



Universidad Politécnica  
de Madrid

**Escuela Técnica Superior de  
Ingenieros Informáticos**



Grado en Matemáticas e Informática

Trabajo Fin de Grado

**Ecuaciones Diferenciales Aplicadas al  
Crecimiento de Tumores Sometidos a  
Tratamiento con Quimioterapia**

Autor: Naiara Rueda Valencia  
Tutor: Javier López de la Cruz

Madrid, Junio 2025

Este Trabajo Fin de Grado se ha depositado en la ETSI Informáticos de la Universidad Politécnica de Madrid para su defensa.

*Trabajo Fin de Grado*  
*Grado en Matemáticas e Informática*

*Título:* Ecuaciones Diferenciales Aplicadas al Crecimiento de Tumores  
Sométicos a Tratamiento con Quimioterapia

Junio 2025

*Autor:* Naiara Rueda Valencia

*Tutor:* Javier López de la Cruz

Departamento de Matemática Aplicada a las TIC  
Escuela Técnica Superior de Ingenieros Informáticos  
Universidad Politécnica de Madrid

# Resumen

El presente trabajo tiene como objetivo abordar el estudio del crecimiento tumoral y su interacción con el sistema inmunológico, así como el efecto de la quimioterapia, mediante modelos matemáticos basados en sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias. El primer modelo describe la evolución conjunta de células tumorales, linfocitos activos (en caza) y linfocitos en reposo, sin considerar intervención terapéutica externa. El segundo modelo extiende el anterior mediante la incorporación de un agente quimioterapéutico, representado por una cuarta variable, que permite estudiar los efectos del tratamiento farmacológico sobre el sistema.

Ambos modelos se han formulado sin considerar retardos temporales en los procesos de activación del sistema inmune, es decir, se asume un retardo nulo. Esta simplificación permite aplicar herramientas clásicas del análisis de estabilidad, facilita la interpretación biológica de los resultados y reduce la complejidad computacional, manteniendo al mismo tiempo la capacidad del modelo para describir las dinámicas fundamentales del sistema.

Para ambos modelos, se realiza un análisis cualitativo detallado mediante el estudio de los puntos de equilibrio, determinando bajo qué condiciones existen y son localmente estables. Además, se exploran distintos escenarios clínicamente relevantes mediante simulaciones numéricas, implementadas en MATLAB a través del método de Euler explícito. Los distintos comportamientos del sistema se analizan modificando parámetros clave, como la tasa de activación de linfocitos o la capacidad de carga tumoral.

Este enfoque permite identificar condiciones bajo las cuales la respuesta inmunológica natural puede ser suficiente para contener el crecimiento del tumor, así como aquellas en las que resulta necesario recurrir a tratamientos complementarios. El trabajo sienta las bases para futuras investigaciones que incluyan tratamientos combinados o modelado con retardos temporales, con el fin de mejorar la precisión y aplicabilidad clínica de los resultados obtenidos.



# Abstract

This work investigates tumor growth and its interaction with the immune system, as well as the effect of chemotherapy, through mathematical models based on systems of ordinary differential equations. The first model describes the joint dynamics of tumor cells, active (hunting) lymphocytes, and resting lymphocytes, without considering any external therapeutic intervention. The second model builds upon the first by including a chemotherapeutic agent, represented as a fourth variable that allows for the analysis of the pharmacological treatment's effects on the system.

Both models are formulated without considering time delays in the activation processes of the immune system; in other words, a zero delay is assumed. This simplification enables the use of classical stability analysis tools, facilitates the biological interpretation of the results, and reduces computational complexity, while preserving the model's ability to capture the fundamental dynamics of the system.

For both models, a detailed qualitative analysis is carried out by studying the equilibrium points and determining the conditions under which they exist and are locally stable. Furthermore, various clinically relevant scenarios are explored through numerical simulations, implemented in MATLAB using the explicit Euler method. The system's behavior is analyzed by modifying key parameters, such as the lymphocyte activation rate or the tumor's carrying capacity.

This approach helps identify conditions under which the natural immune response may be sufficient to control tumor growth, as well as those where complementary treatments are required. The study lays the groundwork for future research involving combined therapies or models with time delays, aiming to improve the accuracy and clinical relevance of the results obtained.



