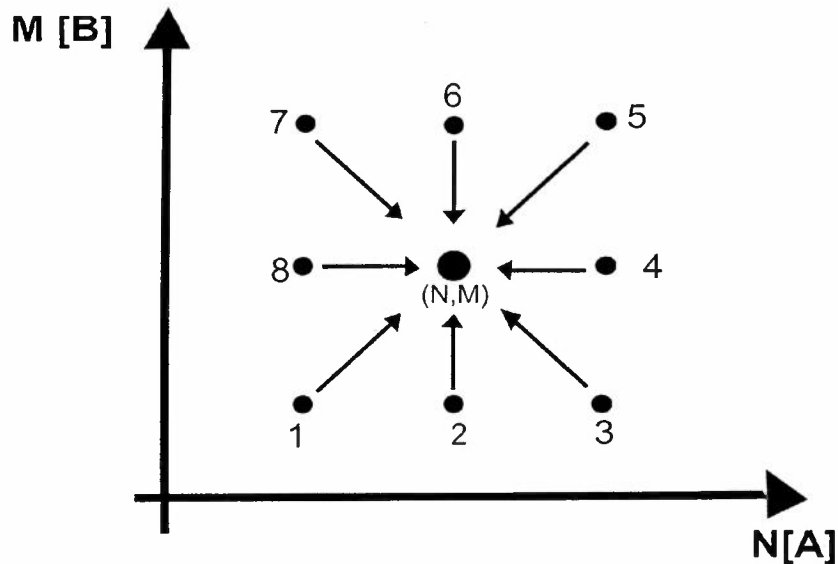


Figura 2.2. Diagrama de transiciones posibles para llegar al estado (N, M).

En el eje horizontal hemos representado a la especie A con N individuos, en el eje vertical se encuentra la especie B con M individuos, el estado (N, M) es el que deseamos estudiar y poder obtener la ecuación maestra para este sistema, es decir, se trata de encontrar la probabilidad de que ocurran (N, M) individuos al tiempo $(t + \Delta t)$.

Como en el caso anterior (unidimensional), también a cada proceso se le asocia una TTUT, siendo éstas las indicadas en la tabla de abajo.

Tenemos en total ocho procesos, para los cuales las probabilidades correspondientes se muestran en la Tabla 2.1:

Proceso	Probabilidad	TTUT
1	$P(N - 1, M - 1, t)D_{M-1}\Delta t$	D_{M-1}
2	$P(N, M - 1, t)g_{M-1}\Delta t$	g_{M-1}
3	$P(N + 1, M - 1, t)d_{M-1}\Delta t$	d_{M-1}
4	$P(N + 1, M, t)R_{N+1}\Delta t$	R_{N+1}
5	$P(N + 1, M + 1, t)f_{M+1}\Delta t$	f_{M+1}
6	$P(N, M + 1, t)r_{M+1}\Delta t$	r_{M+1}
7	$P(N - 1, M + 1, t)F_{M+1}\Delta t$	F_{M+1}
8	$P(N - 1, M, t)G_{N-1}\Delta t$	G_{N-1}

Tabla 2.1. TTUT de los ocho procesos posibles.

Y el evento pasivo,

$$9 \rightarrow P(N, M, t)[1 - (D_M + g_M + d_M + R_N + f_M + r_M + F_M + G_N)\Delta t]$$

La suma de los procesos de 1 a 9 es igual a la probabilidad $P(N, M, t + \Delta t)$, es decir:

$$\begin{aligned}
P(N, M, t + \Delta t) = & P(N - 1, M - 1, t)D_{M-1}\Delta t + P(N, M - 1, t)g_{M-1}\Delta t \\
& + P(N + 1, M - 1, t)d_{M-1}\Delta t + P(N + 1, M, t)R_{N+1}\Delta t \\
& + P(N + 1, M + 1, t)f_{M+1}\Delta t + P(N, M + 1, t)r_{M+1}\Delta t \\
& + P(N - 1, M + 1, t)F_{M+1}\Delta t + P(N - 1, M, t)G_{N-1}\Delta t \\
& + P(N, M, t)[1 - (D_M + g_M + d_M \\
& + R_N + f_M + r_M + F_M + G_N)\Delta t].
\end{aligned}$$

De la misma manera que se hizo antes, podemos tomar el límite cuando $\Delta t \rightarrow 0$ y tener la expresión para el cambio en el tiempo de la probabilidad $P(N, M, t)$:

$$\begin{aligned}
\frac{dP(N, M, t)}{dt} = & P(N - 1, M - 1, t)D_{M-1} + P(N, M - 1, t)g_{M-1} \\
& + P(N + 1, M - 1, t)d_{M-1} + P(N + 1, M, t)R_{N+1} \\
& + P(N + 1, M + 1, t)f_{M+1} + P(N, M + 1, t)r_{M+1} \\
& + P(N - 1, M + 1, t)F_{M+1} + P(N - 1, M, t)G_{N-1} \\
& + P(N, M, t)[-(D_M + g_M + d_M + R_N + f_M + r_M \\
& + F_M + G_N)].
\end{aligned} \tag{2.7}$$

Definimos los operadores de ascenso y descenso o simplemente operadores de paso, de tal manera que aplicados sobre una función $W(N, M, t)$ produce:

$$\varepsilon_N^{\pm 1} W(N, M, t) = W(N \pm 1, M, t) \tag{2.8 a}$$

análogamente

$$\varepsilon_M^{\pm 1} W(N, M, t) = W(N, M \pm 1, t) \tag{2.8 b}$$

tomando en cuenta lo anterior, escribimos la ecuación maestra como sigue:

$$\begin{aligned}
\frac{dP(N, M, t)}{dt} = & (\varepsilon_N^{-1}\varepsilon_M^{-1} - 1)P(N, M, t)D_M + (\varepsilon_M^{-1} - 1)P(N, M, t)g_M \\
& + (\varepsilon_N^{+1}\varepsilon_M^{-1} - 1)P(N, M, t)d_M + (\varepsilon_N^{+1} - 1)P(N, M, t)R_N \\
& + (\varepsilon_N^{+1}\varepsilon_M^{+1} - 1)P(N, M, t)f_M + (\varepsilon_M^{+1} - 1)P(N, M, t)r_M \\
& + (\varepsilon_N^{-1}\varepsilon_M^{+1} - 1)P(N, M, t)F_M + (\varepsilon_N^{-1} - 1)P(N, M, t)G_N \quad (2.9)
\end{aligned}$$

Esta es la ecuación maestra para transiciones desde todos los vecinos cercanos.

2.2 Desarrollo Omega de van Kampen

Hagamos un estudio sobre una red de Ω casillas con N individuos de la especie A , M individuos de la especie B y E espacios vacíos, tal que:

$$\Omega = N + M + E \quad (2.10)$$

Definimos las siguientes densidades de población:

$$n = \frac{N}{\Omega} \equiv \text{densidad de individuos de la especie } A$$

$$m = \frac{M}{\Omega} \equiv \text{densidad de individuos de la especie } B \text{ de aquí escribimos:}$$

$$N = n\Omega = \Omega\left(\psi + \frac{1}{\sqrt{\Omega}}\eta\right) = \Omega\psi + \sqrt{\Omega}\eta \quad (2.11 \text{ a})$$

donde estamos asumiendo que el número total de la especie A estará determinado por una parte macroscópica y una parte microscópica, ψ y η respectivamente, que es en lo que consiste el desarrollo omega de van Kampen, siendo $\frac{1}{\sqrt{\Omega}}$ el comportamiento de las fluctuaciones o ruido en el número de individuos.

De igual forma para la especie B ,

$$M = \Omega m = \Omega\left(\phi + \frac{1}{\sqrt{\Omega}}\xi\right) = \Omega\phi + \sqrt{\Omega}\xi \quad (2.11 \text{ b})$$

con ϕ como el indicador macroscópico y ξ la parte microscópica, teniendo el mismo comportamiento fluctuante.

Aplicando los operadores de paso a las ecuaciones (2.11), operadores que se definieron en la sección anterior, tenemos:

$$\varepsilon_N^{\pm 1} N = N \pm 1 = \Omega\psi + \sqrt{\Omega}\eta \pm 1$$

$$\varepsilon_N^{\pm 1} N = \Omega\psi + \sqrt{\Omega}\eta \pm \frac{\sqrt{\Omega}}{\sqrt{\Omega}} = \Omega\psi + \sqrt{\Omega}\left(\eta \pm \frac{1}{\sqrt{\Omega}}\right) \quad (2.12 \text{ a})$$

$$\varepsilon_M^{\pm 1} M = M \pm 1 = \Omega\phi + \sqrt{\Omega}\xi \pm 1$$

$$\varepsilon_M^{\pm 1} M = \Omega\phi + \sqrt{\Omega}\xi \pm \frac{\sqrt{\Omega}}{\sqrt{\Omega}} = \Omega\phi + \sqrt{\Omega}\left(\xi \pm \frac{1}{\sqrt{\Omega}}\right) \quad (2.12 \text{ b})$$

Entonces el efecto de los operadores es tal que:

$$\begin{aligned} \eta &\rightarrow \eta \pm \frac{1}{\sqrt{\Omega}} \\ \xi &\rightarrow \xi \pm \frac{1}{\sqrt{\Omega}} \end{aligned} \quad (2.13)$$

Dada una función $f(N, M, t)$ podemos expresarla en términos de los ruidos, $f(\eta, \xi, t)$, la acción de los operadores sobre ésta función produce:

$$\begin{aligned} \varepsilon_N^{\pm 1} f(\eta, \xi, t) &= f\left(\eta \pm \frac{1}{\sqrt{\Omega}}, \xi, t\right) \\ &= f(\eta, \xi, t) \pm \frac{1}{\sqrt{\Omega}} \frac{\partial f(\eta, \xi, t)}{\partial \eta} + \frac{1}{2} \frac{1}{\Omega} \frac{\partial^2 f(\eta, \xi, t)}{\partial \eta^2} + \dots \\ \Rightarrow \varepsilon_N^{\pm 1} f(\eta, \xi, t) - f(\eta, \xi, t) &= \pm \frac{1}{\sqrt{\Omega}} \frac{\partial f(\eta, \xi, t)}{\partial \eta} + \frac{1}{2} \frac{1}{\Omega} \frac{\partial^2 f(\eta, \xi, t)}{\partial \eta^2} + \dots \\ \Rightarrow \varepsilon_N^{\pm 1} - 1 &= \pm \frac{1}{\sqrt{\Omega}} \frac{\partial}{\partial \eta} + \frac{1}{2} \frac{1}{\Omega} \frac{\partial^2}{\partial \eta^2} \end{aligned} \quad (2.14 \text{ a})$$

donde cortamos a segundo orden en desarrollo en serie de Taylor. Análogamente, para M tenemos:

$$\varepsilon_M^{\pm 1} - 1 = \pm \frac{1}{\sqrt{\Omega}} \frac{\partial}{\partial \xi} + \frac{1}{2} \frac{1}{\Omega} \frac{\partial^2}{\partial \xi^2} \quad (2.14 \text{ b})$$

Haciendo $\alpha = \frac{1}{\sqrt{\Omega}}$, $\alpha^2 = \frac{1}{\Omega}$, y cambiando la notación $\frac{\partial}{\partial \eta} \rightarrow \partial_\eta$, $\frac{\partial^2}{\partial \eta^2} \rightarrow \partial_\eta^2$, expresamos los siguientes factores que aparecen en la ecuación maestra, aproximando hasta segundo orden en α :

$$\begin{aligned} \varepsilon_N^{-1} \varepsilon_M^{-1} &= (1 - \alpha \partial_\eta + \frac{\alpha^2}{2} \partial_\eta^2)(1 - \alpha \partial_\xi + \frac{\alpha^2}{2} \partial_\xi^2) \\ &= 1 - \alpha \partial_\xi + \frac{\alpha^2}{2} \partial_\xi^2 - \alpha \partial_\eta + \alpha^2 \partial_\eta \partial_\xi + \frac{\alpha^2}{2} \partial_\eta^2 + \dots \\ \Rightarrow \varepsilon_N^{-1} \varepsilon_M^{-1} - 1 &\approx -\alpha(\partial_\eta + \partial_\xi) + \frac{\alpha^2}{2}(\partial_\eta^2 + 2\partial_\eta \partial_\xi + \partial_\xi^2) \end{aligned} \quad (2.15 \text{ a})$$

$$\begin{aligned} \varepsilon_N^{+1} \varepsilon_M^{-1} &= (1 + \alpha \partial_\eta + \frac{\alpha^2}{2} \partial_\eta^2)(1 - \alpha \partial_\xi + \frac{\alpha^2}{2} \partial_\xi^2) \\ &= 1 - \alpha \partial_\xi + \frac{\alpha^2}{2} \partial_\xi^2 + \alpha \partial_\eta - \alpha^2 \partial_\eta \partial_\xi + \frac{\alpha^2}{2} \partial_\eta^2 + \dots \\ \Rightarrow \varepsilon_N^{+1} \varepsilon_M^{-1} - 1 &\approx \alpha(\partial_\eta - \partial_\xi) + \frac{\alpha^2}{2}(\partial_\eta^2 - 2\partial_\eta \partial_\xi + \partial_\xi^2) \end{aligned} \quad (2.15 \text{ b})$$

$$\begin{aligned} \varepsilon_N^{+1} \varepsilon_M^{+1} &= (1 + \alpha \partial_\eta + \frac{\alpha^2}{2} \partial_\eta^2)(1 + \alpha \partial_\xi + \frac{\alpha^2}{2} \partial_\xi^2) \\ &= 1 + \alpha \partial_\xi + \frac{\alpha^2}{2} \partial_\xi^2 + \alpha \partial_\eta + \alpha^2 \partial_\eta \partial_\xi + \frac{\alpha^2}{2} \partial_\eta^2 + \dots \end{aligned}$$

$$\Rightarrow \varepsilon_N^{+1} \varepsilon_M^{+1} - 1 \approx \alpha(\partial_\eta + \partial_\xi) + \frac{\alpha^2}{2}(\partial_\eta^2 + 2\partial_\eta \partial_\xi + \partial_\xi^2) \quad (2.15 \text{ c})$$

$$\begin{aligned} \varepsilon_N^{-1} \varepsilon_M^{+1} &= (1 - \alpha\partial_\eta + \frac{\alpha^2}{2}\partial_\eta^2)(1 + \alpha\partial_\xi + \frac{\alpha^2}{2}\partial_\xi^2) \\ &= 1 + \alpha\partial_\xi + \frac{\alpha^2}{2}\partial_\xi^2 - \alpha\partial_\eta - \alpha^2\partial_\eta\partial_\xi + \frac{\alpha^2}{2}\partial_\eta^2 + \dots \end{aligned}$$

$$\Rightarrow \varepsilon_N^{-1} \varepsilon_M^{+1} - 1 \approx -\alpha(\partial_\eta - \partial_\xi) + \frac{\alpha^2}{2}(\partial_\eta^2 - 2\partial_\eta\partial_\xi + \partial_\xi^2) \quad (2.15 \text{ d})$$

El siguiente paso es obtener la descomposición de todas las tasas de transición, que aparecen en la ecuación maestra, en la forma de las ecuaciones (2.11), ver Tabla 2.2.

