



Bellavista, 17 de octubre, 2022

Señor(a):

**RESOLUCIÓN DECANAL N° 124-2022-D-FCNM.** - Bellavista 17 de octubre de 2022.- EL DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y MATEMÁTICA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DEL CALLAO:

Visto el OFICIO N° 03-2022-JET-EPM-FCNM, recibido en forma virtual el 06 de octubre de 2022, por medio del cual el Presidente del Jurado Evaluador del Proyecto de Tesis presenta el Dictamen, para optar el Título Profesional de Licenciado en Matemática, e informa, que el proyecto titulado “ESTABILIDAD LOCAL DE LOS PUNTOS DE EQUILIBRIO PARA UN MODELO DE CRECIMIENTO TUMORAL CON QUIMIOTERAPIA” presentado por el Sr. Bachiller TAYRO TAYRO WILLY HÉCTOR; ha sido evaluado y se resuelve aprobarlo.

**CONSIDERANDO:**

Que, el Art. 32° de la Ley Universitaria Ley N° 30220, norma que las Facultades son unidades de formación académica, profesional y de gestión, el Art. 70° numeral 2, 3 y 5, norma las atribuciones del Decano, a través de los Directores de los Departamentos, Directores de las Escuelas Profesionales, Unidad de Investigación y la unidad de Posgrado, y las demás dependencias, respectivamente; a fin de lograr un desarrollo académico y administrativo eficaz y eficiente, concordante con la misión, visión y valores de la Facultad FCNM;

Que, mediante Resolución del Consejo Universitario N° 099-2021-CU de fecha 30 de junio del año 2021, se aprobó el Reglamento de Grados y Títulos de Pregrado de la Universidad Nacional del Callao, señalando en el Art. 33° que la titulación profesional por la modalidad de tesis se realiza por uno de los dos procedimientos: a) Sin ciclo de tesis, y b) Con ciclo de tesis; asimismo, en su Art. 73° precisa sobre la documentación que debe presentar el estudiante o egresado para aprobar su proyecto de tesis y acceder a la titulación profesional mediante dicha modalidad;

Que, con Resolución Rectoral N° 285-2021-R de fecha 17 de mayo de 2021, se aprobó la Directiva N° 002-2021-R PARA LA TITULACIÓN PROFESIONAL POR LA MODALIDAD DE TESIS CON CICLO DE TALLER DE TESIS EN LA UNIVERSIDAD NACIONAL DEL CALLAO;

Que, con RESOLUCIÓN DECANAL N° 021-2019-D-FCNM de fecha 04 de febrero de 2019 se aprueba la APERTURA, INSCRIPCIÓN Y DESARROLLO DEL TERCER CICLO TALLER DE TESIS DE LA FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y MATEMÁTICA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DEL CALLAO, designándose al mismo tiempo, al Profesor ordinario, adscrito al Departamento Académico de Matemática Lic. JUAN BENITO BERNUI BARROS, Coordinador del Tercer Ciclo Taller de Tesis, para la obtención del Título Profesional de Licenciado en Matemática, cumpliendo con las funciones establecidas en los artículos 46°, 47° 48° y 49° del Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad Nacional del Callao, aprobado mediante Resolución de Consejo Universitario N° 099-2021-CU, de fecha el 30 de junio de 2021;

Que, con Resolución de Consejo de Facultad N° 028-2021-CF-FCNM de fecha 15 de marzo del 2021, se aprobó el PROYECTO DEL III CICLO TALLER DE TESIS PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO PROFESIONAL DE LICENCIADO EN MATEMÁTICA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DEL CALLAO, que incluye el Cronograma de Actividades, docentes de cada módulo, **Asesores**, programación horaria, presupuesto y Personal Administrativo, con las modificaciones realizadas por el Consejo de Facultad, el mismo que consta de once (11) páginas;

Que, mediante RESOLUCIÓN DECANAL N° 086-2022-D-FCNM de fecha 26 de agosto de 2022 se Designó, Jurado Evaluador de Proyecto de Tesis para obtener el título profesional de Licenciado en Matemática, del proyecto titulado: “ESTABILIDAD LOCAL DE LOS PUNTOS DE EQUILIBRIO PARA UN MODELO DE CRECIMIENTO TUMORAL CON QUIMIOTERAPIA” presentado por el Sr. Bachiller TAYRO TAYRO WILLY HÉCTOR; Jurado que está integrado por los siguientes profesores: Dr. JULIO CÉSAR NÚÑEZ VILLA (Presidente), Dr. EDINSON MONTORO ALEGRE (Vocal), Dr. DIONICIO ORLANDO MORENO VEGA (Secretario), Lic. GABRIEL RODRÍGUEZ VARILLAS (Suplente);

Que, estando vigente el Estado de Emergencia Nacional y de Aislamiento Social Obligatorio establecido en el marco del Decreto de Urgencia N° 026-2020 por las graves circunstancias que afectan la vida de la Nación a consecuencia del brote del COVID-19. Se ha emitido la Resolución de Consejo Universitario N° 068-2020-CU, de fecha 25 de marzo de 2020, mediante la cual se resuelve “autorizar con eficacia anticipada, del 16 de marzo de 2020, y hasta que concluya el estado de emergencia nacional, la modificación del lugar de la prestación de servicios docentes y administrativos;

Que, corrido el trámite de la solicitud del recurrente, el presidente del Jurado Evaluador del Proyecto de Tesis presenta en forma virtual en mesa de partes de la Facultad de Ciencias Naturales y Matemática, el 06 de octubre de 2022, el Dictamen del proyecto de Tesis titulado: “ESTABILIDAD LOCAL DE LOS PUNTOS DE EQUILIBRIO PARA UN MODELO DE CRECIMIENTO TUMORAL CON QUIMIOTERAPIA” presentado por el Sr. Bachiller TAYRO TAYRO

WILLY HÉCTOR, el cual, ha sido evaluado en su forma y fondo, dictaminando su aprobación;

Estando a lo glosado; a la documentación que obra en autos; a lo normado en el Reglamento de Grados y Títulos; y en uso de las atribuciones que le confiere el Art. 187° del Estatuto de la Universidad Nacional del Callao, modificado en Resolución de Asamblea Universitaria N° 008-2022-AU, de fecha 28 de junio de 2022 y concordante con el Art. N° 70° de la ley universitaria, Ley N° 30220;

**RESUELVE:**

**1°. APROBAR**, con eficacia anticipada el Proyecto de Tesis para optar el Título Profesional de Licenciado en Matemática, titulado: **“ESTABILIDAD LOCAL DE LOS PUNTOS DE EQUILIBRIO PARA UN MODELO DE CRECIMIENTO TUMORAL CON QUIMIOTERAPIA”** presentado por el Sr. Bachiller TAYRO TAYRO WILLY HÉCTOR en el Tercer Ciclo Taller de Tesis para la obtención del Título Profesional de Licenciado en Matemática, de la Facultad de Ciencias Naturales y Matemática, de la Universidad Nacional del Callao.

**2°. AUTORIZAR**, a la Unidad de Investigación inscribir el tema de tesis y su autor señalado en la presente Resolución, en el Libro de Registro de Tesis, de acuerdo con el Reglamento de Grados y Títulos vigente.



**3°. TRANSCRIBIR**, la presente Resolución a los miembros del Jurado Evaluador, profesor asesor, Escuela Profesional y Departamento Académico de Matemática, Unidad de Investigación, Comisión de Grados y Títulos e interesado, para conocimiento y fines.

**REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE**

Fdo. **Dr. JUAN ABRAHAM MÉNDEZ VELÁSQUEZ**. -Decano y Presidente del Consejo de Facultad de la Facultad de Ciencias Naturales y Matemática de la Universidad Nacional del Callao.

Fdo. **Mg. GUSTAVO ALBERTO ALTAMIZA CHÁVEZ**. -Secretario Académico  
Lo que transcribo a usted para los fines pertinentes.

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL CALLAO  
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y MATEMÁTICA



---

**Dr. Juan Abraham Méndez Velásquez**  
Decano



**UNIVERSIDAD NACIONAL DEL CALLAO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y MATEMÁTICA**  
**D E C A N A T O**



**PROVEÍDO N° 617-2022-D-FCNM**

Ref. : **OFICIO N° 03-2022-JET-EPM-FCNM**  
**DICTAMEN N° 03-2022-JET-FCNM**  
**Jurado Evaluador del Proyecto de Tesis**  
**III CICLO TALLER DE TESIS FCNM 2021**  
**Bach. TAYRO TAYRO, Willy Héctor**  
**Escuela Profesional de Matemática**

**DERÍVESE**, el documento indicado de la referencia a la **Oficina de Secretaría Académica de la FCNM**, para la emisión de la respectiva resolución.

Bellavista, 07 de octubre de 2022

Atentamente,

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL CALLAO  
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y MATEMÁTICA



**Dr. Juan Abraham Méndez Velásquez**  
**Decano**

JAMV/hc  
 Archivo

# UNIVERSIDAD NACIONAL DEL CALLAO

FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y MATEMÁTICA

## JURADO EVALUADOR DE TESIS

(R. D. N° 086-2022-D-FCNM)

---

Lima, 06 octubre 2022

### **OFICIO N° 03-2022-JET-EPM-FCNM**

Señor

Dr. Juan A. Méndez Velásquez

Decano de la Facultad de Ciencias Naturales y Matemática

Presente.-

De mi consideración:

Tengo el agrado de dirigirme a usted para expresarle un cordial saludo y en atención al Memorando N° 052-2022-D-FCNM, remitir a su despacho el expediente con el Dictamen del Jurado Evaluador del Proyecto de Tesis titulada: “ESTABILIDAD LOCAL DE LOS PUNTOS DE EQUILIBRIO PARA UN MODELO DE CRECIMIENTO TUMORAL CON QUIMIOTERAPIA” presentado por el bachiller Tayro Tayro Willy Héctor.