# Tabla de contenidos

<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
<b>2. Modelo de Interacción Tumor–Sistema Inmunológico</b>	<b>7</b>
2.1. Cálculo de la matriz jacobiana . . . . .	9
2.2. Puntos de equilibrio y análisis de estabilidad local . . . . .	9
2.2.1. Punto de equilibrio $E_0 = (0, 0, 0)$ : existencia y estabilidad . . .	10
2.2.2. Punto de equilibrio $E_1 = (K_1, 0, 0)$ : existencia y estabilidad . .	11
2.2.3. Punto de equilibrio $E_2 = (0, 0, K_2)$ : existencia y estabilidad . .	12
2.2.4. Punto de equilibrio $E_3 = (K_1, 0, K_2)$ : existencia y estabilidad .	14
2.2.5. Punto de equilibrio $E_4$ : existencia y estabilidad . . . . .	15
2.2.6. Punto de equilibrio $E^* = (C^*, H^*, R^*)$ : existencia y estabilidad	18
2.3. Simulaciones numéricas . . . . .	22
2.3.1. Inmunidad débil . . . . .	23
2.3.2. Equilibrio parcial . . . . .	24
2.3.3. Inmunidad eficaz . . . . .	25
2.3.4. Comparativa de escenarios terapéuticos . . . . .	26
<b>3. Modelo de Interacción Tumor–Sistema Inmunológico con Aplicación de Quimioterapia</b>	<b>29</b>
3.1. Adimensionalización del modelo . . . . .	32
3.2. Cálculo de la matriz jacobiana . . . . .	33
3.3. Puntos de equilibrio y análisis de estabilidad local . . . . .	34
3.3.1. Punto de equilibrio $E_0 = (0, 0, 0, \Delta)$ : existencia y estabilidad .	35
3.3.2. Punto de equilibrio $E_1 = (0, 0, \tilde{R}, \tilde{Z})$ : existencia y estabilidad .	36
3.3.3. Punto de equilibrio $E_2 = (C^\#, 0, 0, Z^\#)$ : existencia y estabilidad	42
3.3.4. Punto de equilibrio $E_3 = (0, H^*, R^*, Z^*)$ : existencia y estabilidad	47
3.4. Simulaciones numéricas . . . . .	50
3.4.1. Inmunidad débil y quimioterapia ineficaz . . . . .	50
3.4.2. Tratamiento farmacológico mejorado sin efecto antitumoral claro . . . . .	52
3.4.3. Eliminación eficaz del tumor por tratamiento combinado . .	53
3.4.4. Eliminación efectiva del tumor bajo tratamiento intermitente ajustado . . . . .	55
3.4.5. Comparativa de escenarios terapéuticos . . . . .	56
<b>4. Análisis de impacto</b>	<b>59</b>

<b>5. Conclusiones y trabajo futuro</b>	<b>61</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>63</b>
<b>Anexos</b>	<b>67</b>
<b>A. Preliminares sobre sistemas diferenciales ordinarios</b>	<b>67</b>
A.1. Definiciones básicas . . . . .	67
A.2. Teoría cualitativa de sistemas diferenciales autónomos . . . . .	69
A.2.1. Trayectorias y plano de fases . . . . .	70
A.2.2. Puntos de equilibrio y estabilidad . . . . .	70
<b>B. Código de las simulaciones numéricas</b>	<b>73</b>
B.1. Modelo Tumor-Sistema Inmunológico . . . . .	73
B.1.1. Simulación 1 - Inmunidad débil . . . . .	73
B.1.2. Simulación 2 - Equilibrio parcial . . . . .	74
B.1.3. Simulación 3 - Inmunidad eficaz . . . . .	76
B.2. Modelo Tumor-Sistema Inmunológico con Aplicación de Quimioterapia . . . . .	77
B.2.1. Simulación 1 - Inmunidad débil y quimioterapia ineficaz . . . . .	77
B.2.2. Simulación 2 - Tratamiento farmacológico mejorado sin efecto antitumoral claro . . . . .	79
B.2.3. Simulación 3 - Eliminación eficaz del tumor por tratamiento combinado . . . . .	80
B.2.4. Simulación 4 - Eliminación efectiva del tumor bajo tratamiento intermitente ajustado . . . . .	82
<b>C. Informe Turnitin</b>	<b>85</b>

# Capítulo 1

## Introducción

El cáncer representa uno de los mayores desafíos de salud pública a nivel mundial. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), esta enfermedad fue responsable de aproximadamente 10 millones de muertes en 2020, lo que equivale a una de cada seis muertes globales en ese año. Se estima que hubo más de 19 millones de casos nuevos de cáncer en el mismo periodo, cifras que evidencian su creciente impacto social, económico y sanitario (véase [1]-[2]). La complejidad del cáncer no se limita únicamente a su diagnóstico y tratamiento; también se manifiesta en su evolución biológica impredecible, la heterogeneidad celular de los tumores y su capacidad para desarrollar resistencia a terapias convencionales como la quimioterapia y la radioterapia (véase [3]).