$D_M = \alpha^{-2}D_\xi^{(1)} + \alpha^{-1}D_\xi^{(0)}$	$g_M = \alpha^{-2}g_\xi^{(1)} + \alpha^{-1}g_\xi^{(0)}$
$d_M = \alpha^{-2}d_\xi^{(1)} + \alpha^{-1}d_\xi^{(0)}$	$R_N = \alpha^{-2}R_\eta^{(1)} + \alpha^{-1}R_\eta^{(0)}$
$f_M = \alpha^{-2}f_\xi^{(1)} + \alpha^{-1}f_\xi^{(0)}$	$r_M = \alpha^{-2}r_\xi^{(1)} + \alpha^{-1}r_\xi^{(0)}$
$F_M = \alpha^{-2}F_\xi^{(1)} + \alpha^{-1}F_\xi^{(0)}$	$G_N = \alpha^{-2}G_\eta^{(1)} + \alpha^{-1}G_\eta^{(0)}$

Tabla 2.2. Descomposición de las TTUT.

donde hemos identificado η con N y ξ con M , así como α^{-2} o sea Ω con el coeficiente con supraíndice (1) y supraíndice (0) para α^{-1} o sea $\sqrt{\Omega}$.

2.3 Ecuación de Fokker-Planck

Sustituyendo las expresiones aproximadas para los operadores de paso y las tasas de transición, la ecuación maestra se reescribe como sigue:

$$\begin{aligned}
\frac{dP(N, M, t)}{dt} = & [-\alpha(\partial_\eta + \partial_\xi) + \frac{\alpha^2}{2}(\partial_\eta^2 + 2\partial_\eta\partial_\xi + \partial_\xi^2)] \\
& (\alpha^{-2}D_\xi^{(1)}P + \alpha^{-1}D_\xi^{(0)}P) + (-\alpha\partial_\xi + \frac{1}{2}\alpha^2\partial_\xi^2) \\
& (\alpha^{-2}g_\xi^{(1)}P + \alpha^{-1}g_\xi^{(0)}P) + [\alpha(\partial_\eta - \partial_\xi) \\
& + \frac{\alpha^2}{2}(\partial_\eta^2 - 2\partial_\eta\partial_\xi + \partial_\xi^2)](\alpha^{-2}d_\xi^{(1)}P + \alpha^{-1}d_\xi^{(0)}P) \\
& + \alpha\partial_\eta + \frac{1}{2}\alpha^2\partial_\eta^2(\alpha^{-2}R_\eta^{(1)}P + \alpha^{-1}R_\eta^{(0)}P) \\
& + [\alpha(\partial_\eta + \partial_\xi) + \frac{\alpha^2}{2}(\partial_\eta^2 + 2\partial_\eta\partial_\xi + \partial_\xi^2)] \\
& (\alpha^{-2}f_\xi^{(1)}P + \alpha^{-1}f_\xi^{(0)}P) + (\alpha\partial_\xi + \frac{1}{2}\alpha^2\partial_\xi^2) \\
& (\alpha^{-2}r_\xi^{(1)}P + \alpha^{-1}r_\xi^{(0)}P) + [-\alpha(\partial_\eta - \partial_\eta) \\
& + \frac{\alpha^2}{2}(\partial_\eta^2 - 2\partial_\eta\partial_\xi + \partial_\xi^2)](\alpha^{-2}F_\xi^{(1)}P + \alpha^{-1}F_\xi^{(0)}P) \\
& + (-\alpha\partial_\eta + \frac{1}{2}\alpha^2\partial_\eta^2)(\alpha^{-2}G_\eta^{(1)}P + \alpha^{-1}G_\eta^{(0)}P) \quad (2.16)
\end{aligned}$$

Haciendo los productos obtenemos:

$$\begin{aligned}
\frac{dP(N, M, t)}{dt} = & -\alpha^{-1}(\partial_\eta + \partial_\xi)D_\xi^{(1)}P - \alpha^0(\partial_\eta + \partial_\xi)D_\xi^{(0)}P \\
& + O(\alpha^1) - \alpha^{-1}\partial_\xi g_\xi^{(1)}P - \alpha^0\partial_\xi g_\xi^{(0)}P + \frac{\alpha^0}{2}\partial_\xi^2 g_\xi^{(1)}P + O(\alpha^1) \\
& + \alpha^{-1}(\partial_\eta - \partial_\xi)d_\xi^{(1)}P + \alpha^0(\partial_\eta - \partial_\xi)d_\xi^{(0)}P + \frac{\alpha^0}{2}(\partial_\eta^2 - 2\partial_\eta\partial_\xi + \partial_\xi^2)d_\xi^{(1)}P \\
& + O(\alpha^1) + \alpha^{-1}\partial_\eta R_\eta^{(1)}P + \alpha^0\partial_\eta R_\eta^{(0)}P + \frac{\alpha^0}{2}\partial_\eta^2 R_\eta^{(1)}P + O(\alpha^1) \\
& + \alpha^{-1}(\partial_\eta + \partial_\xi)f_\xi^{(1)}P + \alpha^0(\partial_\eta + \partial_\xi)f_\xi^{(0)}P + \frac{\alpha^0}{2}(\partial_\eta^2 + 2\partial_\eta\partial_\xi + \partial_\xi^2)f_\xi^{(1)}P \\
& + O(\alpha^1) + \alpha^{-1}\partial_\xi r_\xi^{(1)}P + \alpha^0\partial_\xi r_\xi^{(0)}P + \frac{\alpha^0}{2}\partial_\xi^2 r_\xi^{(1)}P + O(\alpha^1) \\
& - \alpha^{-1}(\partial_\eta - \partial_\xi)F_\xi^{(1)}P - \alpha^0(\partial_\eta - \partial_\xi)F_\xi^{(0)}P + \frac{\alpha^0}{2}(\partial_\eta^2 - 2\partial_\eta\partial_\xi + \partial_\xi^2)F_\xi^{(1)}P \\
& + O(\alpha^1) - \alpha^{-1}\partial_\eta G_\eta^{(1)}P - \alpha^0\partial_\eta G_\eta^{(0)}P + \frac{\alpha^0}{2}\partial_\eta^2 G_\eta^{(1)}P + O(\alpha^1)
\end{aligned}$$

Agrupando términos en α^{-1} y α^0 :

$$\begin{aligned}
\frac{dP(N, M, t)}{dt} = & \alpha^{-1} [-(\partial_\eta + \partial_\xi) D_\xi^{(1)} P - \partial_\xi g_\xi^{(1)} P + (\partial_\eta - \partial_\xi) d_\xi^{(1)} P + \partial_\eta R_\eta^{(1)} P \\
& + \frac{\alpha^0}{2} (\partial_\eta^2 + 2\partial_\eta \partial_\xi + \partial_\xi^2) D_\xi^{(1)} P + (\partial_\eta + \partial_\xi) f_\xi^{(1)} P + \partial_\xi r_\xi^{(1)} P \\
& - (\partial_\eta - \partial_\xi) F_\xi^{(1)} P - \partial_\eta G_\eta^{(1)} P] + \alpha^0 [-(\partial_\eta + \partial_\xi) D_\xi^{(0)} P \\
& + \frac{1}{2} (\partial_\eta^2 + 2\partial_\eta \partial_\xi + \partial_\xi^2) D_\xi^{(1)} P - \partial_\xi g_\xi^{(0)} P + \frac{1}{2} \partial_\xi^2 g_\xi^{(1)} P \\
& + (\partial_\eta - \partial_\xi) d_\xi^{(0)} P + \frac{1}{2} (\partial_\eta^2 - 2\partial_\eta \partial_\xi + \partial_\xi^2) d_\xi^{(1)} P + \partial_\eta R_\eta^{(0)} P \\
& + \frac{1}{2} \partial_\eta^2 R_\eta^{(1)} P + (\partial_\eta + \partial_\xi) f_\xi^{(0)} P + \frac{1}{2} (\partial_\eta^2 + 2\partial_\eta \partial_\xi + \partial_\xi^2) f_\xi^{(1)} P \\
& + \partial_\xi r_\xi^{(0)} P + \frac{1}{2} \partial_\xi^2 r_\xi^{(1)} P - (\partial_\eta - \partial_\xi) F_\xi^{(0)} P \\
& + \frac{1}{2} (\partial_\eta^2 - 2\partial_\eta \partial_\xi + \partial_\xi^2) F_\xi^{(1)} P - \partial_\eta G_\eta^{(0)} P + \frac{1}{2} \partial_\eta^2 G_\eta^{(1)} P + O(\alpha^1) . \quad (2.17)
\end{aligned}$$

El lado izquierdo de esta ecuación se construye considerando N y M fijos, con lo cual tenemos n y m constantes, por eso

$$\dot{n} = 0, \dot{m} = 0,$$

lo que produce:

$$\dot{\eta} = -\alpha^{-1} \dot{\psi},$$

análogamente, para M tenemos

$$\dot{\xi} = -\alpha^{-1} \dot{\phi}$$

además hacemos el cambio de notación:

$$P(N, M, t) \rightarrow \pi(\eta, \xi, t)$$

lo cual produce: $\frac{\partial P}{\partial t} \rightarrow \frac{d\pi}{dt}$.

Con todo esto tenemos:

$$\frac{d\pi}{dt} = \frac{\partial \pi}{\partial t} + \frac{\partial \pi}{\partial \eta} \frac{d\eta}{dt} + \frac{\partial \pi}{\partial \xi} \frac{d\xi}{dt} = \frac{\partial \pi}{\partial t} + \frac{\partial \pi}{\partial \eta} (-\alpha^{-1} \dot{\psi}) + \frac{\partial \pi}{\partial \xi} (-\alpha^{-1} \dot{\phi})$$

$$\frac{d\pi}{dt} = \frac{\partial\pi}{\partial t} + \alpha^{-1}(-\dot{\psi}\frac{\partial\pi}{\partial\eta} - \dot{\phi}\frac{\partial\pi}{\partial\xi}) \quad (2.18)$$

Comparamos esta última expresión con la ecuación para $\frac{dP}{dt}$ (2.17), y a orden α^0 tenemos que:

$$\begin{aligned} \frac{\partial\pi}{\partial t} = & -(\partial_\eta + \partial_\xi)D_\xi^{(0)}\pi + \frac{1}{2}(\partial_\eta^2 + 2\partial_\eta\partial_\xi + \partial_\xi^2)D_\xi^{(1)}\pi \\ & -\partial_\xi g_\xi^{(0)}\pi + \frac{1}{2}\partial_\xi^2 g_\xi^{(1)}\pi + (\partial_\eta - \partial_\xi)d_\xi^{(0)}\pi \\ & + \frac{1}{2}(\partial_\eta^2 - 2\partial_\eta\partial_\xi + \partial_\xi^2)d_\xi^{(1)}\pi + \partial_\eta R_\eta^{(0)}\pi \\ & + \frac{1}{2}\partial_\eta^2 R_\eta^{(1)}\pi + (\partial_\eta + \partial_\xi)f_\xi^{(0)}\pi + \frac{1}{2}(\partial_\eta^2 + 2\partial_\eta\partial_\xi + \partial_\xi^2)f_\xi^{(1)}\pi \\ & + \partial_\xi r_\xi^{(0)}\pi + \frac{1}{2}\partial_\xi^2 r_\xi^{(1)}\pi - (\partial_\eta - \partial_\xi)F_\xi^{(0)}\pi \\ & + \frac{1}{2}(\partial_\eta^2 - 2\partial_\eta\partial_\xi + \partial_\xi^2)F_\xi^{(1)}\pi - \partial_\eta G_\eta^{(0)}\pi + \frac{1}{2}\partial_\eta^2 G_\eta^{(1)}\pi \end{aligned}$$

reacomodando

$$\begin{aligned} \frac{\partial\pi}{\partial t} = & \partial_\xi(-D_\xi^{(0)} - g_\xi^{(0)} - d_\xi^{(0)} + f_\xi^{(0)} + r_\xi^{(0)} + F_\xi^{(0)})\pi \\ & + \partial_\eta(-D_\xi^{(0)} + d_\xi^{(0)} + R_\eta^{(0)} + f_\xi^{(0)} - F_\xi^{(0)} - G_\eta^{(0)})\pi \\ & + \frac{1}{2}[\partial_\xi^2(D_\xi^{(1)} + g_\xi^{(1)} + d_\xi^{(1)} + f_\xi^{(1)} + r_\xi^{(1)} + F_\xi^{(1)})\pi \\ & + \partial_\eta^2(D_\xi^{(1)} + d_\xi^{(1)} + R_\eta^{(1)} + f_\xi^{(1)} + F_\xi^{(1)} + G_\eta^{(1)})\pi \\ & + 2\partial_\eta\partial_\xi(D_\xi^{(1)} - d_\xi^{(1)} + f_\xi^{(1)} - F_\xi^{(1)})\pi] \end{aligned} \quad (2.19)$$