Atentamente,



.....  
Dr Julio César Nuñez Villa

Presidente de Jurado Evaluador de Tesis

# UNIVERSIDAD NACIONAL DEL CALLAO

FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y MATEMÁTICA

ESCUELA PROFESIONAL DE MATEMÁTICA

---

06 de octubre 2022

## DICTAMEN N°03-2022- JET-FCNM

El Jurado Evaluador del Proyecto de Tesis: “ESTABILIDAD LOCAL DE LOS PUNTOS DE EQUILIBRIO PARA UN MODELO DE CRECIMIENTO TUMORAL CON QUIMIOTERAPIA” presentado por el bachiller Tayro Tayro Willy Héctor, designado con Resolución Decanal N° 086-2022-D-FCNM, reunido en sesión virtual ordinaria del día miércoles 05 de octubre a las 22: 00 hrs., revisan cuidadosamente el Proyecto de Tesis presentado, en forma y fondo; por lo que el Jurado de Proyecto de Tesis toman el siguiente:

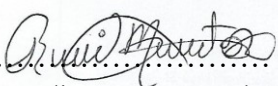
### **ACUERDO:**

1 ° **Aprobar** el proyecto de tesis titulado: “ESTABILIDAD LOCAL DE LOS PUNTOS DE EQUILIBRIO PARA UN MODELO DE CRECIMIENTO TUMORAL CON QUIMIOTERAPIA” presentado por el bachiller Tayro Tayro Willy Héctor.

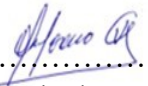
2° Remitir al Señor Decano de la Facultad de Ciencias Naturales y Matemática el presentedictamen, acompañado la versión virtual del expediente respectivo para que, según lo dispuesto por el Reglamento de Grados y Títulos de Pregrado de la Universidad Nacional del Callao, se continúe con el trámite.



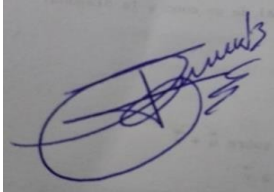
Dr. Julio César Nuñez Villa  
Evaluador de Tesis  
PRESIDENTE



Dr. Edinson Montoro Alegre  
Jurado Evaluador de Tesis  
VOCAL



Dr. Dionicio Orlando Moreno Vega  
Jurado Evaluador de Tesis  
SECRETARIO



Lic. Gabriel Rodríguez Varillas  
Jurado Evaluador de Tesis  
SUPLENTE

CITACION N° 003-2022-JEPT-FCNM

Señores

Dr. Nuñez Villa Julio César  
Dr. Edinson Montoro Alegre  
Dr. Dionicio Orlando Morena Vega  
Lic. Gabriel Rodríguez Varillas  
Miembros del Jurado Evaluador de Tesis  
Presente.-

A través del presente cito a usted con carácter de urgencia a la reunión a llevarse a cabo en la fecha, hora y lugar siguientes:

Fecha : Miércoles 5 de octubre del 2022  
Hora : 22:00  
Enlace : <https://meet.google.com/uaq-cyqg-bbi>

AGENDA

- ✓ Expediente de tesis "Estabilidad Local De Los Puntos De Equilibrio Para Un Modelo De Crecimiento Tumoral Con Quimioterapia" del Bachiller Tayro Tayro Willy Héctor.

\*Se adjunta RESOLUCIÓN DECANAL N° 086-2022-D-FCNM

Lima, 5 de octubre del 2022

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL CALLAO  
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y MATEMÁTICA  
JURADO EVALUADOR DE PROYECTO DE TESIS



Dr. Nuñez Villa Julio César  
Presidente

CITACION N° 003-2022-JEPT-FCNM

Señores

Dr. Nuñez Villa Julio César  
Dr. Edinson Montoro Alegre  
Dr. Dionicio Orlando Morena Vega  
Lic. Gabriel Rodríguez Varillas  
Miembros del Jurado Evaluador de Tesis

Presente.-

A través del presente cito a usted con carácter de urgencia a la reunión a llevarse a cabo en la fecha, hora y lugar siguientes:

Fecha : Miércoles 5 de octubre del 2022  
Hora : 22:00  
Enlace : <https://meet.google.com/uaq-cyqg-bbi>

AGENDA

- ✓ Expediente de tesis "Estabilidad Local De Los Puntos De Equilibrio Para Un Modelo De Crecimiento Tumoral Con Quimioterapia" del Bachiller Tayro Tayro Willy Héctor.

\*Se adjunta RESOLUCIÓN DECANAL N° 086-2022-D-FCNM

Lima, 5 de octubre del 2022

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL CALLAO  
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y MATEMÁTICA  
JURADO EVALUADOR DE PROYECTO DE TESIS



Dr. Nuñez Villa Julio César  
Presidente

ASISTENCIA

(Miércoles 5 de octubre del 2022)

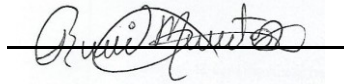
CITACION N° 003-2022-JEPT-FCNM  
Miembros del Jurado Evaluador de Tesis

Señores

Dr. Julio César Nuñez Villa



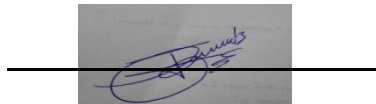
Dr. Edinson Montoro Alegre



Dr. Dionicio Orlando Morena Vega



Lic. Gabriel Rodríguez Varillas



CARGO

(Miércoles 5 de octubre del 2022)

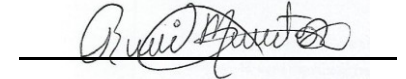
CITACION N° 003-2022-JEPT-FCNM  
Miembros del Jurado Evaluador de Tesis

Señores

Dr. Julio César Nuñez Villa




Dr. Edinson Montoro Alegre



Dr. Dionicio Orlando Morena Vega



Lic. Gabriel Rodríguez Varillas



**UNIVERSIDAD NACIONAL DEL CALLAO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y MATEMÁTICA**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE MATEMÁTICA**



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:**  
**“ESTABILIDAD LOCAL DE LOS PUNTOS DE EQUILIBRIO PARA UN  
MODELO DE CRECIMIENTO TUMORAL CON QUIMIOTERAPIA”**

**Autor:**

Willy Héctor Tayro Tayro

**Asesor:**

Mg. Absalón Castillo Valdivieso

**Línea de Investigación:**

Análisis Funcional y Ecuaciones Diferenciales Parciales.

Callao, 2022

**PERÚ**





A stylized handwritten signature in black ink, featuring a large, circular initial 'W' and a long horizontal stroke extending to the right.

---

WILLY HÉCTOR TAYRO TAYRO  
**BACHILLER**

A handwritten signature in black ink, starting with a large, ornate initial 'A' followed by the name 'Bsalon' and a long, sweeping tail.

---

ABSALON CASTILLO VALDIVIESO  
**ASESOR**

## **INFORMACIÓN BÁSICA.**

**FACULTAD:** Facultad de Ciencias Naturales y Matemática.

**UNIDAD DE INVESTIGACIÓN:** Departamento de Matemática.

**TÍTULO:** Estabilidad Local de los puntos de Equilibrio para un Modelo de Crecimiento Tumoral con Quimioterapia.

**AUTOR:** Bach. Willy Héctor Tayro Tayro.  
ORCID: 0000-0002-4330-0615

**ASESOR:** MG. Absalón Castillo Valdivieso.  
ORCID: 0000-0002-6083-9321

**LUGAR DE EJECUCIÓN:** Facultad de Ciencias Naturales y Matemática -  
UNAC

**UNIDADES DE ANÁLISIS:** Unidad de Investigación de la FCNM.

**TIPO DE INVESTIGACIÓN:** Básica

**TEMA OCDE:** 1.01.01 (Matemática Pura)

# INDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	3
<b>I. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN</b> .....	5
1.1. Descripción de la realidad problemática.....	5
1.2. Formulación del problema .....	5
1.2.1. Problema general .....	5
1.2.2. Problema específicos .....	5
1.3. Objetivos .....	5
1.3.1. Objetivo general .....	5
1.3.2. Objetivos específicos.....	5
1.4. Justificación .....	5
1.5. Delimitantes de la investigación .....	6
1.5.1. Delimitante teórica.....	6
1.5.2. Delimitante temporal.....	7
1.5.3. Delimitante espacial .....	7
<b>II. MARCO TEÓRICO</b> .....	8
2.1. Antecedentes: Internacional y nacional.....	8
2.2. Bases teóricas.....	9
2.2.1. Ecuaciones diferenciales lineales y no lineales .....	9
2.2.2. Sistemas no lineales .....	12
2.2.3. Modelo de Lotka Volterra .....	13
2.2.4. Ecuaciones diferenciales con retardo.....	15
2.3. Marco conceptual .....	16
2.3.1. Modelos para tumores.....	16
2.3.1.1. Modelos de las interacciones del tumor con linfocitos .....	17
2.3.1.2. Modelos de quimioterapia .....	20
2.4. Definición de términos básicos .....	22
<b>III. HIPÓTESIS Y VARIABLES</b> .....	25
3.1. Hipótesis.....	25
3.1.1. Operacionalización de variable .....	25
<b>IV. METODOLOGÍA DEL PROYECTO</b> .....	27
4.1. Diseño metodológico .....	27

4.2. Método de investigación.....	27
4.3. Población y muestra .....	27
4.4. Lugar de estudio.....	27
4.5. Técnicas e instrumentos para la recolección de la información .....	27
4.6. Análisis y procesamiento de datos .....	27
4.7. Aspectos Éticos en investigación .....	27
4.8. Si la orientación es hacia un proyecto de inversión, considera: Estudio técnico, Estudio económico-financiero y Estudio de la organización administrativa .....	28
4.9. Si el proyecto se orienta al impacto ambiental, considera: Área de Estudio, Evaluación del impacto ambiental y Medidas ecológicas y Plan de supervisión ambiental .....	28
<b>V. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....</b>	<b>29</b>
<b>VI. PRESUPUESTO .....</b>	<b>30</b>
<b>VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>31</b>
<b>VIII. ANEXOS.....</b>	<b>33</b>
El método de investigación es básica teórico .....	33

## INTRODUCCIÓN

Nuestro organismo está formado por una población de células, las cuales están organizadas en tejidos formando lo que llamamos órganos. El crecimiento celular responde a las necesidades específicas del organismo y, en general, es un proceso cuidadosamente regulado. Sin embargo, en algunas ocasiones se produce una interrupción de los mecanismos que regulan el crecimiento celular y una célula comienza a dividirse y crecer desordenadamente. Puede resultar entonces un clon de células *hijas*, herederas de esta falencia al crecimiento y uso anómalo, insensibles a los mecanismos reguladores normales, que da lugar a la formación de lo que se llama un tumor o neoplasia, que puede ser benigno o maligno. Cuando un tumor presenta un crecimiento rápido, desordenado, infiltrativo y destructivo es llamado un tumor maligno o cáncer.