Entre las estrategias terapéuticas más utilizadas destaca la quimioterapia, un enfoque basado en el uso de agentes citotóxicos que interfieren con la mitosis celular. Sin embargo, su efectividad está limitada por los efectos secundarios sobre células sanas y la eventual resistencia del tumor al tratamiento. Por otro lado, la inmunoterapia, especialmente mediante el uso de linfocitos T citotóxicos, ha ganado terreno como tratamiento complementario o alternativo, al aprovechar la capacidad natural del sistema inmunológico para identificar y eliminar células tumorales (véase [4]).

Ante la complejidad de estos procesos, los modelos matemáticos se han convertido en herramientas fundamentales para el análisis y la comprensión del cáncer desde una perspectiva cuantitativa. La modelización matemática permite representar fenómenos biológicos mediante ecuaciones diferenciales, facilitando el estudio de dinámicas como el crecimiento tumoral, la respuesta del sistema inmune o el impacto de terapias específicas. Las ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO), en particular, han sido ampliamente empleadas en este campo debido a su capacidad para describir sistemas continuos y su relativa simplicidad computacional (véase [5]-[6]). A través de estos modelos, es posible identificar parámetros críticos, simular distintos escenarios terapéuticos y predecir el comportamiento de la enfermedad bajo condiciones controladas.

Una aproximación particularmente efectiva en la modelización del cáncer es la utilización de marcos conceptuales inspirados en ecología matemática, como el

## Capítulo 1. Introducción

---

modelo de tipo depredador-presa formulado originalmente por Lotka y Volterra en la década de 1920 (véase [7]-[8]). En este contexto, las células tumorales actúan como "presas", mientras que las células del sistema inmunológico (por ejemplo, linfocitos T citotóxicos) se comportan como "depredadores" que buscan eliminar dichas células. Esta analogía ha sido adaptada con éxito en múltiples trabajos dentro de la biomedicina. Destaca el modelo de Kuznetsov et al. (1994), que establece un sistema dinámico basado en EDOs para representar la interacción entre células inmunes y tumorales, y que ha servido como base para posteriores desarrollos incluyendo tratamientos con quimioterapia e inmunoterapia (véase [9]). Del mismo modo, el modelo de Kirschner y Panetta (1998) incorporó factores como interleucina-2 (IL-2) y oscilaciones tumorales, consolidando esta clase de modelos como una herramienta válida para explorar estrategias terapéuticas (véase [10]).

En este trabajo se emplean dos modelos matemáticos basados en ecuaciones diferenciales ordinarias para estudiar la dinámica del cáncer y su interacción con el sistema inmunológico. Ambos modelos se inspiran en trabajos previos, como los desarrollados por Kuznetsov et al. (véase [9]) y Kirschner y Panetta (véase [10]), quienes describieron la interacción entre células tumorales y linfocitos citotóxicos mediante sistemas dinámicos del tipo depredador-presa.

El primero de los modelos describe la interacción dinámica entre células tumorales  $C(t)$  y el sistema inmunológico, representado por linfocitos en dos estados funcionales: en caza o activos  $H(t)$ , y en reposo  $R(t)$ . El modelo incorpora términos que reflejan la proliferación celular, la eliminación de células tumorales por parte de los linfocitos en caza, la conversión de linfocitos en reposo a su estado activo, así como la tasa de muerte natural de los linfocitos en caza. A continuación, se presentan las ecuaciones que rigen la dinámica del sistema

$$\frac{dC(t)}{dt} = r_1 C(t) \left( 1 - \frac{C(t)}{K_1} \right) - \alpha_1 C(t) H(t),$$

$$\frac{dH(t)}{dt} = \beta H(t) R(t) - d_1 H(t) - \alpha_2 C(t) H(t),$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = r_2 R(t) \left( 1 - \frac{R(t)}{K_2} \right) - \beta H(t) R(t),$$

donde:

- $t$  representa el tiempo, medido en días.
- $C(t) = C > 0$  representa la cantidad de células tumorales en el tiempo  $t$ .
- $H(t) = H > 0$  denota la cantidad de linfocitos en caza (activos) en el tiempo  $t$ .
- $R(t) = R > 0$  es la cantidad de linfocitos en reposo en el tiempo  $t$ .
- $r_1, r_2 > 0$  son las tasas de crecimiento del tumor y de los linfocitos en reposo.
- $K_1, K_2 > 0$  son las capacidades máximas de carga de las células tumorales y de los linfocitos en reposo.