Esta es la ecuación de Fokker-Planck para fluctuaciones aleatorias, de donde obtenemos las siguientes matrices:

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} D_\xi^{(0)} - d_\xi^{(0)} - R_\eta^{(0)} - f_\xi^{(0)} + F_\xi^{(0)} + G_\eta^{(0)} \\ D_\xi^{(0)} + g_\xi^{(0)} + d_\xi^{(0)} - f_\xi^{(0)} - r_\xi^{(0)} - F_\xi^{(0)} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} A_1 \\ A_2 \end{bmatrix} \quad (2.20)$$

con A_1 y A_2 lineales en el ruido de la siguiente manera: $A_1 = L_{11}\eta + L_{12}\xi$, $A_2 = L_{21}\eta + L_{22}\xi$ tal que

$$\begin{bmatrix} A_1 \\ A_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} L_{11} & L_{12} \\ L_{21} & L_{22} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \eta \\ \xi \end{bmatrix} = \mathbf{L}\mathbf{q} = A_\mu \quad (2.21)$$

donde $\mathbf{q} = \begin{bmatrix} q_1 \\ q_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \eta \\ \xi \end{bmatrix}$

con $\mu = 1, 2$, el coeficiente \mathbf{A} es el término de flujo, siendo \mathbf{L} la matriz de convección, y sea $\mathbf{D} = D_{\mu\nu}$ la matriz de difusión

$$\mathbf{D} = \begin{bmatrix} D_\xi^{(1)} + g_\xi^{(1)} + d_\xi^{(1)} + f_\xi^{(1)} + r_\xi^{(1)} + F_\xi^{(1)} & D_\xi^{(1)} - d_\xi^{(1)} + f_\xi^{(1)} - F_\xi^{(1)} \\ D_\xi^{(1)} - d_\xi^{(1)} + f_\xi^{(1)} - F_\xi^{(1)} & D_\xi^{(1)} + d_\xi^{(1)} + R_\eta^{(1)} + f_\xi^{(1)} + F_\xi^{(1)} + G_\eta^{(1)} \end{bmatrix} \quad (2.22)$$

con μ y $\nu = 1, 2$.

La ecuación de Fokker-Planck que resulta se escribe como:

$$\partial_t \pi(\mathbf{q}) = - \sum_{\mu=1}^2 \partial_{q_\mu} [A_\mu(\psi, \phi, q_1, q_2) \pi(\mathbf{q})] + \frac{1}{2} \sum_{\mu=1}^2 \sum_{\nu=1}^2 \partial_{q_\mu} \partial_{q_\nu} [D_{\mu\nu}(\psi, \phi) \pi(\mathbf{q})] \quad (2.23)$$

Las matrices \mathbf{L} y \mathbf{D} no dependen de las variables aleatorias $\mathbf{q} = (q_1, q_2)$, pero sí dependen del tiempo a través de los estados físicos macroscópicos (ψ, ϕ) . Además, el término de flujo es lineal en \mathbf{q} , por lo tanto, la densidad de probabilidad $\pi(\mathbf{q}, t)$ es una función gaussiana.

La solución de la ecuación de Fokker-Planck es la distribución normal [6]

$$\pi(\mathbf{q}, t) = \frac{1}{(2\pi)^{\frac{p}{2}} \sqrt{\det \Xi}} e^{\{-\frac{1}{2}[\mathbf{q} - \langle \mathbf{q} \rangle(t)] \cdot \Xi^{-1} [\mathbf{q} - \langle \mathbf{q} \rangle(t)]\}} \quad (2.24)$$

con $p = 2$ para nuestro caso, donde

$$\langle f(\mathbf{q}) \rangle (t) = \int_{-\infty}^{\infty} f(\mathbf{q}) \pi(\mathbf{q}, t) d^p q \quad (2.25)$$

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

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

son las funciones de autocorrelación centradas. Como se demuestra en el apéndice, la evolución temporal de los primeros momentos estadísticos se describe mediante la ecuación [6]

$$\frac{d\langle \mathbf{q} \rangle}{dt} = \mathbf{L} \langle \mathbf{q} \rangle. \quad (2.26)$$

Por su parte, la evolución temporal de la matriz de autocorrelaciones centradas se describe mediante la ecuación [6]

$$\frac{d\Xi(t)}{dt} - \mathbf{L}(t)\Xi(t) - \Xi(t)\mathbf{L}^\dagger(t) = \mathbf{D}(t) \quad (2.27)$$

Puesto que $\Xi(t)$ es una matriz simétrica de dos por dos, (2.27) se reduce al siguiente sistema de tres ecuaciones lineales:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \Xi_{11}(t) \\ \Xi_{12}(t) \\ \Xi_{22}(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 2L_{11}(t) & 2L_{12}(t) & 0 \\ L_{12}(t) & L_{11}(t) + L_{22}(t) & L_{12}(t) \\ 0 & 2L_{21}(t) & 2L_{22}(t) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \Xi_{11}(t) \\ \Xi_{12}(t) \\ \Xi_{22}(t) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} D_{11}(t) \\ D_{12}(t) \\ D_{22}(t) \end{pmatrix} \quad (2.28)$$

La matriz que aparece en (2.28) será denotada como $\chi(t)$.

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

$$- \begin{pmatrix} 2L_{11}^{(\infty)} & 2L_{12}^{(\infty)} & 0 \\ L_{12}^{(\infty)} & L_{11}^{(\infty)} + L_{22}^{(\infty)} & L_{12}^{(\infty)} \\ 0 & 2L_{21}^{(\infty)} & 2L_{22}^{(\infty)} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \Xi_{11}^{(\infty)} \\ \Xi_{12}^{(\infty)} \\ \Xi_{22}^{(\infty)} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} D_{11}^{(\infty)} \\ 0 \\ D_{22}^{(\infty)} \end{pmatrix} \quad (2.29)$$

Esta relación entre $\{L_{\mu\nu}(\infty)\}$, $\{D_{\mu\nu}(\infty)\}$ y $\{\Xi_{\mu\nu}(\infty)\}$ es el teorema de fluctuación disipación [6].

2.4 Ecuaciones macroscópicas

Ahora hacemos el análisis a orden α^{-1} , y tenemos

$$\begin{aligned} -\dot{\psi}\frac{\partial\pi}{\partial\eta} - \dot{\phi}\frac{\partial\pi}{\partial\xi} &= -(\partial_\eta + \partial_\xi)D_\xi^{(1)}\pi - \partial_\xi g_\xi^{(1)}\pi \\ &\quad + (\partial_\eta - \partial_\xi)d_\xi^{(1)}\pi + \partial_\eta R_\eta^{(1)}\pi \\ &\quad + (\partial_\eta + \partial_\xi)f_\xi^{(1)}\pi + \partial_\xi r_\xi^{(1)}\pi \\ &\quad - (\partial_\eta - \partial_\xi)F_\xi^{(1)}\pi - \partial_\eta G_\eta^{(1)}\pi \end{aligned}$$

reacomodando

$$\begin{aligned} -\dot{\psi}\frac{\partial\pi}{\partial\eta} - \dot{\phi}\frac{\partial\pi}{\partial\xi} &= \partial_\xi(-D_\xi^{(1)} - g_\xi^{(1)} - d_\xi^{(1)} + f_\xi^{(1)} + r_\xi^{(1)} + F_\xi^{(1)})\pi \\ &\quad + \partial_\eta(-D_\xi^{(1)} + d_\xi^{(1)} + R_\eta^{(1)} + f_\xi^{(1)} - F_\xi^{(1)} - G_\eta^{(1)})\pi \end{aligned} \quad (2.30)$$

multiplicando por una función $F(\eta, \xi)$ e integrando en $d\eta d\xi$, tenemos:

$$\begin{aligned} &\int (-\dot{\psi}\partial_\eta\pi)F d\eta d\xi + \int (-\dot{\phi}\partial_\xi\pi)F d\eta d\xi = \\ &\int \partial_\xi[(-D_\xi^{(1)} - g_\xi^{(1)} - d_\xi^{(1)} + f_\xi^{(1)} + r_\xi^{(1)} + F_\xi^{(1)})\pi]F d\eta d\xi \\ &+ \int \partial_\eta[(-D_\xi^{(1)} + d_\xi^{(1)} + R_\eta^{(1)} + f_\xi^{(1)} - F_\xi^{(1)} - G_\eta^{(1)})\pi]F d\eta d\xi \end{aligned} \quad (2.31)$$

Integrando por partes respecto a η a la primera integral del lado izquierdo y a la segunda integral del lado derecho, y respecto a ξ a las otras dos integrales, tenemos:

$$\begin{aligned}
& - \int F \dot{\psi} \pi d\xi + \int \pi \dot{\psi} \partial_\eta F d\eta d\xi - \int F \dot{\phi} \pi d\eta + \int \pi \dot{\phi} \partial_\xi F d\eta d\xi = \\
& \quad \int F \pi (-D_\xi^{(1)} - g_\xi^{(1)} - d_\xi^{(1)} + f_\xi^{(1)} + r_\xi^{(1)} + F_\xi^{(1)}) d\eta \\
& \quad - \int \pi (-D_\xi^{(1)} - g_\xi^{(1)} - d_\xi^{(1)} + f_\xi^{(1)} + r_\xi^{(1)} + F_\xi^{(1)}) \partial_\xi F d\eta d\xi \\
& \quad + \int F \pi (-D_\xi^{(1)} + d_\xi^{(1)} + R_\eta^{(1)} + f_\xi^{(1)} - F_\xi^{(1)} - G_\eta^{(1)}) d\xi \\
& \quad - \int \pi (-D_\xi^{(1)} + d_\xi^{(1)} + R_\eta^{(1)} + f_\xi^{(1)} - F_\xi^{(1)} - G_\eta^{(1)}) \partial_\eta F d\eta d\xi \tag{2.32}
\end{aligned}$$

Con la condición de frontera $\lim_{|\eta, \xi| \rightarrow \infty} \pi = 0$, tenemos:

$$\begin{aligned}
& \int \pi \dot{\psi} \partial_\eta F d\eta d\xi + \int \pi \dot{\phi} \partial_\xi F d\eta d\xi = \\
& \quad - \int \pi (-D_\xi^{(1)} - g_\xi^{(1)} - d_\xi^{(1)} + f_\xi^{(1)} + r_\xi^{(1)} + F_\xi^{(1)}) \partial_\xi F d\eta d\xi \\
& \quad - \int \pi (-D_\xi^{(1)} + d_\xi^{(1)} + R_\eta^{(1)} + f_\xi^{(1)} - F_\xi^{(1)} - G_\eta^{(1)}) \partial_\eta F d\eta d\xi \tag{2.33}
\end{aligned}$$

Haciendo $F(\eta, \xi) = \eta$, tenemos:

$$\int \pi \dot{\psi} d\eta d\xi = \int \pi (D_\xi^{(1)} - d_\xi^{(1)} - R_\eta^{(1)} - f_\xi^{(1)} + F_\xi^{(1)} + G_\eta^{(1)}) d\eta d\xi \tag{2.34}$$

de donde

$$\langle \dot{\psi} \rangle = \langle D_\xi^{(1)} - d_\xi^{(1)} - R_\eta^{(1)} - f_\xi^{(1)} + F_\xi^{(1)} + G_\eta^{(1)} \rangle \tag{2.35}$$

Ahora, si hacemos $F(\eta, \xi) = \xi$, vemos que:

$$\int \pi \dot{\phi} d\eta d\xi = \int \pi (D_\xi^{(1)} + g_\xi^{(1)} + d_\xi^{(1)} - f_\xi^{(1)} - r_\xi^{(1)} - F_\xi^{(1)}) d\eta d\xi \tag{2.36}$$

de donde

$$\langle \dot{\phi} \rangle = \langle D_\xi^{(1)} + g_\xi^{(1)} + d_\xi^{(1)} - f_\xi^{(1)} - r_\xi^{(1)} - F_\xi^{(1)} \rangle \tag{2.37}$$

Éstas últimas ecuaciones componen la expresión para la evolución macroscópica del problema, para el cual obtendremos la solución numéricamente.