Una de las principales defensas del organismo contra los virus, las bacterias intracelulares y los tumores es la destrucción de células infectadas o tumorales por linfocitos T citotóxico (LTC). Los LTC son capaces de aniquilar células, induciendo la muerte celular programada mediante un proceso celular conocido como apoptosis [Mirra A., 2005 y Otto S., 2002].

Uno de los tratamientos más comunes contra el cáncer es la quimioterapia, el cual consiste en aplicaciones de compuestos químicos, llamados quimioterapéuticos en el tratamiento del tumor. Varios modelos en la literatura estudian la evolución del cáncer incluyendo a la quimioterapia [Dorr, Vonhoff, 1994; Pillis, Radunskaya, 1999; Liu, Freedman, 2005; Pillis, Gu, Radunskaya, 2006; Engelhart, Lebedz, Sager, 2011; Bavafaye-Haghighi, Yazdanpanah, Kalaghchi, Soltanian-Zadeh, 2009].

Un modelo simple e interesante para la tasa de variación de la cantidad de quimioterapia, fue propuesto por Pinho y colaboradores (2002). En este trabajo se considera un sistema de ecuaciones que simulan las interacciones entre células normales, células cancerosas y un agente quimioterapéutico (AQ). Además, los autores consideran una inyección constante de quimioterapia sobre

el tumor. En la práctica, la quimioterapia es aplicado en dosis, para cada caso específico de cáncer se designa un protocolo para la quimioterapia. Esto indica que fármacos quimioterapéuticos deben usarse, en que dosis y durante cuánto tiempo.

Es así que en el presente trabajo se pretende explorar la dinámica a largo plazo de un modelo de crecimiento tumoral en el cual se considera un tratamiento quimioterapéutico mostrando los puntos de estabilidad local que permitan sacar a *posteriori* resultados aplicados a la realidad.

# **I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

## **1.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA.**

A partir de un modelo de crecimiento tumoral el cual se considera la acción de las células cancerosas, los linfocitos en caza, los linfocitos en reposo y los agentes quimioterapéuticos se estudiará el comportamiento de la dinámica asintótica a largo plazo de las soluciones, mostrando la estabilidad local de algunos puntos de equilibrio, además de hacer una descripción del comportamiento en cada uno de estos. Para esto, se usará las técnicas clásicas del análisis cualitativo.

## **1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.**

### **1.2.1. Problema General.**

¿Es posible demostrar que los puntos de equilibrio para un modelo de crecimiento tumoral con quimioterapia son localmente estables?

### **1.2.2. Problema Específico.**

¿Existirán puntos de equilibrio en un modelo de crecimiento tumoral con quimioterapia?

¿Es posible adimensionalizar un modelo de crecimiento tumoral con quimioterapia?

## **1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.**

### **1.3.1. Objetivo General.**

Mostrar que los puntos de equilibrio para un modelo de crecimiento tumoral con quimioterapia son localmente estables.

### **1.3.2. Objetivos específicos.**

- \* Mostrar que existe un número finito de puntos de equilibrio para el modelo de crecimiento tumoral con quimioterapia.
- \* Mostrar que es posible adimensionalizar un modelo de crecimiento tumoral con quimioterapia.

## **1.4. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.**

En este modelo de investigación se propone un modelo que considera las interacciones del sistema inmunológico con el cáncer y los efectos de la



quimioterapia. Se realizará una quimioterapia continua, donde el protocolo de aplicación es tradicional, es decir, se aplica un fármaco periódicamente. Según protocolos experimentales es posible utilizar el tratamiento de quimioterapia en dosis constantes y en dosis con amplitudes alternadas.

El propósito de esta tesis es contribuir en la investigación de una de las enfermedades más mortales que existen en el siglo XXI, el cáncer, donde se usará el modelo matemático de Banerjee y Sarkar (2008), permitiendo el estudio del crecimiento tumoral con el uso de Ecuaciones Diferenciales Ordinarias, simulando las características de un tumor a partir de la proliferación y difusión de las células cancerosas que lo conforman, donde se tomará en cuenta el medio donde está creciendo y los recursos necesarios de su desarrollo, en particular se considerará un crecimiento del tipo logístico para estas células. Por otro lado, el modelo planteado considera la interacción de las células del sistema inmunológico (linfocitos T), que destruyen las células del tumor maligno, como una relación depredador-presa (fenómeno conocido en sistemas de estados de linfocitos T: en caza y en reposo). Adicionalmente se tendrá en cuenta el efecto de los agentes quimioterapéuticos que ingresan al individuo según el tratamiento, considerando el efecto negativo sobre los linfocitos y la eliminación de dichos agentes. Es así que el presente trabajo muestra una alta relevancia de estudio y justificación en la aplicación de la matemática en la Biología.

## **1.5. DELIMITANTES DE LA INVESTIGACIÓN.**

### **1.5.1. Teórica.**

Al realizar el tema en estudio encontramos textos de idioma inglés y portugués siendo este una limitación para la investigación.

Cabe resaltar no se han encontrado trabajos de investigación en el Perú respecto a la estabilidad local de los puntos de equilibrio para un modelo de crecimiento tumoral con quimioterapia.

### **1.5.2. Temporal.**

El estudio de la presente investigación tendrá una duración de 3 meses de manera remota.

### **1.5.3. Espacial.**

El trabajo de investigación es estrictamente teórico, de modo que no muestra limitaciones espaciales.

.

## II. MARCO TEÓRICO.

### 2.1. ANTECEDENTES: INTERNACIONAL Y NACIONAL.

En la investigación de este trabajo solo se encontró antecedentes internacionales, las cuales serán mencionados a continuación:

#### 2.1.1. INTERNACIONAL.

**Martínez, E. (2016)** en su tesis de maestría titulada “análisis del crecimiento de un tumor bajo tratamiento de Quimioterapia e Inmunoterapia” del Centro de investigación en matemáticas (CIMAT), realizado en México, mostro el comportamiento del crecimiento de un tumor maligno, mediante un modelo matemático. El crecimiento del tumor está afectado por una combinación de tratamientos de quimioterapia e inmunoterapia. Este modelo consta de seis ecuaciones diferenciales ordinarias, donde se analizó las condiciones para la existencia de uno o más puntos de equilibrio y algún tipo de bifurcación. Se estudió la dinámica del sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias propuesto por (L.G. de Pillis, W. Gu and A.E. Radunskaya); determinando los puntos de equilibrio y las propiedades de su estabilidad, y realizando un análisis de bifurcación e interpretación de los resultados.

**Rojas, J. (2014)** en su tesis titulada “simulación de crecimiento tumoral y su análisis por escalamiento”, realizado en Venezuela, donde usando modelos matemáticos se estudió el crecimiento de tumores del Sistema Nervioso Central, que son clasificados como gliomas de alto y bajo grado. Con el uso de ecuaciones diferenciales simularon las características propias de dicho tumor, como son la proliferación y difusión de las células cancerosas que lo conforman y que se encontrarán dentro de una matriz de difusión virtual que representará al cerebro de un paciente.

**Peña, R. (2014)** en su tesis de maestría titulada “modelación matemática de tumores cancerosos bajo inmunoterapia”, realizada en México, mostro un análisis matemático de un modelo que explora el crecimiento de un tumor canceroso bajo el tratamiento de inmunoterapia. Este tratamiento utilizó elementos del huésped para impulsar su respuesta inmunológica, con la esperanza de que el huésped pueda eliminar el tumor. Además, el autor estudio

la dinámica del sistema propuesto por Kirschner y Panetta, analizando las condiciones de existencia y estabilidad de todos sus puntos de equilibrio. Es así que el presente trabajo complementa lo mostrado en la literatura en función al tema de crecimiento tumorales.

Cabe mencionar que el tema a desarrollar es de suma importancia para la comunidad matemática ya que esta investigación no ha sido estudiada con anterioridad.

## 2.2. BASES TEÓRICAS

En esta sección haremos una descripción y análisis de los conceptos teóricos para el desarrollo de la investigación, para lo cual se usó los trabajos de Sarkar y Banerjee (2008), Peña Escobar (2014).

### 2.2.1. ECUACIONES DIFERENCIALES LINEALES Y NO LINEALES

Diremos que una ecuación diferencial expresada por  $\dot{x}$ , tasa de variación instantánea de  $x$  en relación a  $t$  es lineal cuando la expresión para  $\dot{x}$  es lineal en terminos del estado actual  $x$  del sistema [Alligood, Sauer, Yorke, 1996].