- 
- $\alpha_1, \alpha_2$  representan las tasas de eliminación de células tumorales y linfocitos en caza.
  - $\beta$  es la tasa de conversión de linfocitos en reposo a linfocitos en caza.
  - $d_1$  es la tasa de muerte natural de los linfocitos en caza.

El segundo modelo, constituye una extensión directa del anterior y considera el efecto de un agente quimioterapéutico en la dinámica del sistema. Para ello, se añade una nueva variable  $Z(t)$  que representa la concentración del fármaco, cuya evolución obedece a una ecuación adicional que contempla la administración, consumo y eliminación del mismo. Este enfoque, que ha sido explorado en estudios como los de De Pillis et al. (2006) (véase [11]) y Pinho y Freedman (2002) (véase [12]), permite simular los efectos diferenciados del tratamiento sobre las distintas poblaciones celulares involucradas: células tumorales, linfocitos activos y linfocitos en reposo. El objetivo principal de incluir esta nueva variable es evaluar cómo distintos parámetros farmacológicos pueden modificar el equilibrio dinámico del sistema y contribuir al control del crecimiento tumoral.

El modelo incorpora términos que describen el crecimiento logístico de las poblaciones tumorales y el comportamiento del sistema inmunológico frente al tumor. Asimismo, incluye términos que reflejan la administración del agente quimioterapéutico, su eliminación por parte del organismo y su influencia en las distintas poblaciones celulares. A continuación, se presentan las ecuaciones que rigen la dinámica del sistema y los parámetros involucrados

$$\begin{aligned}\frac{dC(t)}{dt} &= q_1 C(t) \left(1 - \frac{C(t)}{K_1}\right) - \alpha_1 C(t) H(t) - \frac{p_1 C(t)}{a_1 + C(t)} Z(t), \\ \frac{dH(t)}{dt} &= \beta_1 H(t) R(t) - d_1 H(t) - \alpha_2 C(t) H(t) - \frac{p_2 H(t)}{a_2 + H(t)} Z(t), \\ \frac{dR(t)}{dt} &= q_2 R(t) \left(1 - \frac{R(t)}{K_2}\right) - \beta_1 H(t) R(t) - \frac{p_3 R(t)}{a_3 + R(t)} Z(t), \\ \frac{dZ(t)}{dt} &= \Delta - \left( \xi + \frac{g_1 C(t)}{a_1 + C(t)} + \frac{g_2 H(t)}{a_2 + H(t)} + \frac{g_3 R(t)}{a_3 + R(t)} \right) Z(t),\end{aligned}$$

donde:

- $t$  representa el tiempo, medido en días.
- $C(t) = C > 0$  representa la cantidad de células tumorales en el tiempo  $t$ .
- $H(t) = H > 0$  denota la cantidad de linfocitos en caza (activos) en el tiempo  $t$ .
- $R(t) = R > 0$  es la cantidad de linfocitos en reposo en el tiempo  $t$ .
- $Z(t) = Z > 0$  representa la concentración del agente quimioterapéutico en el tiempo  $t$ .
- $q_1, q_2 > 0$  son las tasas de crecimiento del tumor y de los linfocitos en reposo, respectivamente.

## Capítulo 1. Introducción

---

- $K_1, K_2 > 0$  son las capacidades máximas de carga de las células tumorales y de los linfocitos en reposo.
- $\alpha_1, \alpha_2$  representan las tasas de eliminación de células tumorales y linfocitos en caza, debidas a su interacción mutua.
- $\beta_1$  es la tasa de conversión de linfocitos en reposo a linfocitos en caza.
- $d_1$  es la tasa de muerte natural de los linfocitos en caza.
- $p_1, p_2, p_3$  representan la intensidad del efecto del agente quimioterapéutico sobre las células tumorales, los linfocitos en caza y los linfocitos en reposo, respectivamente.
- $a_1, a_2, a_3$  son constantes que regulan la saturación del efecto del agente quimioterapéutico sobre las células tumorales, los linfocitos en caza y los linfocitos en reposo, respectivamente.
- $g_1, g_2, g_3$  representan el consumo del agente quimioterapéutico por parte de las células tumorales, los linfocitos en caza y los linfocitos en reposo respectivamente.
- $\Delta$  representa la tasa de administración de la quimioterapia.
- $\xi$  representa la tasa de eliminación del agente quimioterapéutico por parte del organismo.