III. Modelo de la acción quimoterapéutica sobre la interacción de células cancerosas y linfocitos

Nuestro organismo está formado por diversos tipos de células, éstas mantienen en orden todo nuestro funcionamiento estando programadas para reproducirse y para morir cuando sea necesario. Las células cumplen un ciclo básico que consiste en cuatro fases: Mitosis, donde la célula se divide en dos células exactamente iguales, ésta es la manera de reproducirse; la fase de control G1; la fase de síntesis de ADN, donde se producen pequeñas mutaciones debido a factores diversos; y la fase de control G2.

Todas las células tienen dos mecanismos fundamentales para mantener un tejido sano, uno consiste en reparar el ADN con las mutaciones que se mencionaban y otro que consiste en morir cuando el daño al ADN es muy severo, esto lo hace por medio de dos funciones: Necrosis o Apoptosis. La necrosis es una forma de muerte celular que resulta de un proceso pasivo y accidental debido a un daño irreversible. Este daño es producido por cambios externos, como temperaturas extremas o traumatismos mecánicos. En cambio, la apoptosis afecta a determinadas células y es un mecanismo natural.

La apoptosis puede ocurrir por ejemplo, cuando una célula se haya dañada sin posibilidades de repararse, o cuando ha sido infectada por un virus. La decisión de iniciar la apoptosis puede provenir de la célula misma, del tejido circundante o de una reacción del sistema inmune. Puede iniciarse en la fase G1 para impedir que la célula dañada ingrese a la fase de síntesis, de manera que las mutaciones no se reproduzcan durante la reparación del ADN, y en la fase G2 para impedir que las células que no hayan llegado a la madurez entren en mitosis.

El proceso de apoptosis puede verse interrumpido originando una sobreproducción de células aunque el organismo no las necesite. Cuando esto pasa las células viejas no mueren cuando deberían morir, estas células que no son necesarias pueden formar una masa de tejido a la que llamamos tumor, aunque no todos los tumores son peligrosos. Los tumores benignos no son cancerosos, generalmente se pueden extraer y en la mayoría de los casos estos tumores no vuelven a crecer. Las células de éstos tumores no se diseminan a otros tejidos o partes del cuerpo. Los tumores malignos son cancerosos, las células de

éstos pueden invadir tejido a su alrededor y diseminarse a otros órganos. Cuando el cáncer se disemina a otra parte del cuerpo se dice que ocurre la metástasis.

Ciertas células del sistema inmune, los linfocitos B y linfocitos T son sofisticados agentes de la respuesta defensiva del organismo frente a infecciones, así como a células propias que hayan adquirido o desarrollado algún tipo de malignidad. Ante la presencia de agentes extraños, su producción debe incrementarse, pero en cambio, cuando se trata de un ser vivo muy debilitado, esta producción tiende a disminuir junto con el deterioro del resto de los signos vitales.

En nuestro modelo trataremos una fracción de tumor canceroso en interacción con linfocitos, además de un tratamiento quimioterapéutico, es decir un sistema de agentes químicos tóxicos para las células cancerígenas en gran medida y para los linfocitos en mucha menor medida. Todo esto debe reflejarse en las tasas de transición de las que hicimos mención en el capítulo anterior.

3.1 Ecuación maestra para nuestro modelo

El modelo consiste en una fracción de un tumor cancerígeno tan pequeña que las dimensiones espaciales no influyen en las densidades de población de las especies, permaneciendo sin cambios apreciables. Imaginemos que la fracción del tumor está compuesta de una red de Ω casillas que pueden albergar como máximo una célula cancerígena o un linfocito, o simplemente estar vacías.

Se trata de encontrar la probabilidad de que ocurra el estado (N, M) especies al tiempo $(t + \Delta t)$ y se denota como $P(N, M, t + \Delta t)$, donde

$N \equiv$ Número de células cancerígenas \rightarrow especie A

$M \equiv$ Número de linfocitos \rightarrow especie B

El número de casillas ocupadas por las células cancerígenas es N , mientras que los linfocitos ocupan M , y E casillas se encuentran vacías y disponibles para la reproducción de las especies, de tal forma que $\Omega = N + M + E$, ver Figura 3.1.

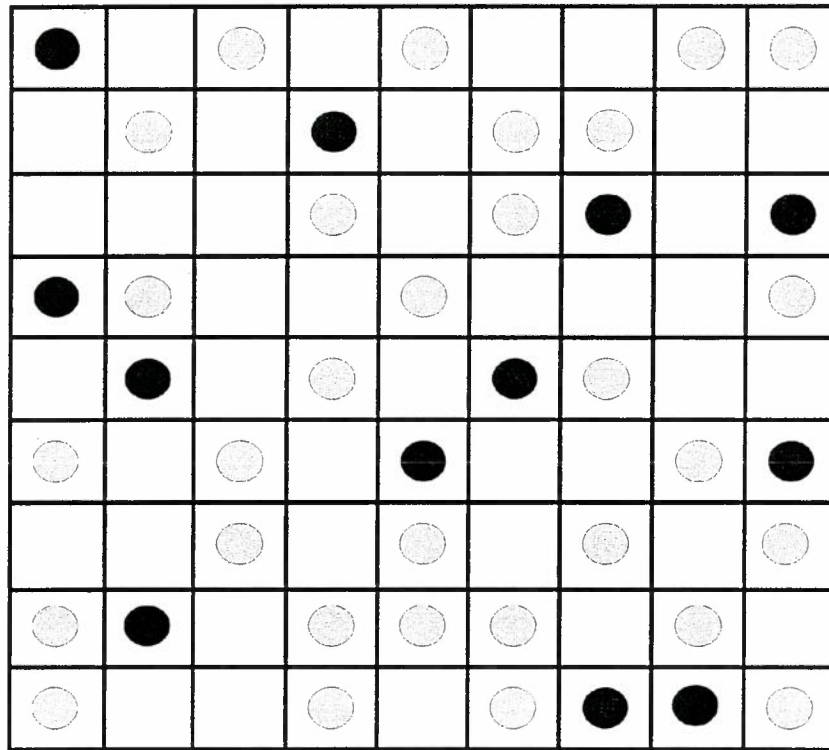


Figura 3.1. Red de Ω casillas, con N células cancerígenas (negras), M linfocitos (blancas) y E espacios vacíos.

Los procesos que dan lugar al estado (N, M) , ver Fig. 3.2, se enlistan a continuación:

* Proceso I: Nacimiento de un linfocito, con TTUT $\bar{b}_2 (B + E \rightarrow B + B)$

* Proceso IIa: Muerte de una célula cancerosa por acción de un linfocito, con TTUT $\tilde{c}_{12} (B + A \rightarrow B + E)$

* Proceso IIb: Muerte de una célula cancerosa por autocompetencia, con TTUT $\tilde{c}_{11} (A + A \rightarrow A + E)$

* Proceso IIIa: Muerte de una célula cancerosa por acción de la quimioterapia, con TTUT $\tilde{Q}_1 (A \rightarrow E)$

* Proceso IIIb: Muerte de un linfocito, daño colateral de la quimioterapia, con TTUT $\tilde{Q}_2 (B \rightarrow E)$

* Proceso IVa: Muerte de un linfocito por cooperación de dos células cancerígenas, con TTUT $\tilde{c}_{21} (A + A + B \rightarrow A + A + E)$

* Proceso IVb: Muerte natural de un linfocito, con TTUT $\tilde{d}_2 (B \rightarrow E)$

* Proceso V: Nacimiento de una célula cancerígena con, TTUT $\tilde{b}_1 (A + E \rightarrow A + A)$.

Los procesos se enlistan bajo las siguientes observaciones, hay muerte natural de la especie B pero no de la especie A , la conjunción de dos especies A puede generar muerte de una especie A (célula cancerígena) por autocompetencia o bien, cooperación para matar una especie B (linfocito), además, es necesario que la TTUT \tilde{Q}_2 sea mucho menor que \tilde{Q}_1 para un tratamiento eficiente.

En la Figura 3.2 se muestra un diagrama de estos procesos.

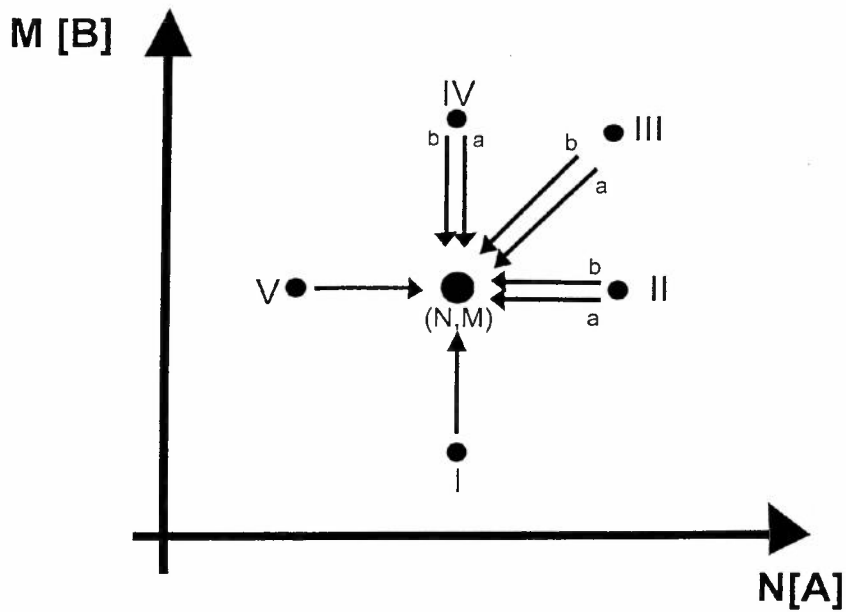


Figura 3.2. Diagrama de procesos que envuelve el modelo.

Los procesos se dividen en tres tipos: sencillos, dobles y triples, con una probabilidad asociada de q , p y $(1 - p - q)$ respectivamente, como indica el siguiente diagrama de árbol de eventos:

$$\begin{aligned}
\text{Sencillo} \rightarrow q &\Rightarrow \text{IIIa: } A \rightarrow E \text{ con probabilidad } q\tilde{Q}_1 \frac{N}{\Omega} \\
&\Rightarrow \text{IIIb: } B \rightarrow E \text{ con probabilidad } q\tilde{Q}_2 \frac{M}{\Omega} \\
&\Rightarrow \text{IVb: } B \rightarrow E \text{ con probabilidad } q\tilde{d}_2 \frac{M}{\Omega} \\
\text{Doble} \rightarrow p &\Rightarrow \text{I: } B + E \rightarrow B + B \text{ con probabilidad } 2p\tilde{b}_2 \frac{M}{\Omega} \frac{\Omega - N - M}{\Omega - 1} \\
&\Rightarrow \text{IIa: } B + A \rightarrow B + E \text{ con probabilidad } 2p\tilde{c}_{12} \frac{M}{\Omega} \frac{N}{\Omega - 1} \\
&\Rightarrow \text{IIb: } A + A \rightarrow A + E \text{ con probabilidad } p\tilde{c}_{11} \frac{N}{\Omega} \frac{N - 1}{\Omega - 1} \\
&\Rightarrow \text{V: } A + E \rightarrow A + A \text{ con probabilidad } 2p\tilde{b}_1 \frac{N}{\Omega} \frac{\Omega - N - M}{\Omega - 1}
\end{aligned}$$

$$\text{Triple} \rightarrow 1 - p - q \Rightarrow \text{IVa: } A + A + B \rightarrow A + A + E \text{ con probabilidad } 3(1 - p - q)\tilde{c}_{21} \frac{N}{\Omega} \frac{N - 1}{\Omega - 1} \frac{M}{\Omega - 2}$$

donde además se ha tomado en cuenta las combinaciones posibles de cada proceso, es por eso que aparece un factor de 2 o de 3 según sea el caso, por ejemplo, el proceso I puede darse de la forma $B + E$ o $E + B$, lo que implica un factor de 2.

Para encontrar la ecuación maestra que rige nuestro modelo haremos algo similar a lo hecho en el capítulo 2. Si la probabilidad se conserva, tenemos que la expresión para $P(N, M, t + \Delta t)$ sería la suma de las probabilidades de todos los procesos posibles, es decir:

$$\begin{aligned}
P(N, M, t + \Delta t) &= P(N, M - 1, t)\tilde{b}_2\Delta t + P(N + 1, M, t)\tilde{c}_{12}\Delta t \\
&\quad + P(N + 1, M, t)\tilde{c}_{11}\Delta t + P(N + 1, M + 1, t)\tilde{Q}_1\Delta t \\
&\quad + P(N + 1, M + 1, t)\tilde{Q}_2\Delta t + P(N, M + 1, t)\tilde{c}_{21}\Delta t \\
&\quad + P(N, M + 1, t)\tilde{d}_2\Delta t + P(N - 1, M, t)\tilde{b}_1\Delta t \\
&\quad + P(N, M, t) \left[1 - \left(\tilde{b}_2 + \tilde{c}_{12} + \tilde{c}_{11} + \tilde{Q}_1 + \tilde{Q}_2 + \tilde{c}_{21} + \tilde{d}_2 + \tilde{b}_1 \right) \Delta t \right]
\end{aligned} \tag{3.1}$$

Haciendo uso de los operadores de paso, $\varepsilon_N^{\pm 1}$ y $\varepsilon_M^{\pm 1}$, definidos en las expresiones (2.8), tenemos:

$$\begin{aligned}
P(N, M, t + \Delta t) &= (\varepsilon_M^{-1} - 1)P(N, M, t)\tilde{b}_2\Delta t \\
&+ (\varepsilon_N^{+1} - 1)P(N, M, t)(\tilde{c}_{12} + \tilde{c}_{11})\Delta t \\
&+ (\varepsilon_N^{+1}\varepsilon_M^{+1} - 1)P(N, M, t)(\tilde{Q}_1 + \tilde{Q}_2)\Delta t \\
&+ (\varepsilon_M^{+1} - 1)P(N, M, t)(\tilde{c}_{21} + \tilde{d}_2)\Delta t \\
&+ (\varepsilon_N^{-1} - 1)P(N, M, t)\tilde{b}_1\Delta t + P(N, M, t) \quad (3.2)
\end{aligned}$$

Pasando el último término a la izquierda, dividiendo por Δt y en el límite cuando $\Delta t \rightarrow 0$, obtenemos:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial P(N, M, t)}{\partial t} &= (\varepsilon_M^{-1} - 1)P(N, M, t)\tilde{b}_2 + (\varepsilon_N^{+1} - 1)P(N, M, t)(\tilde{c}_{12} + \tilde{c}_{11}) \\
&+ (\varepsilon_N^{+1}\varepsilon_M^{+1} - 1)P(N, M, t)(\tilde{Q}_1 + \tilde{Q}_2) \\
&+ (\varepsilon_M^{+1} - 1)P(N, M, t)(\tilde{c}_{21} + \tilde{d}_2) + (\varepsilon_N^{-1} - 1)P(N, M, t)\tilde{b}_1 \quad (3.3)
\end{aligned}$$

Esta es la ecuación maestra para nuestro modelo.