Como ejemplo tenemos la ecuación

$$\dot{x} \equiv \frac{dx}{dt} = rx \quad (2.1)$$

Donde  $x$  es una función escalar de  $t$ ,  $r$  es una constante real y  $\dot{x}$  indica un tasa de variación instantáneo en relación al tiempo  $t$ . Cuando  $r > 0$  tenemos un simple modelo de crecimiento poblacional para una pequeña población. La tasa  $\frac{dx}{dt}$  a la que crece la población es proporcional al tamaño de la población  $x$ .

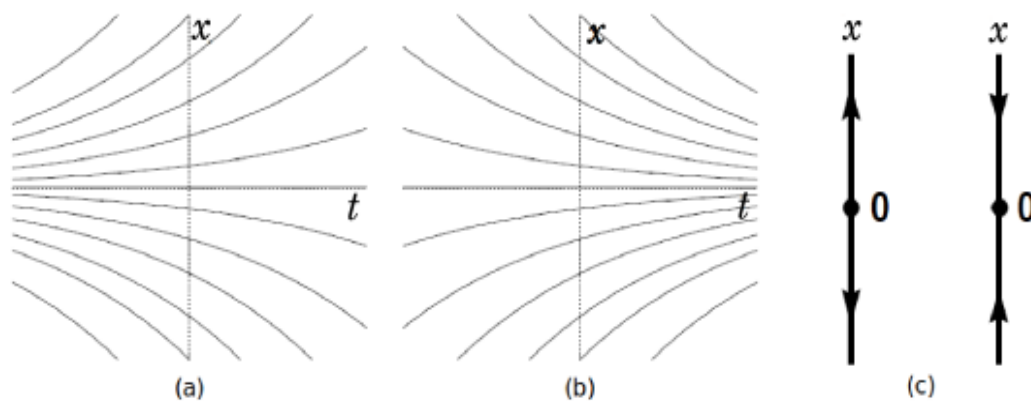
La ecuación diferencial (2.1) tiene una infinidad de soluciones particulares dadas por  $x(t) = ce^{rt}$ , donde  $c$  es una constante real. Sustituyendo  $t = 0$ , tenemos  $x(0) = c$ . El número  $x_0 = x(0)$  es el valor inicial de la función  $x$ . Entonces la solución del problema de valor inicial  $x_0 = x(0)$  es dado por

$$x(t) = x_0 e^{rt} \quad (2.2)$$

En la imagen 2.1 tenemos las familias de todas las soluciones de la ecuación diferencial (2.1), para varias condiciones iniciales  $x_0$ . Cada elección de valor inicial  $x_0$  nos proporciona una solución. Esta es una imagen de las soluciones de la ecuación diferencial llamado flujo  $F$ . Los flujos  $F$  representan un conjunto de

soluciones y por lo tanto  $F(t, x_0)$  es el valor del tiempo  $t$  de la solución del valor inicial  $x_0$ . Ciertas soluciones de (2.1) se destacan, por ejemplo, cuando  $x_0 = 0$  su solución es una función constante  $x(t) = 0$ , denotado por  $x \equiv 0$ , que es llamado la ecuación de equilibrio. Una solución de equilibrio  $x$  necesariamente satisface  $f(x) = 0$ . Todavía en la figura 2.1 representamos la imagen de fase, cuando se suprime el eje  $t$ , mostrando que los valores de  $x$  divergen para  $r > 0$  y convergen cuando  $r < 0$ .

Imagen 2.1: Familia de soluciones para  $\dot{x} = rx$ . (a)  $r > 0$ : crecimiento exponencial; (b)  $r < 0$ : decaimiento exponencial; (c) imagen de fase.



Fuente: adaptada de Alligood, Sauer, Yorke, 1996, pág. 276 y 278.

Sin embargo, para grandes poblaciones, la ecuación (2.1) deja de ser un modelo adecuado porque ignora los efectos del hacinamiento que son modelados por términos no lineales. Estudios de Thomas Malthus en su libro “ensayo sobre el principio de la población”, publicado en 1798, relacionaba una población de una generación con la población de una nueva generación [May R., 1976] partiendo del supuesto de que la población aumento gradualmente en dependencia de un factor de crecimiento que siguió una progresión geométrica, mientras que los medios de subsistencia aumentaron en una progresión aritmética de una manera más lenta, concluyendo que pronto no habría comida para todos.

Para controlar la procreación, Pierre-Francois Verhulst en 1838 inserto el factor de concepto de inhibidores, lo que sugiere que la tasa de crecimiento de una población, no sería constante pero aumentaría exponencialmente con el tiempo. De esta forma el crecimiento de la población puede modelarse mediante una

ecuación diferencial no lineal llamada ecuación logística. Ello describe la evolución temporal de la densidad de  $x$  (número de individuos) de una población, siendo dada por

$$\dot{x} = rx\left(1 - \frac{x}{K}\right) \quad (2.3)$$

Donde  $r > 0$  es la tasa de crecimiento intrínseco o parámetro maltusiano, que refleja la tasa de crecimiento de población en condiciones ideales, es decir, condiciones donde no hay limitación para el crecimiento de población y  $K > 0$  es llamado capacidad de soporte de la población, relacionada a efectos como competición entre individuos de una misma especie por espacio y recurso que llevan a una saturación de crecimiento.

Haciendo  $\dot{x} = 0$  en (2.3) tenemos dos soluciones de equilibrio en  $x = 0$  y  $x = K$ .

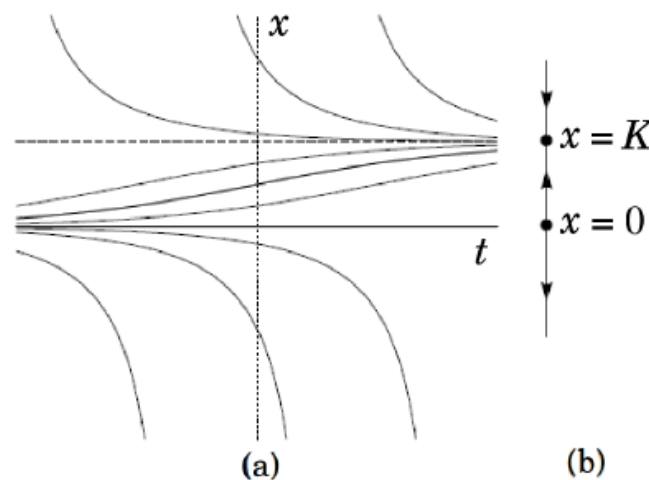
En la imagen 2.2 (a) se muestra un flujo de soluciones de (2.3). Para condición inicial  $x_0$  hay una única curva de solución que denotamos por  $F(t, x_0)$  que primero satisface la ecuación diferencial, y después la condición inicial  $x_0$ . La curva de solución  $F(t, x_0)$  puede no ser definida para tiempos futuros [Alligood, Sauer, Yorke, 1996]. Cuando  $x = K$ , las soluciones de equilibrio son asintóticas para todo intervalo de tiempo  $t$ . Cuando  $x_0 < 0$  las soluciones tienen una asíntota vertical. Como el número de personas es siempre mayor o igual a cero, las poblaciones negativas no tienen sentido, por tanto, las soluciones con  $x_0 < 0$  no son relevantes para la utilización de la ecuación logística como un modelo de población.

La imagen de fase de la ecuación diferencial logística (2.3) es mostrado en la siguiente imagen 2.2 (b). Las flechas en la imagen de fase muestran la señal de la derivada (positiva o negativa) para los puntos que son mayores o menores que lo valores de equilibrio. En ecuaciones diferenciales autónomas unidimensionales, la imagen de fase proporciona toda la información importante sobre las soluciones. Cuando las condiciones iniciales propuestas son positivas las curvas de las soluciones convergen para  $x = K$  a medida que el tiempo aumenta ( $t \rightarrow \infty$ ) y cuando las condiciones iniciales son negativas las curvas divergen ( $t \rightarrow -\infty$ ). Una solución para estos equilibrios se llama atractor si las trayectorias de las condiciones próximas iniciales convergen hacia él y será llamado repulsor si las soluciones a través de las condiciones próximas iniciales

divergen a partir de él. De este modo, en la ecuación (2.1),  $x = 0$  es un atractor para  $x < 0$  y un repulsor para  $x > 0$ . La ecuación (2.3),  $x = 0$  es repulsor y para  $x = K$  es un atractor.

Esta sección, estudiamos las ecuaciones diferenciales en las que la cantidad aumenta o disminuye en una manera monótona, alcanzando un punto fijo cuando el tiempo es aumentado. En el mundo real estas cantidades pueden oscilar de manera regular o irregular. Las ecuaciones diferenciales ordinarias unidimensionales no pueden producir este tipo de oscilación. Encontramos una mayor variedad en el tipo de soluciones de ecuaciones diferenciales en más de una dimensión y en ecuaciones diferenciales con retardo.

Imagen 2.2: soluciones para la ecuación diferencia logística (2.3). (a) cuando la condición inicial es positiva, las curvas solución tienden a  $x = K$  a medida que  $t$  aumenta y cuando la condición inicial es negativa las curvas divergen; (b) imagen de fase.



Fuente: adaptada de Alligood, Sauer, Yorke, 1996.

### 2.2.2. SISTEMAS NO LINEALES

Consideremos el sistema de primer orden

$$\begin{aligned}
 \dot{x}_1 &= f_1(x_1, \dots, x_n), \\
 &\vdots \\
 \dot{x}_n &= f_n(x_1, \dots, x_n)
 \end{aligned}
 \tag{2.4}$$

Denotaremos este sistema n-dimensional de ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden por

$$\dot{V} = F(v) \tag{2.5}$$

donde  $v = (x_1, \dots, x_n)$  es un vector.

Muchos sistemas no lineales no pueden ser resueltos de forma explícita, esto es, las soluciones no pueden ser encontradas por medio de un cálculo analítico. En estos sistemas podemos hacer un estudio cualitativo estudiando su equilibrio y haciendo un análisis de estabilidad. El punto de equilibrio de (2.5) es un vector  $\bar{v}$  en  $\mathbb{R}^n$  tal que  $f_i(\bar{v}) = 0$  para  $i = 1, 2, \dots, n$ . Un sistema no lineal puede tener muchos equilibrios aislado. Para la determinación de la estabilidad de un equilibrio  $\bar{v}$  de (2.5) usamos una matriz de derivadas parciales de primer orden llamada matriz jacobiana  $J$ , dada por

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n} \end{bmatrix}$$

Los valores propios de la matriz jacobiana  $J(\bar{v})$  para el equilibrio  $\bar{v}$  nos proporcionara informaciones sobre este equilibrio.

Si ninguno de los valores propios de  $J(\bar{v})$  tiene parte real igual a cero, entonces el equilibrio  $\bar{v}$  de  $\dot{v} = f(v)$  es llamado hiperbólico. Si la parte real de los valores propios de  $J(\bar{v})$  es negativa, entonces  $\bar{v}$  es asintóticamente estable. Si la parte real de los valores propios de  $J(\bar{v})$  es positiva, entonces  $\bar{v}$  es inestable [Alligood, Sauer, Yorke, 1996].

### 2.2.3. MODELO DE LOTKA VOLTERRA

Una familia de modelos llamados ecuaciones de lotka-Volterra son frecuentemente usadas para simular interacciones entre dos o más poblaciones [Lotka A., 1925 y Volterra V., 1926]. Estas interacciones pueden ser perjudiciales o no a cada una de las poblaciones. Diremos que las especies entran en competición cuando el crecimiento de la población es perjudicial para otras poblaciones, por ejemplo competición de comida y vivienda. Por otro lado, algunas veces el aumento de una población es bueno para las otras poblaciones,



por ejemplo, los búhos se benefician con un aumento de población de ratas. Consideramos un caso de ecuaciones de Lotka-Volterra, que es el modelo de competición entre dos especies. Denotando una población por  $x$  y otra por  $y$ , la tasa de reproducción por individuo para una población  $x$  es

$$\frac{\dot{x}}{x} = r_1 \left(1 - \frac{x}{K_1}\right) - \alpha_1 y \quad (2.6)$$

Donde  $r_1 > 0$  es la tasa de crecimiento intrínseco de población  $x$ ,  $K_1 > 0$  es la capacidad de soporte de la población  $x$  y  $\alpha_1 > 0$  es el coeficiente de predación de  $y$  en  $x$ . La ecuación para la población  $y$  es similar a (2.6). Entonces, el modelo de competición entre dos especies [Alligood, Sauer, Yorke, 1996] es dado por

$$\begin{aligned} \dot{x} &= r_1 x \left(1 - \frac{x}{K_1}\right) - \alpha_1 xy \\ \dot{y} &= r_2 y \left(1 - \frac{y}{K_2}\right) - \alpha_2 xy \end{aligned} \quad (2.7)$$

Donde  $r_2 > 0$  es la tasa de crecimiento intrínseco de población  $y$ ,  $K_2 > 0$  es la capacidad de soporte de la población  $y$  y  $\alpha_2 > 0$  es el coeficiente de predación de  $x$  en  $y$ .

Considerando  $\dot{x} = \dot{y} = 0$  en (2.7) obtenemos las soluciones de equilibrio  $E_0(0,0)$ ,  $E_1(K_1, 0)$  y  $E_2(0, K_2)$ . El equilibrio  $E_0$  representa el caso donde las dos poblaciones son extintas,  $E_1$  y  $E_2$  representan las situaciones donde una de las especies sobrevive y la otra es extinta. El equilibrio genérico  $E(\bar{x}, \bar{y})$  ( $0 < \bar{x} < K_1$ ,  $0 < \bar{y} < K_2$ ) es una solución de coexistencia de las especies, es decir, ninguna de las especies es extinta, es dado por el sistema

$$\begin{aligned} r_1 \left(1 - \frac{\bar{x}}{K_1}\right) - \alpha_1 \bar{y} &= 0 \\ r_2 \left(1 - \frac{\bar{y}}{K_2}\right) - \alpha_2 \bar{x} &= 0 \end{aligned} \quad (2.8)$$

Que tienen solución

$$\bar{x} = \frac{\frac{r_1}{K_2 \alpha_1} - 1}{\frac{r_1}{K_1 K_2 \alpha_1} - \frac{\alpha_2}{r_2}} \quad \text{e} \quad \bar{y} = \frac{\frac{r_2}{K_1 \alpha_2} - 1}{\frac{r_2}{K_1 K_2 \alpha_2} - \frac{\alpha_1}{r_1}} \quad (2.9)$$

La matriz jacobiana para el sistema (2.7) es dado por

$$J = \begin{bmatrix} r_1 \left(1 - \frac{2x}{K_1}\right) - \alpha_1 y & -\alpha_1 x \\ -\alpha_2 y & r_2 \left(1 - \frac{2y}{K_2}\right) - \alpha_2 x \end{bmatrix}$$

Donde los valores propios de  $J$  nos proporcionara informaciones sobre los equilibrios. Analizaremos aquí solo una matriz jacobiana para los equilibrios  $E_0$ ,  $E_1$  y  $E_2$ .

La matriz jacobiana para  $E_0(0,0)$  es dada por  $J_0 = \begin{bmatrix} r_1 & 0 \\ 0 & r_2 \end{bmatrix}$

Que tiene valores propios

$$\lambda_1 = r_1 > 0 \text{ y } \lambda_2 = r_2 > 0 \quad (2.10)$$

Luego,  $E_0$  es un equilibrio asintóticamente inestable.

La matriz jacobiana para  $E_1(K_1, 0)$  esta dado por  $J_0 = \begin{bmatrix} -r_1 & -\alpha_1 K_1 \\ 0 & r_2 - \alpha_2 K_1 \end{bmatrix}$

Que tiene valores propios

$$\lambda_1 = -r_1 < 0 \text{ y } \lambda_2 = r_2 - \alpha_2 K_1 \quad (2.11)$$

si  $r_2 < \alpha_2 K_1$  el equilibrio  $E_1$  es asintóticamente estable.

La matriz jacobiana para  $E_2(0, K_2)$  tiene la siguiente forma

$$J_0 = \begin{bmatrix} -r_1 - \alpha_1 K_2 & 0 \\ -\alpha_2 K_2 & -r_2 \end{bmatrix}$$

Que tiene valores propios

$$\lambda_1 = r_1 - \alpha_1 K_2 \text{ y } \lambda_2 = -r_2 < 0 \quad (2.12)$$

Si  $r_1 < \alpha_1 K_2$  el equilibrio  $E_1$  es asintóticamente estable.

#### 2.2.4. ECUACIONES DIFERENCIALES CON RETARDO

Una ecuación diferencial con retardo es aquella que contiene argumentos en instantes pasados en la variable dinámica. Es necesario, para un problema de valor inicial, que se dé una historia inicial, en un intervalo de tamaño de al menos  $\tau$ , donde  $\tau$  es el tiempo de retardo presente en la ecuación [Bellman, Cooke, 1963 y Hale, Verduyn, 1993]. De forma general tenemos

$$\frac{dx}{dt} = f(t, x(t), x(t - \tau)) \quad (2.13)$$

Sujeta a la condición inicial

$$x(t) = \phi(t), \quad t \in [-\tau, 0] \quad (2.14)$$

Que tienen solución única, con primera derivada continua para  $t > 0$ , cuando  $f$  es bien comportada.

Un ejemplo de ecuación diferencial con retardo es la ecuación de Hutchinson (1948), ecuación de Hutchinson-Wright o todavía ecuación logística con retardo. Esta ecuación es una modificación de la ecuación logística (2.3) considerando que la tasa poblacional depende de la cantidad poblacional en un anterior instante. En la práctica, el proceso de reproducción no es instantáneo. Hutchinson (1948) asumió que este proceso se demora un tiempo  $\tau$ .

$$\frac{dx(t)}{dt} = rx(t)\left(1 - \frac{x(t-\tau)}{K}\right) \quad (2.15)$$

## **2.3. MARCO CONCEPTUAL**

### **2.3.1. MODELOS PARA TUMORES**

Un tumor es un aumento anormal de una parte o de la totalidad de un tejido. Su inicio tiene origen en una célula defectuosa que reproduce otra con la misma deformidad y estas células originadas defectuosas generan otras defectuosas, y así sucesivamente, haciendo que el tumor crezca. Se clasifican como maligno o benigno. Los tumores benignos se diferencian de los malignos por la incapacidad de extenderse por el cuerpo. La mayoría de los tumores benignos crecen como masa cohesiva en expansión, permaneciendo situadas en su lugar de origen [Mirra, 2005 y Otto, 2002]. El tumor maligno o cáncer es el nombre que se le da a un conjunto de más de 100 enfermedades que tiene un punto en común, el crecimiento desordenado de las células que invaden los tejidos y órganos, estas células pueden extenderse a otras regiones del cuerpo y se dividen rápidamente formando tumores.

Los informes históricos muestran la antigüedad de este conjunto de enfermedades. Fueron encontradas momias egipcias de más de 3000 años antes de cristo con estas enfermedades y hay informes de esta enfermedad desde cuatro siglos antes de cristo [Mirra, 2005].

La organización mundial de la salud ha estimado que, en el año 2030, se puede esperar 27 millones de casos de cáncer, 17 millones de muertes y 75 millones de casos de cáncer de personas vivas, anualmente, con cáncer.