3.2 Conducta macroscópica

Los procesos ilustrados en la Fig. 3.2 se resumen en la Tabla 3.1:

<i>I</i>	\rightarrow	$g_{M-1} =$	$2p\tilde{b}_2 \frac{M}{\Omega} \frac{\Omega-N-M}{\Omega-1}$
<i>II a</i>	\rightarrow	$R_{N+1}^{(a)} =$	$2p\tilde{c}_{12} \frac{M}{\Omega} \frac{N}{\Omega-1}$
<i>II b</i>	\rightarrow	$R_{N+1}^{(b)} =$	$p\tilde{c}_{11} \frac{N}{\Omega} \frac{N-1}{\Omega-1}$
<i>III a</i>	\rightarrow	$f_{M+1}^{(a)} =$	$q\tilde{Q}_1 \frac{N}{\Omega}$
<i>III b</i>	\rightarrow	$f_{M+1}^{(b)} =$	$q\tilde{Q}_2 \frac{M}{\Omega}$
<i>IV a</i>	\rightarrow	$r_{M+1}^{(a)} =$	$3(1-p-q)\tilde{c}_{21} \frac{N}{\Omega} \frac{N-1}{\Omega-1} \frac{M}{\Omega-2}$
<i>IV b</i>	\rightarrow	$r_{M+1}^{(b)} =$	$q\tilde{d}_2 \frac{M}{\Omega}$
<i>V</i>	\rightarrow	$G_{N-1} =$	$2p\tilde{b}_1 \frac{N}{\Omega} \frac{\Omega-N-M}{\Omega-1}$

Tabla 3.1. Procesos posibles y TTUT para cada uno.

A continuación hacemos las siguientes definiciones para hacer la notación más corta

$$\begin{aligned}
 b_2 &= \frac{2p\tilde{b}_2}{\Omega-1}; & c_{12} &= \frac{2p\tilde{c}_{12}}{\Omega-1} \\
 c_{11} &= \frac{p\tilde{c}_{11}}{\Omega-1}; & Q_1 &= \frac{q\tilde{Q}_1}{\Omega} \\
 Q_2 &= \frac{q\tilde{Q}_2}{\Omega}; & c_{21} &= \frac{3(1-p-q)\tilde{c}_{21}}{\Omega-1} \\
 d_2 &= \frac{q\tilde{d}_2}{\Omega}; & b_1 &= \frac{2p\tilde{b}_1}{\Omega-1}
 \end{aligned} \tag{3.4}$$

y descomponer el problema en una parte macroscópica y otra microscópica, como se ilustró en la Tabla 2.2.

Con la ayuda de las ecuaciones (2.11), $N = \Omega\psi + \sqrt{\Omega}\eta$ y $M = \Omega\phi + \sqrt{\Omega}\xi$, tenemos que:

$$\begin{aligned}
 g_{M-1} &= \frac{b_2}{\Omega} [\Omega M - NM - M^2] \\
 &= \frac{b_2}{\Omega} [\Omega^2\phi + \Omega^{\frac{3}{2}}\xi - \Omega^2\psi\phi - \Omega^{\frac{3}{2}}(\psi\xi + \phi\eta) - \Omega^2\phi^2 - 2\Omega^{\frac{3}{2}}\phi\xi]
 \end{aligned}$$

donde se hizo uso de las siguientes expresiones, aproximadas a orden uno en el ruido:

$$\begin{aligned}
 N^2 &= \Omega^2\psi^2 + \Omega\eta^2 + 2\Omega^{\frac{3}{2}}\psi\eta \approx \Omega^2\psi^2 + 2\Omega^{\frac{3}{2}}\psi\eta \\
 NM &\approx \Omega^2\psi\phi + \Omega^{\frac{3}{2}}(\psi\xi + \phi\eta) \\
 N^2M &\approx \Omega^3\psi^2\phi + \Omega^{\frac{5}{2}}(\psi^2\xi + 2\psi\eta\phi) \\
 \Omega N &= \Omega^2\psi + \Omega^{\frac{3}{2}}\eta \\
 \Omega M &= \Omega^2\phi + \Omega^{\frac{3}{2}}\xi \\
 M^2 &= \Omega^2\phi^2 + \Omega\xi^2 + 2\Omega^{\frac{3}{2}}\phi\xi \approx \Omega^2\phi^2 + 2\Omega^{\frac{3}{2}}\phi\xi
 \end{aligned} \tag{3.5}$$

Agrupando términos en Ω y $\sqrt{\Omega}$, tenemos

$$g_{M-1} = \Omega[b_2\phi - b_2\psi - b_2\phi^2] + \sqrt{\Omega}[b_2\xi - b_2\psi\xi - b_2\phi\eta - 2b_2\phi\xi]$$

Comparando con las expresiones de la Tabla 2.2, llegamos a que

$$g_{\xi}^{(1)} = b_2\phi(1 - \psi - \phi)$$

y

$$g_{\xi}^{(0)} = b_2(1 - \psi - 2\phi)\xi - b_2\phi\eta$$

Así, en la descomposición de las otras TTUT, encontramos que los términos macroscópicos y microscópicos son:

$$\begin{aligned}
 R_{\eta}^{(a)(1)} &= c_{12}\psi\phi & R_{\eta}^{(a)(0)} &= c_{12}\psi\xi + c_{12}\phi\eta \\
 R_{\eta}^{(b)(1)} &= c_{11}\psi^2 & R_{\eta}^{(b)(0)} &= 2c_{11}\psi\eta \\
 f_{\xi}^{(a)(1)} &= Q_1\psi & f_{\xi}^{(a)(0)} &= Q_1\eta \\
 f_{\xi}^{(b)(1)} &= Q_2\phi & f_{\xi}^{(b)(0)} &= Q_2\xi \\
 r_{\xi}^{(a)(1)} &= c_{21}\psi^2\phi & r_{\xi}^{(a)(0)} &= c_{21}\psi^2\xi + 2c_{21}\psi\phi\eta \\
 r_{\xi}^{(b)(1)} &= d_2\phi & r_{\xi}^{(b)(0)} &= d_2\xi \\
 G_{\eta}^{(1)} &= b_1[\psi(1 - \psi - \phi)] & G_{\eta}^{(0)} &= b_1[(1 - 2\psi - \phi)\eta - \psi\xi]
 \end{aligned} \tag{3.8}$$

Haciendo uso de éstas últimas expresiones las ecuaciones de movimiento del punto estado están dadas por las ecuaciones (2.35) y (2.37). Con $\tilde{Q}_2 = \varepsilon\tilde{Q}_1$, siendo $\varepsilon \ll 1$, las ecuaciones macroscópicas para el modelo que estamos considerando resultan:

$$\begin{aligned}
 \frac{d\psi}{dt} &= b_1\psi - (b_1 + c_{12})\psi\phi - (b_1 + c_{11})\psi^2 - Q_1(\psi + \varepsilon\phi) \\
 &= f(\psi, \phi), \\
 \frac{d\phi}{dt} &= (b_2 - d_2)\phi - b_2\psi\phi - b_2\phi^2 - c_{21}\psi^2\phi - Q_1(\psi + \varepsilon\phi) \\
 &= g(\psi, \phi).
 \end{aligned} \tag{3.9}$$

En lo sucesivo, a Q_1 le llamaremos parámetro de acción quimioterapéutica. Las densidades de población, (ψ, ϕ) , son tales que $0 \leq \psi \leq 1$, $0 \leq \phi \leq 1$, con $\phi \leq 1 - \psi$.

Entonces toda la dinámica ocurre en el espacio de estados macroscópicos dado por el triángulo rectángulo cuyos lados son: el eje horizontal $\psi = 0$, el eje vertical $\phi = 0$, y la línea recta $\phi = 1 - \psi$.

El punto $(1, 0)$ corresponde al resultado fatal, mientras que el punto $(0, 1)$ es el estado de recuperación de la salud. En nuestro modelo para trozos de tumor con densidades poblacionales homogéneas existen puntos críticos definidos por las expresiones: $d\psi_\infty/dt = 0$, $d\phi_\infty/dt = 0$, y se trata de atractores si la matriz jacobiana

$$J_{ac}(\psi, \phi) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial \psi} & \frac{\partial f}{\partial \phi} \\ \frac{\partial g}{\partial \psi} & \frac{\partial g}{\partial \phi} \end{pmatrix} \quad (3.10)$$

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

Las Ecs. (3.9) fueron resueltas utilizando un algoritmo Runge-Kutta de cuarto orden, encontrando que existen dos regiones físicamente importantes:

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

Los resultados se presentan más adelante.

3.2.1 Evolución macroscópica (vecindad de estados finales). Las soluciones a las ecuaciones diferenciales (3.9) tienen cinco puntos críticos definidos por las condiciones

$$\frac{d\psi_\infty}{dt} = 0 \quad \text{y} \quad \frac{d\phi_\infty}{dt} = 0. \quad (3.11)$$

Las ecuaciones algebraicas que resultan son

$$b_1\psi_\infty - (b_1 + c_{12})\psi_\infty\phi_\infty - (b_1 + c_{11})\psi_\infty^2 - Q_1(\psi_\infty + \varepsilon\phi_\infty) = 0, \quad (3.12)$$

$$(b_2 - d_2)\phi_\infty - b_2\psi_\infty\phi_\infty - b_2\phi_\infty^2 - c_{12}\psi_\infty^2\phi_\infty - Q_1(\psi_\infty + \varepsilon\phi_\infty) = 0 \quad (3.13)$$

que tienen cuatro soluciones no triviales. De (3.12) resulta

$$\phi_\infty = \frac{(b_1 - Q_1)\psi_\infty - (b_1 + c_{11})\psi_\infty^2}{\varepsilon Q_1 + (b_1 + c_{12})\psi_\infty} \quad (3.14)$$

de modo que se cumple el límite

$$\lim_{\psi_\infty \rightarrow 1} \phi_\infty = -\frac{Q_1 + c_{11}}{\varepsilon Q_1 + b_1 + c_{12}}. \quad (3.15)$$

De (3.14) resulta que cuando el punto estado ingresa en la región fatal, se acerca a $\psi_\infty = 1$, pero antes toca el eje horizontal. Nótese que $\phi_\infty = 0$ implica la muerte del paciente al perder su sistema inmunológico.

Así mismo, en la región de paciente saludable, donde esperamos $\psi_\infty \rightarrow 0$, resulta de (3.13)

$$\phi_\infty = 1 - \frac{d_2 - \varepsilon Q_1}{b_2} \quad (3.16)$$

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

La solución numérica al sistema de ecuaciones diferenciales (3.9) parte de ciertas condiciones iniciales, $\psi(t=0)$ y $\phi(t=0)$ y avanza hacia los estados atractores, tocando el eje en un instante t_f . Por lo tanto, en lugar de los puntos matemáticos que satisfacen las Ecs. (3.11), consideraremos que los puntos físicamente significativos son aquellos en los que el sistema toca alguno de los ejes durante el proceso. Los llamaremos estados finales del sistema, se denotarán como $\psi(t_f)$ y $\phi(t_f)$ y serán usados para estudiar la conducta de las fluctuaciones aleatorias en las regiones de resultado fatal y de resultado de paciente saludable.

3.3 Soluciones numéricas de las ecuaciones macroscópicas

Manejando Q_1 como parámetro de control, se exploraron soluciones numéricas de las ecuaciones algebraicas (3.12), (3.13) y de las ecuaciones diferenciales (3.9), usando los parámetros de la Tabla 3.2. Los resultados obtenidos se discuten enseguida.

Parámetro	Valor	Papel que cumple la tasa
b_1	0.2	reproducción de células cancerosas
b_2	0.9	reproducción de linfocitos
d_2	0.1	defunción natural de linfocitos
c_{12}	0.01	defunción de células cancerosas debido a linfocitos
c_{21}	0.4	defunción de linfocitos por debilitamiento
c_{11}	0.0	defunción de células cancerosas debido a autocompetencia

Tabla 3.2. Valores para las TTUT y los procesos a los que se refieren. Se toma c_{11} igual a cero, ya que no se estudia la autocompetencia de las especies.