### 2.3.1.1. MODELO DE LAS INTERACCIONES DEL TUMOR CON LINFOCITOS

Una de las principales defensas del organismo contra los virus, las bacterias intracelulares y tumores es la destrucción de células infectadas o tumorales por linfocitos T citotóxicos (LTC). Los LTC son capaces de aniquilar células, induciendo la muerte celular programada, proceso celular conocido como apoptosis. Para que la activación del proceso biológico ocurra de manera eficiente, los LTC necesitan recibir estímulos generados por linfocitos T auxiliares (LTA), tales estímulos ocurren a través de la liberación de citosinas. Este proceso no es instantáneo, hay varios procesos citológicos involucrados que necesitan de un tiempo para ocurrir [Wodarz, Klenerman, Nowak, 1998 y Iarosz, Martins, Batista, Viana, Lopes, Caldas, Penna, 2011].

Sarkar y Banerjee desarrollaron un modelo para describir la dinámica del tumor considerando la interacción de las células del sistema inmunológico (linfocitos T), que destruyen las células del tumor maligno, como una relación depredador-presa (es un fenómeno muy conocido en sistemas ecológicos). Consideraron dos estados de linfocitos T: en caza (LTC) y en reposo (LTA). Estudiaron el sistema bajo fluctuaciones, han propuesto ciertos límites que son útiles para controlar el crecimiento tumoral maligno, analizaron el efecto del tiempo de atraso y compararon los resultados con situaciones verdaderas. Asumieron en su modelo un crecimiento logístico para el tumor y los linfocitos en caza [Foryus, Marciniak-Czochra, 2003]. Considere que las células cancerosas se destruyen a una tasa proporcional de densidad de células cancerosas y de células en caza. También hay una pérdida en un número de células en la caza debido al encuentro con las células cancerosas. Las células en reposo se convierten en células de caza, ya sea por contacto directo de ellas o por contacto con citosinas producidas por las células en reposo. Asumieron un tiempo de retardo ( $\tau$  en unidades de tiempo) en el término de conversión (de reposo para caza) y en el término de crecimiento de linfocitos en caza (figura 2.3). entre otras consideraciones [Sarkar y Banerjee, 2008] el modelo está dado por

$$\begin{aligned}
\frac{dC(t)}{dt} &= r_1 C(t) \left(1 - \frac{C(t)}{K_1}\right) - \alpha_1 C(t) H(t) \\
\frac{dH(t)}{dt} &= \beta H(t) R(t - \tau) - d_1 H(t) - \alpha_2 C(t) H(t) \\
\frac{dR(t)}{dt} &= r_2 R(t) \left(1 - \frac{R(t)}{K_2}\right) - \beta H(t) R(t - \tau)
\end{aligned} \tag{2.16}$$

donde  $C$  es el número de células cancerosas,  $H$  las células en caza y  $R$  las células en reposo respectivamente,  $r_1$  y  $r_2 > 0$  son las tasas de crecimiento,  $K_1$  y  $K_2 > 0$  son las capacidades de soporte de la células tumorales y de las células en reposo, respectivamente.

El término  $-d_1 H$  representa la muerte tumoral de la célula en caza,  $-\alpha_1 CH$  la pérdida de células tumorales debido al encuentro con las células en caza y  $-\alpha_2 CH$  la pérdida de células de caza debido al encuentro con las células del tumor. Nuevamente hay un retardo en la conversión de la fase de reposo para la fase de caza, que explica el término  $-\beta HR(t - \tau)$  en la tercera ecuación. Este retardo en la transformación también induce un retardo en el crecimiento de las células de caza, y esto justifica el término  $\beta HR(t - \tau)$  en la segunda ecuación. El sistema (2.16) fue analizado con las condiciones iniciales  $C(t) = C_0 > 0$ ,  $H(t) = H_0 > 0$  y  $R(t) = R_0 > 0$  en  $t \in [-\tau, 0]$ .

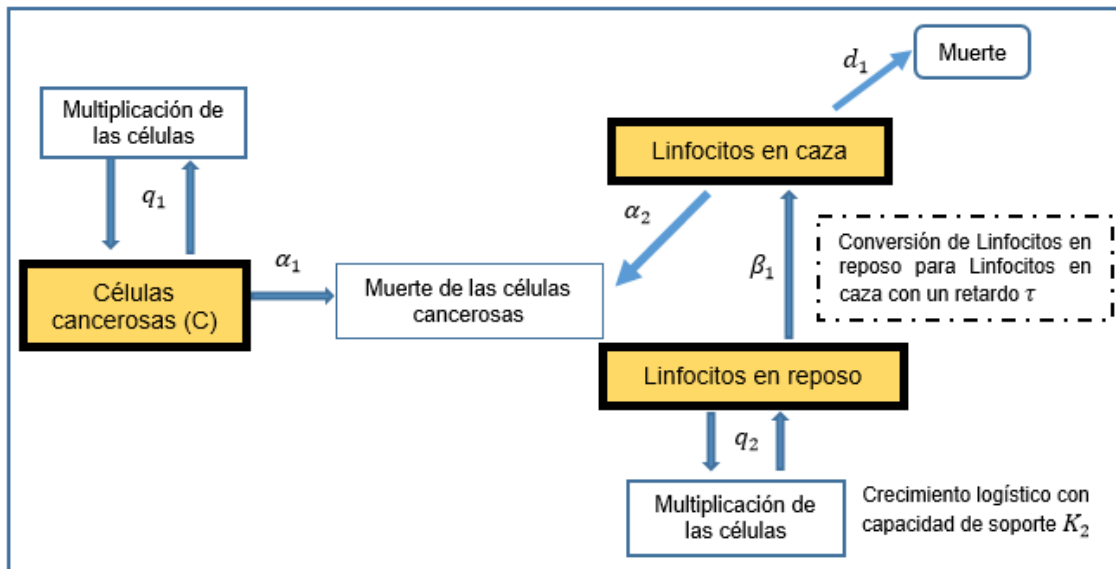
El sistema (2.16) posee los equilibrios  $E_0(0,0,0)$ ,  $E_1(K_1, 0, 0)$ ,  $E_2(0, 0, K_2)$ ,  $E_3(K_1, 0, K_2)$  y  $E_4(0, \frac{r_2(\beta K_2 - d_1)}{\beta^2 K_2}, \frac{d_1}{\beta})$  que son equilibrios inestables (ver Sarkar y Banerjee, 2008). El equilibrio  $E_*(C^*, H^*, R^*)$ , donde

$$\begin{aligned}
C^* &= \frac{K_1 K_2 r_1 \beta^2 - K_1 \alpha_1 r_2 (\beta K_2 - d_1)}{\beta^2 K_2 r_1 - \alpha_1 \alpha_2 K_1 r_2} \\
H^* &= r_1 \alpha_1 \left(1 - \frac{C^*}{K_1}\right) \\
R^* &= \frac{\alpha_2 C^* + d_1}{\beta}
\end{aligned}$$

Existe si

$$\beta > \frac{\alpha_2 K_1 + d_1}{K_2} \quad \text{e} \quad \alpha_1 < \frac{\beta^2 K_2 r_1}{r_2 (\beta K_2 - d_1)} \tag{2.17}$$

Imagen 2.3: Diagrama esquemático representando la formulación del modelo (2.16)



Fuente: adaptado de Sarkar y Banerjee (2008).

Usando los valores de la tabla 2.1, verificamos que  $E_*$  existe para  $\beta > 4,2911 \times 10^{-9}$  y  $\alpha_1 < 1,35777 \times 10^{-7}$  también se puede verificar que este equilibrio puede ser asintóticamente estable [Sarkar y Banerjee, 2008].

Los valores para los parámetros (tabla 2.1) fueron obtenidos por medio de resultados experimentales sobre dinámica de crecimiento del linfoma en el bazo de ratones quiméricos [Siu, Vitetta, May, 1986] y los otros estimados a partir de análisis matemáticos [Sarkar, Banerjee, 2005, 2008; Kuznetsov, Taylor, 1994; Yermakova, Valko, Vajda, 1982].

Usando los valores de los parámetros de la tabla 2.1 y las condiciones iniciales  $C_0 = 2,7 \times 10^6$  células,  $H_0 = 2,04 \times 10^5$  células y  $R_0 = 7,18 \times 10^6$  células [Sarkar y Banerjee, 2008] simulamos la evolución temporal del sistema 2.16 para cuatro valores de retardo  $\tau$ .

La existencia de soluciones periódicas es muy relevante en los modelos de cáncer.

Tabla 2.1: Valores de los Parámetros usados en el análisis numérico.

Parámetro	Significado	Valor	Referencias
$q_1$	Tasa de proliferación de las células tumorales.	$0,18 \text{ día}^{-1}$	Siu, H. (1986)
$K_1$	Capacidad de soporte de las células tumorales.	$5 \times 10^6 \text{ células}$	Siu, H. (1986)
$\alpha_1$	Tasa de decaimiento de las células tumorales causada por los linfocitos en caza.	$1,101 \times 10^{-7} \text{ células}^{-1} \text{ días}^{-1}$	Kuznetsov, V. (1994)
$\alpha_2$	Tasa de decaimiento de los linfocitos en caza causada por las células tumorales.	$3,422 \times 10^{-10} \text{ células}^{-1} \text{ días}^{-1}$	Kuznetsov, V. (1994)
$d_1$	Tasa de la muerte natural de los Linfocitos en caza.	$0,0412 \text{ días}^{-1}$	Kuznetsov, V. (1994)
$q_2$	Tasa de proliferación de los linfocitos en reposo.	$0,0245 \text{ días}^{-1}$	Sarkar, R. y Banerjee, S. (2005 y 2008)
$\tau$	Retardo del tiempo de conversión de los LR para los LC.	$45,6 \text{ días}$	Sarkar, R. y Banerjee, S. (2008)
$K_2$	Capacidad de soporte de los Linfocitos en reposo.	$1 \times 10^7 \text{ células}$	Sarkar, R. y Banerjee, S. (2005 y 2008)
$\beta_1$	Tasa de conversión de los linfocitos en reposo para linfocitos en caza	$6,2 \times 10^{-9} \text{ células}^{-1} \text{ días}^{-1}$	Kuznetsov, V. (1994)

Fuente: Elaborado por el autor.

El tamaño de un tumor puede oscilar en torno de una cantidad fija, incluso en ausencia de cualquier tratamiento. Tal fenómeno conocido como fenómeno de Jeff [Thomlinson, 1982], se observa clínicamente [Gatti, Robinson, Deinard, Nesbit, Mccullough, Ballow, Good, 1973; Kennedy, 1970; Krikorian, Portlock, Cooney, Rosenberg, 1980].

### 2.3.1.2. MODELO DE QUIMIOTERAPIA

Una de las formas más comunes y eficaces del tratamiento de cáncer es la quimioterapia, que consiste en la utilización de compuestos químicos, llamados quimioterapéuticos, en el tratamiento de un tumor.

Los agentes quimioterapéuticos, usados en el tratamiento del cáncer, afectan tanto a las células cancerosas como a las células normales, pudiendo provocar varios efectos colaterales, tales como pérdida de cabello, náuseas, vómitos, diarrea, problemas intestinales y anemia. Otro efecto secundario común, es la aparición de infecciones debido a la disminución de leucocitos que son responsables de la defensa contra microorganismos.

Varios modelos en la literatura estudian la evolución del cáncer incluyendo la quimioterapia. Un modelo simple e interesante para la tasa de variación de la cantidad de la quimioterapia fue propuesto por Pinho y colaboradores (2002). En este trabajo consideraremos un sistema de ecuaciones que simulan las interacciones entre células normales, células cancerosas y un agente quimioterapéutico. La concentración de células normales y con cáncer es representada por  $x_1(t)$  y  $x_2(t)$  respectivamente,  $y(t)$  es la concentración de agente quimioterapéutico. El modelo está dado por

$$\begin{aligned} \dot{x}_1(t) &= \alpha_1 x_1(t) \left(1 - \frac{x_1(t)}{K_1}\right) - q_1 x_1(t) x_2(t) - \frac{p_1 x_1(t) y(t)}{a_1 + x_1(t)} \\ \dot{x}_2(t) &= \alpha_2 x_2(t) \left(1 - \frac{x_2(t)}{K_2}\right) - q_2 x_1(t) x_2(t) - \frac{p_2 x_2(t) y(t)}{a_2 + x_2(t)} \\ \dot{y}(t) &= \Delta - \left(\xi + \frac{c_1 x_1(t)}{a_1 + x_1(t)} + \frac{c_2 x_2(t)}{a_2 + x_2(t)}\right) y(t) \end{aligned} \quad (2.18)$$

donde

$\alpha_i, i = 1, 2$ , son las tasas de nacimiento de las células normales y cancerosas.

$K_i, i = 1, 2$ , son las respectivas capacidades de soporte.

$q_i, i = 1, 2$ , son los coeficientes de competición entre  $x_1$  y  $x_2$

$p_i, i = 1, 2$ , son los coeficientes de depredación de  $y$  en  $x_i$

$a_i, i = 1, 2$ , determinan las velocidades con que  $x_i$ , en ausencia de competición y depredación, alcanza la capacidad de soporte.

$\Delta$ : es la tasa de inyección del agente quimioterapéutico (AQ).

$\xi$ : es la tasa de eliminación del agente quimioterapéutico.

$c_i, i = 1, 2$ , son las tasas de combinación del agente quimioterapéutico con las células.

La quimioterapia es aplicada en dosis. Para cada caso específico de cáncer se designa un protocolo para la quimioterapia. La tasa de inyección de AQ ( $\Delta$ ) esta relacionada con la aplicación de quimioterapia en el paciente. En este trabajo



Pinho y colaboradores consideraron  $\Delta$  constante, lo que representa una inyección continua de quimioterapia.

Algunos trabajos ya simularon en sus modelos para cáncer la quimioterapia en dosis [Engelhart, Lebiedz, Sager, 2011; Pillis, Radunskaya, 2003; Ahn, Park, 2011; Villasana, Ochoa, Aguilar, 2010] donde la tasa de inyección de AQ no es nula en el momento de la aplicación.

## **2.4. DEFINICIONES DE TÉRMINOS BÁSICOS**

### **➤ Ecuaciones Diferenciales**

Las ecuaciones diferenciales desempeñan un papel muy importante en las áreas de ingeniería y ciencias exactas. Muchos problemas conducen a una o más ecuaciones diferenciales donde el tiempo es una variable independiente, estas ecuaciones describen la dinámica de muchos fenómenos. Básicamente las ecuaciones diferenciales se dividen en lineales y no lineales. Para resolver las ecuaciones diferenciales lineales existen técnicas analíticas cuyas soluciones generales permiten determinar un comportamiento futuro (o pasado) del sistema descrito de forma exacta, en función del estado actual del sistema. Las ecuaciones diferenciales no lineales son más difíciles de analizar, porque estas soluciones exactas, en general, no existen en una celda cerrada. El estudio de problemas no lineales tiene dos enfoques distintos. Un enfoque es cualitativo y su principal objetivo es comprender el comportamiento de un sistema dinámico dado, y el otro enfoque es cuantitativo y busca analizar la evolución del sistema a lo largo del tiempo [Villate J., 2007].

Con el desarrollo de las computadoras, a partir de la segunda parte del siglo xx, ha sido posible resolver sistemas no lineales utilizando métodos numéricos. Estos sistemas permiten estudiar muchos fenómenos dinámicos interesantes y complicados que no aparecen en sistemas lineales. Los sistemas dinámicos describen el comportamiento de un sistema, identificando explícitamente o no las ecuaciones de sus trayectorias.

### **➤ Sistemas dinámicos**

Los sistemas dinámicos se dividen en dos grandes categorías, según el tipo de variable que designa el tiempo. En la primera categoría tenemos “mapas” o ecuaciones diferenciales, donde el tiempo es una variable discreta, es decir, solo

asume valores enteros ( $t = 0, 1, 2, \dots$ ), la segunda categoría de sistemas dinámicos, que nos interesa en este trabajo, son los llamados flujos o ecuaciones diferenciales, donde el tiempo es una variable continua [Strogatz S., 1999]. Se acostumbra escribir los flujos como sistemas de ecuaciones diferenciales de primer orden en relación al tiempo.

Un flujo N-dimensional es dado por

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= f_1(x_1, \dots, x_N), \\ &\vdots \\ \dot{x}_N &= f_N(x_1, \dots, x_N). \end{aligned}$$

donde  $\dot{x}_i = dx_i/dt$ ,  $x_1, \dots, x_N$  son las variables dependientes del tiempo y  $f_1, \dots, f_N$  son funciones de estas variables. Como ejemplo, podemos citar las ecuaciones de movimiento para una partícula que se mueve a lo largo del eje  $x$  (flujo unidimensional), el sistema de Lorenz (flujo tridimensional) y el problema general de  $n$  cuerpos (flujo  $6n$ -dimensional) [Alligood, Sauer, Yorke, 1996].

### ➤ Ecuaciones diferenciales ordinarias

Cuando las ecuaciones diferenciales presentan derivadas ordinarias en relación a una variable independiente, generalmente denotado por  $t$ , que a menudo representa el tiempo, son llamadas ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO). Una solución de una EDO es una función de la forma  $x(t)$ , que en general representa una cantidad física que cambia con el tiempo. De este modo, la variable  $x$  puede ser considerada una variable dependiente [Alligood, Sauer, Yorke, 1996].

Las ecuaciones diferenciales ordinarias se representan en dos tipos:

- Autónomas, donde la variable temporal  $t$  no aparece explícitamente en las funciones de entrada de la ecuación diferencial, por ejemplo:

$$\dot{x} = rx$$

donde  $r$  es una constante.

- No autónomas, la variable de tiempo  $t$  aparece explícitamente en algún coeficiente o alguna función de entrada en la ecuación diferencial, por ejemplo la ecuación del péndulo acolchado forzado

$$\ddot{x} = -cx - \rho \sin x + \rho \sin t$$

donde  $c$  y  $\rho$  son constantes.

En sistemas dinámicos deterministas, las ecuaciones diferenciales autónomas, son ecuaciones que básicamente definen la evolución de la variable de estado  $x$ , a partir de un estado inicial  $x_0$ , denotada por la ecuación de evolución. Las ecuaciones no autónomas pueden ser escritas como un sistema autónomo, definiendo una nueva variable dependiente y es igual a  $t$ .

Todavía cabe resaltar el orden de una ecuación diferencial, dado por la derivada más alta que ocurre en la ecuación [Alligood, Sauer, Yorke, 1996]. Vamos a discutir ecuaciones diferenciales de primer orden en sistemas lineales y no lineales, donde solo las derivadas de la primera variable dependiente ocurren. En la secuencia abordaremos las ecuaciones diferenciales en más de una dimensión a través de sistemas de ecuaciones diferenciales no lineales y ecuaciones diferenciales con retardo que será de suma importancia para este trabajo.

### **III. HIPOTESIS Y VARIABLES.**

#### **3.1. HIPÓTESIS.**

##### **Hipótesis general.**

Los puntos de equilibrio para un modelo de crecimiento tumoral con quimioterapia son localmente estables.

##### **Hipótesis específicas.**

- \* Existe un número finito de puntos de equilibrio para el modelo de crecimiento tumoral con quimioterapia.
- \* Existe una adimensionalización para el modelo de crecimiento tumoral con quimioterapia.