La gráfica que resulta con dos valores de la intensidad de la quimioterapia, pero las mismas condiciones iniciales, se presenta enseguida:

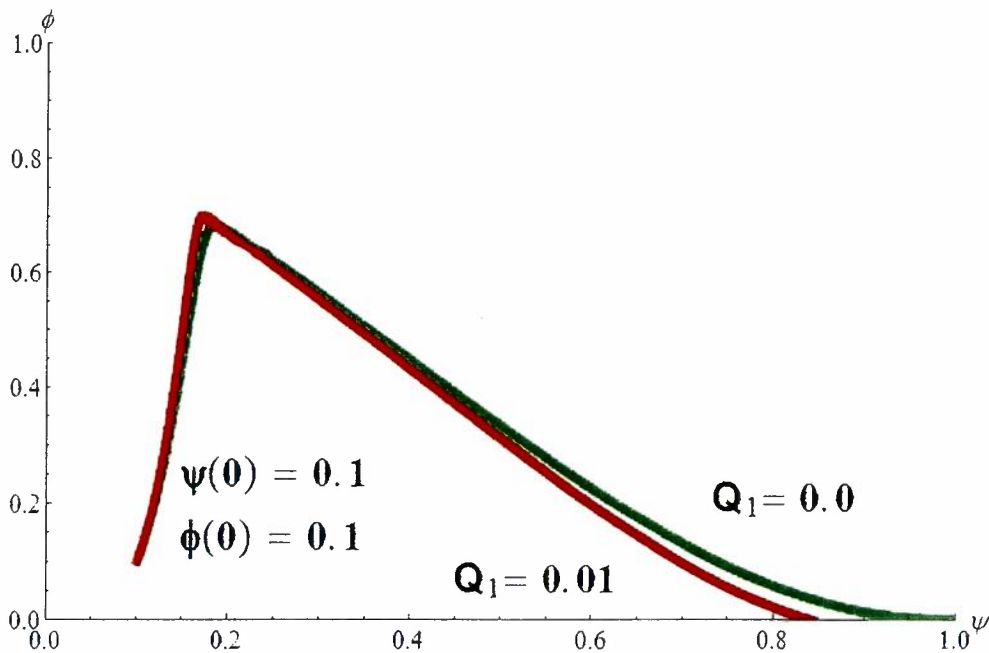


Figura 3.3. Solución numérica de las ecuaciones (3.9) con parámetros $Q_1 = 0$ y 0.01 . Condiciones iniciales $\psi(0) = 0.1$, $\phi(0) = 0.1$. Evolución a resultados fatales.

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

Para $Q_1 = 0.01$, ocurre lo mismo, sus soluciones reales no triviales son: $(\psi_\infty, \phi_\infty) = (0.12, 0.76)$, y $(\psi_\infty, \phi_\infty) = (0.97, -0.02)$. Solamente la segunda es un estado atractor pero con ϕ_∞ negativo. Como ya se mencionó, el efecto en el espacio de estados es que existe una región fatal cercana a $(1, 0)$, que atrae la solución para valores muy bajos de Q_1 , haciendo que las curvas toquen el eje horizontal como se aprecia en la Fig. 3.3.

Para $Q_1 = 0.03$ hay cuatro soluciones reales no triviales que se presentan en la Tabla 3.3. En este caso cada atractor tiene una cuenca definida en el espacio de estados, de modo que, dependiendo de las condiciones iniciales, el sistema evoluciona hacia la región fatal o a la de paciente saludable, como se observa en la Fig. 3.4.

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

Tabla 3.3. Estados atractores cuando el parámetro de acción quimioterapéutica es $Q_1 = 0.03$.

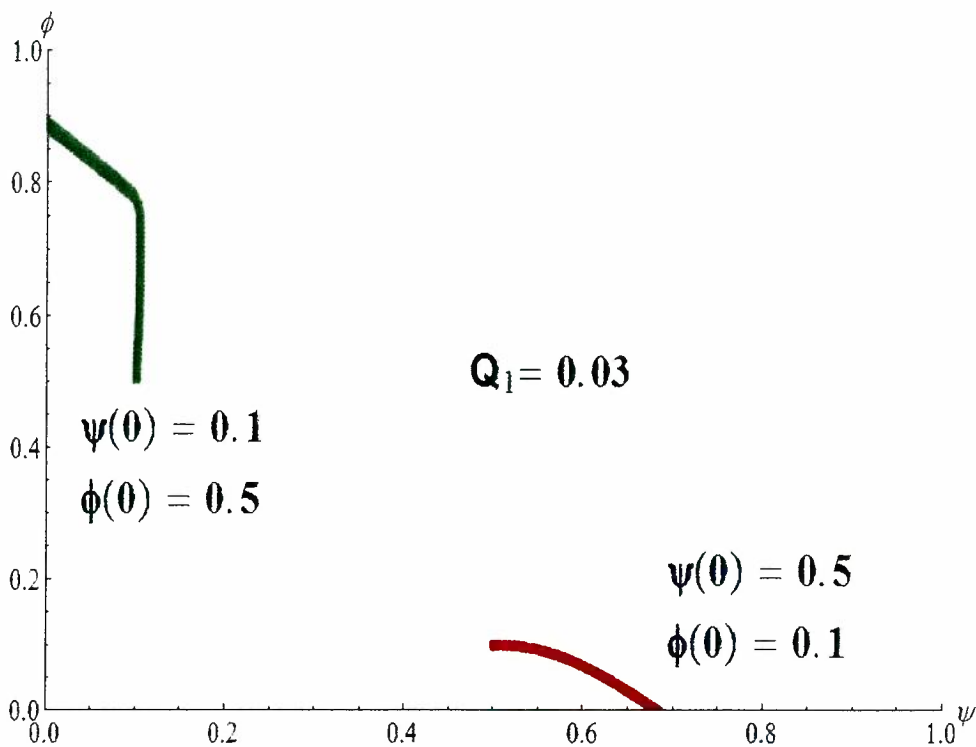


Figura 3.4. Solución numérica de las ecuaciones (3.9) con parámetro $Q_1 = 0.03$. Con condiciones iniciales $\psi(0) = 0.5$, $\phi(0) = 0.1$ el punto estado macroscópico evoluciona hacia la región de resultados fatales, con $\phi(t_f) = 0$. En cambio, con $\psi(0) = 0.1$, $\phi(0) = 0.5$ el sistema evoluciona hacia la región de paciente saludable, ($\psi(t_f) = 0$).

Las soluciones numéricas de las ecuaciones macroscópicas ofrecidas por este modelo muestran que el punto estado que especifica las densidades de células cancerígenas y de linfocitos (ψ, ϕ) evoluciona hacia la región de resultado fatal cuando el parámetro quimioterapéutico es muy pequeño, es decir, una quimioterapia reducida no ofrece resultados saludables para el paciente. Así se puede apreciar en la Fig. 3.3, en la cual para condiciones iniciales $[\psi(0), \phi(0)] = (0.1, 0.1)$, las curvas correspondientes a $Q_1 = 0.0$, y $Q_1 = 0.01$ evolucionan hacia estados finales distintos pero tales que $\phi(t_f) = 0$, es decir, resultados fatales.

El incremento del parámetro quimioterapéutico permite obtener soluciones tales que el punto estado (ψ, ϕ) evoluciona hacia la región de paciente saludable, o hacia la región de resultado fatal, dependiendo de las condiciones iniciales. El espacio de estados ϕ respecto a ψ se encuentra dividido en dos cuencas, con sendas regiones atractoras: la de paciente saludable y la de resultado fatal. Esto permite clasificar dos tipos de pacientes, aquellos cuyas condiciones iniciales son suficientemente buenas como para responder favorablemente a una quimioterapia, y otros cuyas condiciones iniciales permiten clasificarlos como individuos tan debilitados que no es posible dirigir su estado hacia la región de paciente saludable. Así se puede apreciar en la Fig. 3.4, en la que se presentan dos condiciones iniciales distintas con el mismo valor del parámetro quimioterapéutico, $Q_1 = 0.03$. Cuando las condiciones iniciales son $[\psi(0), \phi(0)] = (0.1, 0.5)$, la curva evoluciona hacia la región de resultado favorable, $\psi(t_f) = 0$. En cambio, cuando las condiciones iniciales son $[\psi(0), \phi(0)] = (0.5, 0.1)$, la curva evoluciona hacia la región de resultado fatal $\phi(t_f) = 0$.

La separación de las dos cuencas puede ser apreciada con mucha claridad en la Fig. 3.5, en la cual se presentan cinco curvas distintas, correspondientes a cinco parejas de condiciones iniciales diferentes. En todos los casos el parámetro quimioterapéutico es $Q_1 = 0.03$. Con el mismo valor inicial de la densidad de linfocitos, resulta que pequeñas diferencias en la densidad inicial de células cancerígenas define el futuro resultado. Esta consecuencia del modelo corresponde cualitativamente al interés médico en descubrir los casos de cáncer lo antes posible, e iniciar su tratamiento de inmediato.

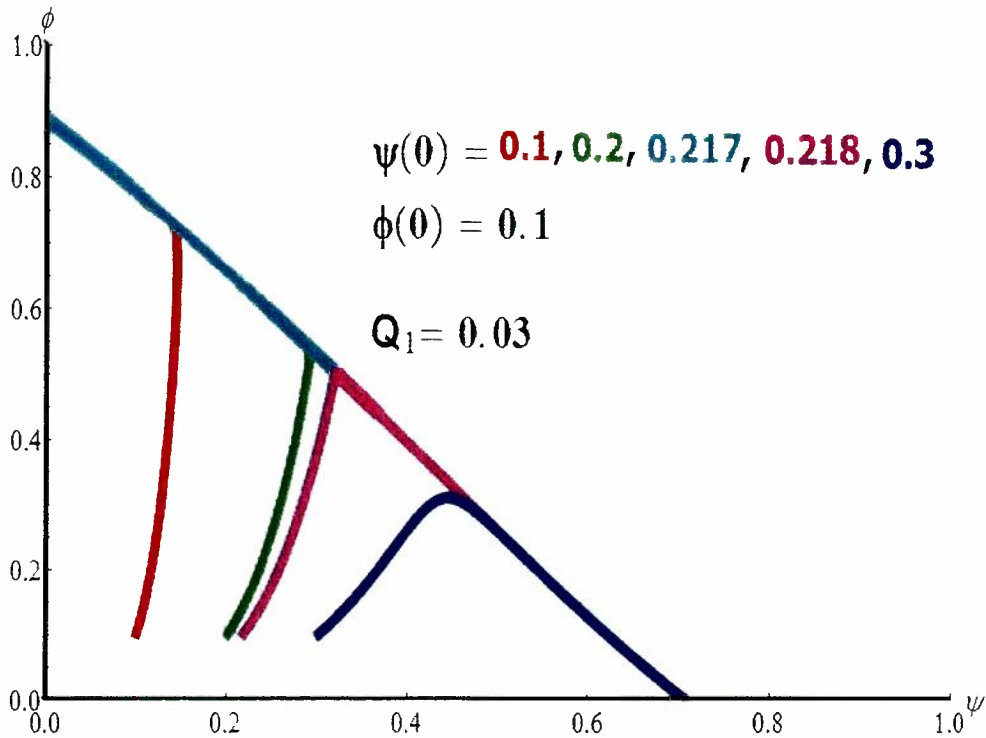


Figura 3.5. Solución numérica de las ecuaciones (3.9) con parámetro $Q_1 = 0.03$. Se presenta la separación del espacio de estados en dos cuencas. Con condiciones iniciales $\psi(0) = 0.246$ y 0.3 , $\phi(0) = 0.1$ el punto estado macroscópico evoluciona hacia la región de resultados fatales, con $\phi(t_f) = 0$. En cambio, con $\psi(0) = 0.1, 0.2$ y 0.24 , $\phi(0) = 0.1$, el sistema evoluciona hacia la región de paciente saludable, $\psi(t_f) = 0$.

El modelo también nos dice que las dosis de quimioterapia no pueden ser exageradamente altas, pues como se aprecia en la Fig. 3.6, con parámetro quimioterapéutico $Q_1 = 2$, la curva con condiciones iniciales $[\psi(0), \phi(0)] = (0.3, 0.1)$, lleva a un estado con $\phi(t_f) = 0$, que corresponde a resultado fatal. A su vez, cuando las condiciones iniciales son $[\psi(0), \phi(0)] = (0.2, 0.3)$, la curva evoluciona hacia un estado con $\psi(t_f) = 0$, de resultado saludable pero con una densidad de linfocitos extremadamente baja, lo cual nos habla de un individuo sumamente debilitado.