#### **3.1.1. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLE.**

- **Definición Conceptual De Variables.**

##### **Variable Dependiente (D).**

- \* Modelo de crecimiento tumoral con quimioterapia.

Este modelo pretende explicar el comportamiento del crecimiento de un tumor afectado por un tratamiento quimioterapéutico donde se estudian las células cancerosas, los linfocitos en caza y los linfocitos en reposo.

##### **Variable Independiente (I).**

- \* Análisis de la estabilidad local.

Esta variable hace referencia al estudio local del análisis a largo plazo sobre los puntos de equilibrio para algún modelo generado por un EDO.

VARIABLE	DIMENSIONES	INDICADORES	METODO	TECNICA
D	Agentes quimioterapéuticos.  Células cancerosas  Linfocitos	Inyección y eliminación de agentes quimioterapéuticos.  Crecimiento logístico con capacidad de carga.  Linfocitos en caza y en reposo.	Método es científico con enfoque cualitativo.	Documentos cualitativos  Revisión bibliográfica  Trabajo con equipos de investigación
I	Puntos de equilibrio.  Análisis de autovalores  Interpretación del análisis cualitativo	Jacobianos asociados a los puntos de equilibrio.  Autovectores generados.  Diagrama del espacio de fase.	Método es científico con enfoque cualitativo.	Documentos cualitativos  Revisión bibliográfica  Trabajo con equipos de investigación

## **IV. METODOLOGÍA DEL PROYECTO.**

### **4.1. DISEÑO METODOLÓGICO.**

El diseño que presenta el trabajo de investigación es no experimental ya que profundiza teorías, teoremas de los sistemas dinámicos.

### **4.2. MÉTODO DE INVESTIGACIÓN.**

El método que presenta el trabajo de investigación es científico con enfoque cuantitativa ya que el tipo de investigación es científico-básica que se trata de un estudio que solo usa referentes teóricos.

### **4.3. POBLACIÓN Y MUESTRA.**

El presente trabajo en estudio por ser de naturaleza teórica, población y muestra no aplica.

### **4.4. LUGAR DE ESTUDIO.**

Se puede considerar lugar de estudio a todo espacio físico que contribuya en la elaboración del presente trabajo, por lo tanto, mi lugar de estudio es la Facultad de Ciencias Naturales y Matemática de la UNAC.

### **4.5. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.**

Las técnicas a desarrollar en el presente trabajo van a ser el análisis de documentos cualitativos, la revisión bibliográfica exhaustiva con respecto al tema y el trabajo con equipos de investigación, estas tres técnicas están directamente enlazadas al método que se ha escogido para el desarrollo del presente trabajo que es el método de escritorio o de biblioteca.

### **4.6. ANÁLISIS Y PROCESAMIENTO DE DATOS.**

Por ser nuestro trabajo netamente abstracto no se necesitó procedimientos de recolección de datos más que la revisión de bibliografía (página web, libros, etc.)

### **4.7. ASPECTOS ÉTICOS EN INVESTIGACIÓN.**

El presente trabajo se realizó con análisis y revisión bibliográfica exhaustiva referentes al tema, cumpliendo las normas establecidas (artículo 427-438 del Código Penal, Ley sobre el Derecho de Autor-Decreto Legislativo N° 822), por lo cual, el diseño que presenta el siguiente trabajo no es una copia o plagio.

**4.8. SI LA ORIENTACIÓN ES HACIA UN PROYECTO DE INVERSIÓN, CONSIDERA: Estudio técnico, Estudio económico-financiero, Estudio de la organización administrativa.**

El presente trabajo no está orientado hacia un proyecto de inversión, por lo tanto, no aplica para este proyecto.

**4.9. SI EL PROYECTO SE ORIENTA AL IMPACTO AMBIENTAL, CONSIDERA: Área de estudio, Evaluación del impacto ambiental, Medidas ecológicas, Plan de supervisión ambiental.**

El presente trabajo no está orientado al impacto ambiental, por lo tanto, no aplica para este proyecto.

## V. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

### CRONOGRAMA DE PROYECTO DE TESIS

<b>Proyecto de tesis:</b>	ESTABILIDAD LOCAL DE LOS PUNTOS DE EQUILIBRIO PARA UN MODELO DE CRECIMIENTO TUMORAL CON QUIMIOTERAPIA.
<b>Tesista:</b>	Willy Héctor tayro Tayro
<b>Fecha de Inicio:</b>	3/05/2021
<b>Fecha de término:</b>	3/08/2022

ACTIVIDADES	INICIO	FINAL	DUR. (Semanas)	MAYO				JUNIO				JULIO				AGOSTO			
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Capacitación Teórica	3/05/2021	23/05/2021	3																
<b>Componente 1:</b> Primer objetivo específico:Mostrar que existe un numero finito de puntos de equilibrio para el modelo de crecimiento tumoral con quimioterapia. Se usará el sistema adimensionalizado (5.6) evaluando los valores de los parametros de la tabla 5.3, el cual esta descrito en el cuerpo del proyecto.	24/05/2021	20/06/2021	4																
<b>Componente 2:</b> Segundo objetivo específico:Mostrar que es posible adimensionalizar un modelo de crecimiento tumoral con quimioterapia. Se usará el modelo adimensionalizado en el sistema (5.6), el cual esta descrito en el cuerpo del proyecto.	21/06/2021	18/07/2021	4																
Análisis y discusión de resultados	19/07/2021	15/08/2021	3																
Digitalización y defensa de tesis	16/08/2021	3/11/2022	2																

**LEYENDA**

	Controles y revisiones por asesor
	Clases, revisiones y presentaciones de avance



## VI. PRESUPUESTO.

El presupuesto para la realización del proyecto comprende el siguiente gasto:

RUBROS	DESCRIPCIÓN	MONTO (SOLES)
BIENES	Material de escritorio	S/200
	Referencias	S/400
	Accesorios	S/450
SERVICIOS	Movilidad y Refrigerio	S/540
	Internet	S/1020
	Fotocopias, Impresiones Empastes	S/260
CURSO DE TITULACIÓN		S/4400
TOTAL GASTO		S/7270

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- Ahn, I., Park. J. *Drug scheduling of cáncer chemotherapy based on natural actor critic approach*. BioSystems (2011).
- Alligood, K. T., Sauer. T. D., Yorke. J. A. *Chaos an Introduction to Dynamical Systems*. New York (1996).
- Bellman, R., Cooke. K. L. *Differential-Difference Equations*. Academic Press (1963).
- Hale, J. K., S. M. Verduyn Lunel. *Introduction to Functional-Differential Equations*. New York (1993).
- Kuznetsov, V., Taylor, M. *Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: parameter estimation and analysis*. Bulletin of Mathematical Biology (1994).
- Lotka, A. J. *Elements of Physical Biology*. Williams and Wilkins (1925).
- Malthus, T. *Ensaio sobre o princípio da população*. Editora Mira-Sintra. Publicações Europa-América (1798).
- May, R. M. *Theoretical Ecology: principles and applications*. Blackwell Scientific Publications (1976)
- Mirra, A. P. *Registros de câncer no Brasil e sua história*. Ministério da saúde Institute Nacional do Câncer, v. único, 1ª Edição. São Paulo: INCA (2005).
- Otto, S. *Oncologia*, v. único, 1ª Edição. Rio de Janeiro: Reichmann and Affonso (2002).
- Pillis, L. G., Radunskaya. A. *The dynamics of an optimally controlled tumor model: a case study*. Mathematical and Computer Modelling (2003).
- Sarkar, R., Banerjee. S. *Cancer self remisión and tumor stability – a stochastic approach*. Mathematical Biosciences (2005).
- Sarkar, R., Banerjee. S. *Delay-induced model for tumor-immune interaction and control of malignant tumor growth*. BioSystems (2008).
- Villasana, M., Ochoa. G., Aguilar. S. *Modeling and optimization of combined cytostatic and cytotoxic cáncer chemoterapy*. Artificial Intelligence in Medicine (2010).

Volterra, V. *Variazioni e fluttuazioni del numero d'individui in specie animali conviventi*. Mem. Acad. (1926).

Wright, E. M. *The non-linear difference equation*. Quarterly Journal of Mathematics (1946).

## VIII. ANEXOS.

### 8.1. MATRIZ DE CONSISTENCIA.

PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA	OBJETIVOS DEL PROBLEMA	HIPÓTESIS	METODOLOGÍA	POBLACIÓN Y MUESTRA
GENERAL	GENERAL	GENERAL	TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	POBLACIÓN
¿Es posible demostrar que los puntos de equilibrio para un modelo de crecimiento tumoral con quimioterapia son localmente estables?	Mostrar que los puntos de equilibrio para un modelo de crecimiento tumoral con quimioterapia son localmente estables.	Los puntos de equilibrio para un modelo de crecimiento tumoral con quimioterapia son localmente estables.	Tipo: Científico-básica.  Diseño: No experimental.	No aplica.
ESPECIFICOS	ESPECIFICOS	ESPECIFICOS	Método de la investigación	MUESTRA
¿Cuántos puntos de equilibrio existen en un modelo de crecimiento tumoral con quimioterapia?  ¿Es posible adimensionalizar un modelo de crecimiento tumoral con quimioterapia?	Mostrar que existe un número finito de puntos de equilibrio para el modelo de crecimiento tumoral con quimioterapia.  Mostrar que es posible adimensionalizar un modelo de crecimiento tumoral con quimioterapia.	Existe un número finito de puntos de equilibrio para el modelo de crecimiento tumoral con quimioterapia.  Existe una adimensionalización para el modelo de crecimiento tumoral con quimioterapia.	Científico con enfoque cualitativo.	No aplica.