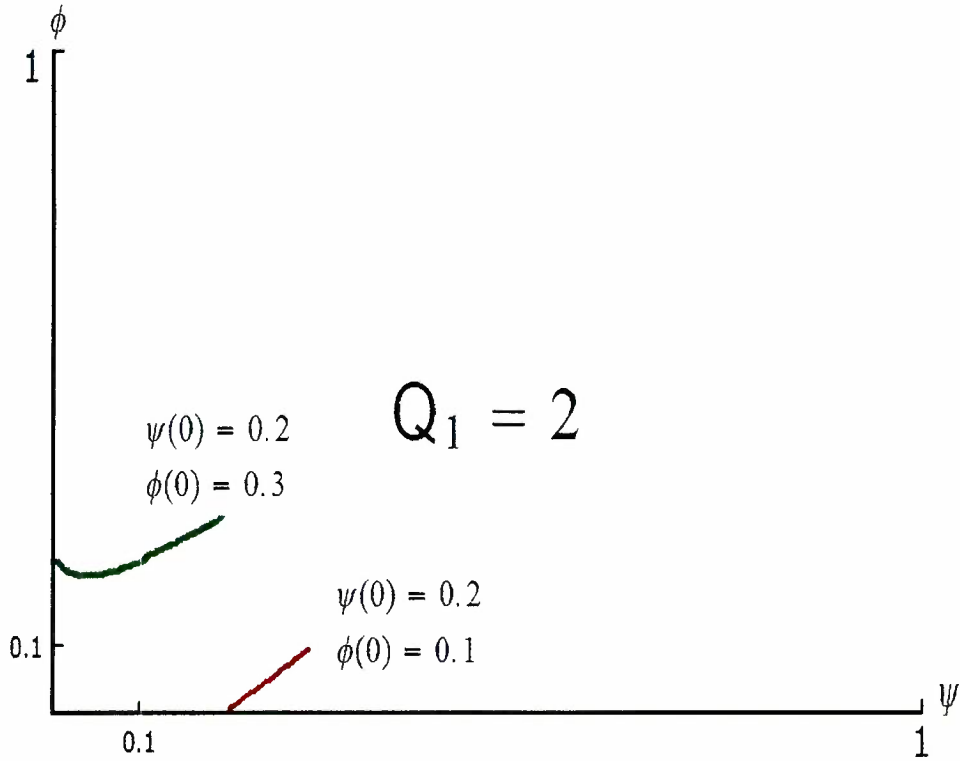


Figura 3.6. Solución numérica de las ecuaciones (3.9) con parámetro $Q_1 = 2$. Con condiciones iniciales $\psi(0) = 0.3$, $\phi(0) = 0.1$ el punto estado macroscópico final es fatal, $\phi(t_f) = 0$. En cambio, con condiciones inicial $\psi(0) = 0.2$, $\phi(0) = 0.3$, el sistema evoluciona hacia la región de paciente saludable. Nótese que el caso saludable corresponde a un sistema inmunológico muy debilitado.

3.4 Conducta microscópica

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

$$\begin{pmatrix} A_1 \\ A_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} G_\eta^{(0)} - R_\eta^{(0)} - g_\xi^{(0)} \\ g_\xi^{(0)} - r_\xi^{(0)} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} L_{11} & L_{12} \\ L_{21} & L_{22} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \eta \\ \xi \end{pmatrix} = \mathbf{L}(t)\mathbf{q}, \quad (3.11)$$

con

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

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

$$\mathbf{L}(t) = \begin{pmatrix} (c_{12} - b_2)\phi - 2c_{21}\psi\phi & b_2 - d_2 - (b_2 - c_{12})\psi - 2b_2\phi - c_{21}\psi^2 \\ b_1 - (b_1 + c_{12})\phi - 2(b_1 + c_{11})\psi & -(c_{21} + b_1)\psi \end{pmatrix}. \quad (3.12)$$

Las entradas de la matriz $\chi(t)$ dada en (2.28),

$$\chi(t) = \begin{pmatrix} 2L_{11}(t) & 2L_{12}(t) & 0 \\ L_{12}(t) & L_{11}(t) + L_{22}(t) & L_{12}(t) \\ 0 & 2L_{21}(t) & 2L_{22}(t) \end{pmatrix},$$

son:

$$\begin{aligned} \chi_{11}(t) &= 2(c_{12} - b_2)\phi(t) - 4c_{21}\psi(t)\phi(t), \\ \chi_{12}(t) &= 2(b_2 - d_2) - 2(b_2 - c_{12})\psi(t) - 4b_2\phi(t) - 2c_{21}\psi^2(t), \\ \chi_{21}(t) &= b_2 - d_2 - (b_2 - c_{12})\psi(t) - 2b_2\phi(t) - c_{21}\psi^2(t), \\ \chi_{22}(t) &= (c_{12} - b_2)\phi(t) - 2c_{21}\psi(t)\phi(t) - (c_{21} + b_1)\psi(t), \\ \chi_{23}(t) &= b_2 - d_2 - (b_2 - c_{12})\psi(t) - 2b_2\phi(t) - c_{21}\psi^2(t), \\ \chi_{32}(t) &= 2b_1 - 2(b_1 + c_{12})\phi(t) - 4(b_1 + c_{11})\psi(t), \\ \chi_{33}(t) &= -2(c_{21} + b_1)\psi(t), \quad \chi_{13}(t) = \chi_{31}(t) = 0 \end{aligned} \quad (3.13)$$

Los elementos de la matriz de difusión, expresión (2.21), son $D_{11}(t) = g_\xi^{(1)} + d_\xi^{(1)} + r_\xi^{(1)}$, $D_{12}(t) = D_{21}(t) = -d_\xi^{(1)}$, $D_{22}(t) = d_\xi^{(1)} + R_\eta^{(1)} + G_\eta^{(1)}$. Resulta

$$\mathbf{D}(t) = \begin{bmatrix} b_2\phi(1 - \psi - \phi) + c_{12}\psi\phi + c_{21}\psi^2\phi + d_2\phi & -c_{12}\psi\phi \\ -c_{12}\psi\phi & c_{12}\psi\phi + c_{11}\psi^2 + b_1(1 - \psi - \phi) \end{bmatrix} \quad (3.14)$$

3.5 Fluctuaciones aleatorias en la vecindad de los estados finales

Las Ecs. (2.26) y (2.28) son un sistema de ecuaciones lineales no autónomas debido a que las matrices de convección y de difusión dependen explícitamente del punto estado $[\psi(0), \phi(0)]$. Su conducta en la vecindad del estado final, $\psi(t_f)$ o $\phi(t_f)$, se puede conocer analizando los eigenvalores de las matrices $\mathbf{L}(t)$ y $\chi(t)$. Vease la Tabla 3.3.

Con los parámetros establecidos en el apartado de soluciones numéricas, fueron resueltas las ecuaciones macroscópicas para obtener los estados finales. También fueron calculados los eigenvalores de las matrices $\mathbf{D}(t_f)$ y $\chi(t)$. Los resultados se presentan en la Tabla 3.4 y se ilustran en las Figs. 3.7, 3.8 y 3.9.

Q_1	$\psi(t_f)$	$\phi(t_f)$	$\lambda_1^{(L)}$	$\lambda_2^{(L)}$	$\lambda_1^{(\Xi)}$	$\lambda_2^{(\Xi)}$	$\lambda_3^{(\Xi)}$
0	0.999	0	-0.499	-0.199	-0.999	-0.999	-0.999
0.01	0.833	0.004	-0.221	-0.129	-0.578	-0.487	0.011
0.02	0	0.882	-0.672	-0.119	-1.197	-1.197	0.019
0.03	0	0.879	-0.666	-0.121	-1.189	-1.189	0.018
0.04	0	0.876	-0.661	-0.121	-1.182	-1.182	0.018
0.05	0	0.874	-0.655	-0.122	-1.176	-1.176	0.018
0.06	0	0.869	-0.649	-0.123	-1.166	-1.166	0.16
0.07	0	0.868	-0.64	-0.123	-1.16	-1.16	0.018
0.08	0	0.864	-0.637	-0.125	-1.151	-1.146	0.019
0.09	0	0.863	-0.633	-0.124	-1.146	-1.146	0.019
0.1	0	0.858	-0.624	-0.07431	-1.135	-1.135	0.018

Tabla 3.4. Eigenvalores de $L(t_f)$ y de $\chi(t_f)$ para distintos valores del parámetro de acción quimioterapéutica .

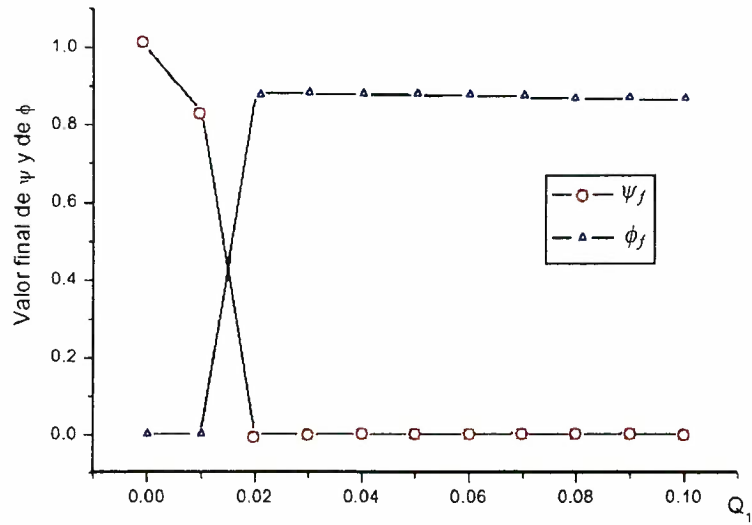


Figura 3.7. Los estados finales $[\psi(t_f), \phi(t_f)]$ cambian al fortalecer la acción quimioterapéutica.

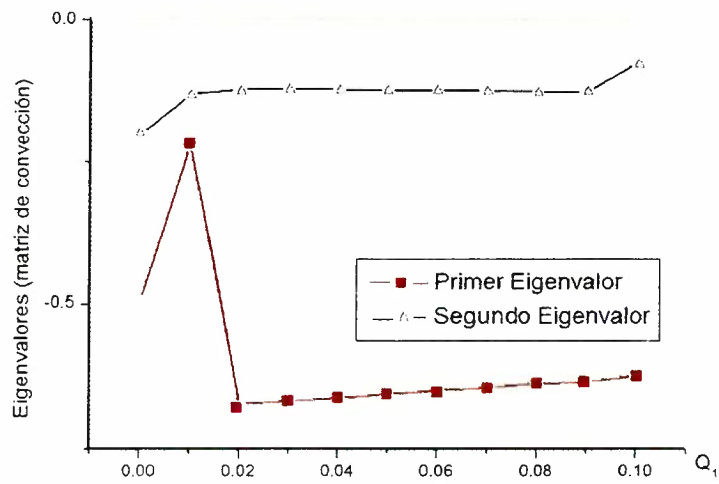


Figura 3.8. Los eigenvalores de la matriz de convección son negativos. Esto indica que las fluctuaciones medias $\langle \mathbf{q} \rangle (t) = (\langle q_1 \rangle (t), \langle q_2 \rangle (t))$ tienden a cero cuando el punto estado macroscópico $[\psi(t), \phi(t)]$ tiende a cualquiera de las dos regiones: de resultado fatal, o de paciente saludable.

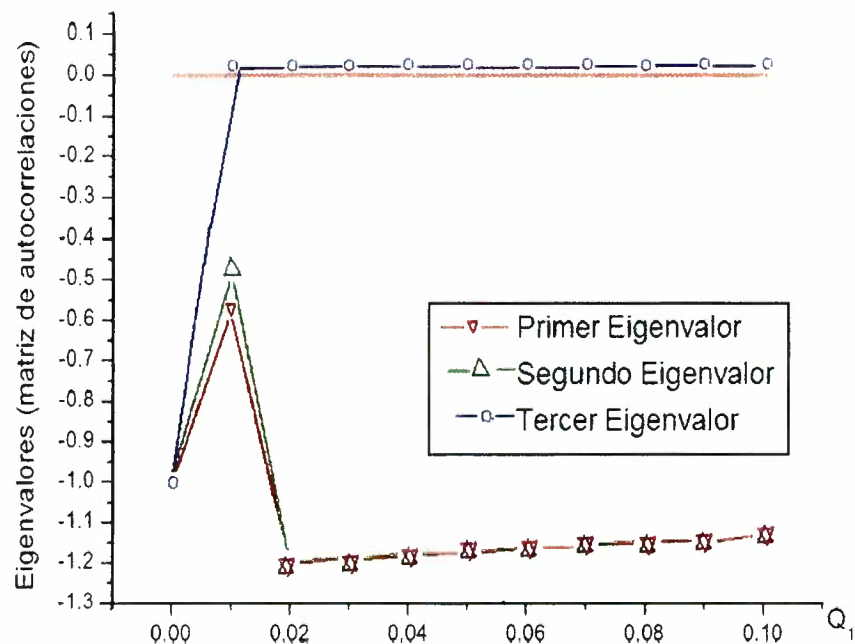


Figura 3.9. Uno de los eigenvalores de la matriz $\chi(t)$ tiene parte real positiva. Esto indica que las fluctuaciones aleatorias no son acotadas en la descripción de ruido lineal. Podría existir riesgo de reaparición de la enfermedad.

Los resultados para la parte microscópica ofrecen un motivo de alerta, pues la conducta de las fluctuaciones aleatorias pone en tela de juicio la estabilidad del estado macroscópico en la región de paciente saludable. Encontramos que para tiempos $t \sim t_f$, las zonas de eigenvalores negativos de la matriz $L(t_f)$ corresponden a fluctuaciones medias que tienden a cero, como se puede observar en la Fig. 3.8. Por esa razón no constituyen motivo de preocupación para los casos que han alcanzado la región de paciente saludable. En cambio, en la Fig. 3.9 encontramos que para tiempos $t \sim t_f$, las zonas de eigenvalores positivos de la matriz $\chi(t_f)$ son tales que, en la descripción de ruido lineal, la anchura de la densidad de probabilidad, dada en la ecuación (2.23), puede crecer indefinidamente, dando lugar a que las fluctuaciones aleatorias puedan alcanzar cualquier estado físico, aún cuando su promedio estadístico sea cero. Estos resultados sugieren que los tratamientos quimioter-

apéticos podrían ser macroscópicamente estables, pero microscópicamente inestables, con desviaciones estándar no acotadas.

IV. Apéndice

4.1 Ecuación de evolución de cualquier variable dinámica

Sean las variables aleatorias $\vec{q} = (q_1, \dots, q_p)$ y sea $\partial_\nu = \frac{\partial}{\partial q_\nu}$. Sea la densidad de probabilidad $\Pi = \Pi(\vec{q})$, que satisface la ecuación de Fokker-Planck

$$\partial_t \Pi = - \sum_{\mu=1}^p \partial_\mu (A_\mu \Pi) + \frac{1}{2} \sum_{\mu=1}^p \sum_{\nu=1}^p \partial_\mu \partial_\nu (D_{\mu\nu} \Pi),$$

donde A_μ es el término de flujo y $D_{\mu\nu}$ es el término de difusión.

Sea V el volumen de R^p en el cual Π es diferente de cero y sea ∂V su frontera, es decir, donde $\Pi(\vec{q}) = 0$ para todo $\vec{q} \in \partial V$.

Sea $f = f(\vec{q})$ cualquier función dinámica de interés del sistema bajo estudio. Multiplicando por f en la ecuación de Fokker-Planck, e integrando sobre R^p :

$$\int_V d^p q \partial_t f \Pi = - \int_V d^p q f \sum_{\mu=1}^p \partial_\mu (A_\mu \Pi) + \frac{1}{2} \sum_{\mu=1}^p \sum_{\nu=1}^p \int_V d^p q f \partial_\mu \partial_\nu (D_{\mu\nu} \Pi).$$

Integrando por partes en el primer término de la derecha

$$\begin{aligned} \sum_{\mu=1}^p \int_V d^p q [f \partial_\mu (A_\mu \Pi)] &= \sum_{\mu=1}^p f (A_\mu \Pi)|_{\partial V} - \sum_{\mu=1}^p \int_V d^p q [A_\mu \Pi (\partial_\mu f)] \\ &= - \sum_{\mu=1}^p \langle A_\mu (\partial_\mu f) \rangle, \end{aligned}$$

donde se usó que $f (A_\mu \Pi)|_{\partial V} = 0$.

Integrando por partes dos veces en el segundo término de la derecha resulta

$$\begin{aligned} \int_V d^p q f \sum_{\mu=1}^p \sum_{\nu=1}^p \partial_\mu \partial_\nu (D_{\mu\nu} \Pi) &= \int_V d^p q \sum_{\mu=1}^p \sum_{\nu=1}^p D_{\mu\nu} \Pi (\partial_\mu \partial_\nu f) \\ &= \sum_{\mu=1}^p \sum_{\nu=1}^p \langle D_{\mu\nu} (\partial_\mu \partial_\nu f) \rangle. \end{aligned}$$

Además el lado izquierdo es simplemente $\frac{d\langle f \rangle}{dt}$, por lo tanto

$$\frac{d\langle f \rangle}{dt} = \sum_{\mu=1}^p \langle A_{\mu} (\partial_{\mu} f) \rangle + \frac{1}{2} \sum_{\mu=1}^p \sum_{\nu=1}^p \langle D_{\mu\nu} (\partial_{\mu} \partial_{\nu} f) \rangle. \quad (4-1)$$

4.1.1 *Ecuación de evolución del primer momento estadístico.* En particular sea

$$f = q_{\alpha},$$

resulta

$$\partial_{\mu} f = \partial_{\mu} q_{\alpha} = \delta_{\mu\alpha}, \quad \partial_{\mu} \partial_{\nu} f = \partial_{\nu} \delta_{\mu\alpha} = 0,$$

resulta

$$\frac{d\langle q_{\alpha} \rangle}{dt} = \sum_{\mu=1}^p \langle A_{\mu} \delta_{\mu\alpha} \rangle = \langle A_{\alpha} \rangle. \quad (4-2)$$

4.1.2 *Ecuación de evolución del segundo momento estadístico.*

Sea $f = q_{\alpha} q_{\beta}$,

ahora

$$\begin{aligned} \partial_{\mu} f &= \partial_{\mu} q_{\alpha} q_{\beta} = \delta_{\mu\alpha} q_{\beta} + \delta_{\mu\beta} q_{\alpha}, \\ \partial_{\mu} \partial_{\nu} f &= \partial_{\mu} \partial_{\nu} (q_{\alpha} q_{\beta}) = \delta_{\mu\alpha} \delta_{\nu\beta} + \delta_{\nu\alpha} \delta_{\mu\beta}, \end{aligned}$$

en la expresión (4-1) resulta

resulta

$$\frac{d\langle q_{\alpha} q_{\beta} \rangle}{dt} = \langle A_{\alpha} q_{\beta} \rangle + \langle A_{\beta} q_{\alpha} \rangle + \langle D_{\mu\nu} \rangle. \quad (4-3)$$

4.1.3 *Caso particular de ruido lineal en el término de flujo.* Caso particular en

que el término de flujo es lineal en las variables aleatorias

$$A_{\beta} = L_{\alpha\gamma} q_{\gamma},$$

sustituyendo en (4-3)

$$\frac{d\langle q_\alpha q_\beta \rangle}{dt} = \sum_{\gamma=1}^p \langle L_{\alpha\gamma} q_\gamma q_\beta \rangle + \sum_{\gamma=1}^p \langle L_{\beta\gamma} q_\gamma q_\alpha \rangle + \langle D_{\mu\nu} \rangle, \quad (4-4)$$

definiendo las matrices

$$K = \{\langle q_\alpha q_\beta \rangle\}, \quad L = \{L_{\alpha\gamma}\}, \quad D = \{D_{\mu\nu}\}$$

identifico el primer término de la derecha como

$$\{\langle L_{\alpha\gamma} q_\gamma q_\beta \rangle\} = LK,$$

pero el segundo término de la derecha presenta los subíndices α y β intercambiados, por eso lo identifico como

$$\sum_{\gamma=1}^p \{\langle L_{\beta\gamma} q_\gamma q_\alpha \rangle\} = (LK)^T = KL^T,$$

donde el supraíndice T indica que se trata de la matriz traspuesta. Por esa razón, reescribo (4-4) como

$$\frac{dK}{dt} = LK + KL^T + D. \quad (4-5)$$

Análogamente reescribo (4-2) como

$$\frac{d\langle \vec{q} \rangle}{dt} = L\langle \vec{q} \rangle. \quad (4-6)$$

Las correlaciones centradas definidas como

$$\Xi_{\mu\nu} = \langle q_\mu q_\nu \rangle - \langle q_\mu \rangle \langle q_\nu \rangle. \quad (4-7)$$

Busco su ecuación de evolución como sigue: primero derivado respecto al tiempo

$$\frac{d\Xi_{\mu\nu}}{dt} = \frac{d\langle q_\mu q_\nu \rangle}{dt} - \frac{d\langle q_\mu \rangle}{dt} \langle q_\nu \rangle - \langle q_\mu \rangle \frac{d\langle q_\nu \rangle}{dt}. \quad (4-8)$$

Sustituyo (4-4) en el primer término del lado derecho y (4-6) en el segundo y en el tercero del lado derecho de (4-8), resulta:

$$\begin{aligned} \frac{d\Xi_{\mu\nu}}{dt} = & \sum_{\gamma=1}^p \langle L_{\mu\gamma} q_{\gamma} q_{\nu} \rangle + \sum_{\gamma=1}^p \langle L_{\nu\gamma} q_{\gamma} q_{\mu} \rangle + \langle D_{\mu\nu} \rangle \\ & - L_{\mu\alpha} \langle q_{\alpha} \rangle \langle q_{\nu} \rangle - \langle q_{\mu} \rangle L_{\nu\alpha} \langle q_{\alpha} \rangle, \end{aligned}$$

aprovechando que son índices mudos, cambio α por γ en los últimos dos términos, reescribo la ecuación de evolución como sigue:

$$\begin{aligned} \frac{d\Xi_{\mu\nu}}{dt} = & \sum_{\gamma=1}^p L_{\mu\gamma} \langle q_{\gamma} q_{\nu} \rangle + \sum_{\gamma=1}^p L_{\nu\gamma} \langle q_{\gamma} q_{\mu} \rangle + \langle D_{\mu\nu} \rangle \\ & - \sum_{\gamma=1}^p L_{\mu\gamma} \langle q_{\gamma} \rangle \langle q_{\nu} \rangle - \sum_{\gamma=1}^p L_{\nu\gamma} \langle q_{\mu} \rangle \langle q_{\gamma} \rangle, \end{aligned}$$

y factorizo

$$\begin{aligned} \frac{d\Xi_{\mu\nu}}{dt} = & \sum_{\gamma=1}^p L_{\mu\gamma} [\langle q_{\gamma} q_{\nu} \rangle - \langle q_{\gamma} \rangle \langle q_{\nu} \rangle] \\ & + \sum_{\gamma=1}^p L_{\nu\gamma} [\langle q_{\gamma} q_{\mu} \rangle - \langle q_{\gamma} \rangle \langle q_{\mu} \rangle] + \langle D_{\mu\nu} \rangle, \end{aligned}$$

que se puede escribir en forma matricial como

$$\frac{d\Xi}{dt} = L\Xi + \Xi L^T + D. \quad (4-9)$$

V. Conclusiones

El modelo permite concluir que la parte macroscópica se conduce de forma que el espacio de estados se divide en dos cuencas. Dependiendo de las condiciones iniciales (sistema inmunológico débil o fuerte al iniciar el tratamiento de quimioterapia), el estado macroscópico evoluciona hacia la región de resultado fatal o a la de paciente saludable.

Sin embargo, para la parte microscópica el modelo indica que las fluctuaciones aleatorias podrían mantener una inestabilidad capaz de producir un incremento súbito de las poblaciones de células cancerígenas, haciendo reaparecer la enfermedad.

Esto constituye un motivo de preocupación para los casos que alcanzan la región de paciente saludable. Sin embargo, cabe hacer una aclaración final: la naturaleza del tratamiento matemático que hemos utilizado nos obliga a tomar los resultados con cuidado, porque cuando las fluctuaciones aleatorias empiezan a crecer, deja de ser aplicable el desarrollo omega de van Kampen [6] que hemos utilizado. En consecuencia, nuestra conclusión fundamental debe moderarse como sigue: la estabilidad macroscópica no garantiza estabilidad a nivel microscópico.

Estos resultados teóricos se podrían contrastar con el experimento si a la vez que se aplican tratamientos quimioterapéuticos se obtuviesen datos empíricos que permitieran la elaboración de gráficas de la densidad de linfocitos respecto a densidad de células cancerígenas en regiones específicas de tumores.

Los datos podrían ser obtenidos mediante técnicas de conteo diversas, entre las cuales se pueden considerar: la citometría de flujo [7], la tomografía de emisión de positrones [8], la resonancia magnética de alta resolución [9], la microscopía intravital [10], o la bioluminiscencia [11].

El modelo matemático logra predecir:

1. Que un paciente sin atención quimioterapéutica, o que recibe dosis muy pequeñas, fallece.
2. Que las dosis excesivamente altas también son fatales, o en el mejor de los casos, debilitan tanto al paciente que queda indefenso y a merced de otras infecciones.

3. El resultado más importante es que se demuestra que recaer en la misma enfermedad permanece en estado latente aunque se administren las dosis adecuadas de quimioterapia.

El contenido del punto número 3 reproduce el conocimiento obtenido en las investigaciones médicas, en las que se concluye que los pacientes con cáncer desarrollan metástasis después de periodos de estado encubierto que puede ser de algunos años hasta décadas. Se trata de un estado de progreso del cáncer en el que está presente una enfermedad residual pero sin presentación de síntomas [12]. Esta conclusión médica es lo que en el modelo matemático presentado en esta tesis se llama el cero macroscópico de las densidades de células cancerosas, el cual puede no ser suficiente para garantizar que la enfermedad no aparecerá nuevamente.

VI. Referencias

- 1.- W.X. Liu, T. Hillen, y H.I. Freedman, *Math. Biosci. Eng.* 4 (2007) 239.
- 2.- M. Kohandel, S. Sivaloganathan, y A. Oza, *J. Theor. Biol.* 242 (2006) 62.
- 3.- E.S. Norris, J.R. King, y H.M. Byrne, *Math. Comp. Modelling* 43 (2006) 820.
- 4.- U. Ledzewicz y H. Schättler H., *Math. Biosci.* 206 (2007) 320.
- 5.- E. Braun, Un movimiento en zig zag, *La ciencia para todos*
- 6.- N. G. van Kampen, *Stochastic processes in physics and chemistry* (North-Holland, 1992).
- 7.- M.C. Macey ed., *Flow Cytometry: Principles and Applications* (Humana Press, New Jersey, 2007).
- 8.- P. Dubey et al., *Proc. Natl. Sci. USA* 100 (2003) 1232.
- 9.- S.J. Dodd et al., *Biophys J.* 76 (1999) 103.
- 10.- G.N. Naumov et al., *J. Cell Sci.* 112 (1999) 1835
- 11.- T.J. Sweeney et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 96 (1999) 12044.
- 12.- Aguirre-Ghiso, Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy, *Nat. Rev. Cancer* 7, (2007), 1-14