Cabe destacar que, a diferencia de otras formulaciones más avanzadas que incorporan retardos temporales para modelar procesos de activación inmunológica con mayor realismo (véase [13]), en este trabajo se ha optado por estudiar versiones sin retardo. Esta simplificación permite centrar el análisis en el comportamiento cualitativo del sistema mediante técnicas clásicas del análisis de estabilidad, como el estudio de los puntos de equilibrio y el cálculo del jacobiano. Además, facilita la interpretación biológica de los resultados y reduce la complejidad computacional, sin renunciar a la capacidad del modelo para capturar las dinámicas fundamentales del sistema, tal como se ha argumentado en trabajos como los de Bellomo et al.(2008) y Murray (2003) (véase [14]-[15]).

Con base en estos modelos y la metodología planteada, el presente trabajo está organizado de la siguiente manera. En el Capítulo 2 se presenta el primer modelo, que describe la interacción entre el tumor y el sistema inmunológico mediante un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias. Se lleva a cabo el análisis de estabilidad de sus puntos de equilibrio y se exploran las dinámicas del sistema mediante simulaciones numéricas. Posteriormente, en el Capítulo 3, se introduce una extensión del modelo que incorpora la quimioterapia como una variable adicional, con el objetivo de estudiar su impacto terapéutico. Este capítulo incluye tanto el análisis cualitativo del sistema ampliado como la comparación de escenarios con y sin tratamiento. En el Capítulo 4, se expone un análisis del impacto del trabajo en relación con los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS). A continuación, en el Capítulo 5, se presentan las conclusiones extraídas del estudio, así como posibles líneas de trabajo futuro. Finalmente, se

---

incluyen anexos, donde se recopila información complementaria sobre teoría de sistemas diferenciales y el código utilizado en las simulaciones numéricas.



## Capítulo 2

# Modelo de Interacción Tumor–Sistema Inmunológico

En este capítulo se estudia el modelo de interacción entre el tumor y el sistema inmunológico, dado por el sistema

$$\frac{dC(t)}{dt} = r_1 C(t) \left(1 - \frac{C(t)}{K_1}\right) - \alpha_1 C(t) H(t), \quad (2.1)$$

$$\frac{dH(t)}{dt} = \beta H(t) R(t) - d_1 H(t) - \alpha_2 C(t) H(t), \quad (2.2)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = r_2 R(t) \left(1 - \frac{R(t)}{K_2}\right) - \beta H(t) R(t), \quad (2.3)$$

donde:

- $t$  representa el tiempo, medido en días.
- $C(t) = C > 0$  representa la cantidad de células tumorales en el tiempo  $t$ .
- $H(t) = H > 0$  denota la cantidad de linfocitos en caza (activos) en el tiempo  $t$ .
- $R(t) = R > 0$  es la cantidad de linfocitos en reposo en el tiempo  $t$ .
- $r_1, r_2 > 0$  son las tasas de crecimiento del tumor y de los linfocitos en reposo.
- $K_1, K_2 > 0$  son las capacidades máximas de carga de las células tumorales y de los linfocitos en reposo.
- $\alpha_1, \alpha_2$  representan las tasas de eliminación de células tumorales y linfocitos en caza.
- $\beta$  es la tasa de conversión de linfocitos en reposo a linfocitos en caza.
- $d_1$  es la tasa de muerte natural de los linfocitos en caza.

Dicho modelo describe la dinámica conjunta de las células tumorales, los linfocitos activos y los linfocitos en reposo. Antes de abordar su análisis matemático,

## Capítulo 2. Modelo de Interacción Tumor-Sistema Inmunológico

se presenta una interpretación biológica detallada de cada una de las ecuaciones que lo conforman, con el objetivo de comprender el papel de cada término en la dinámica global del sistema. La ecuación (2.1) describe cómo evolucionan con el tiempo las células tumorales  $C(t)$ :

- $r_1 C(t) \left(1 - \frac{C(t)}{K_1}\right)$  representa el crecimiento logístico del tumor.
- $-\alpha_1 C(t)H(t)$  representa la pérdida de células tumorales debida a la acción de los linfocitos activos.

La ecuación (2.2) describe cómo evolucionan con el tiempo los linfocitos activos  $H(t)$ :

- $\beta H(t)R(t)$  representa la activación de linfocitos en caza a partir de linfocitos en reposo.
- $-d_1 H(t)$  modela la muerte natural de los linfocitos activos a lo largo del tiempo.
- $-\alpha_2 C(t)H(t)$  representa la pérdida de linfocitos activos debido a su interacción con células tumorales.

La ecuación (2.3) describe la evolución de los linfocitos en reposo  $R(t)$ :

- $r_2 R(t) \left(1 - \frac{R(t)}{K_2}\right)$  representa el crecimiento logístico de linfocitos en reposo.
- $-\beta H(t)R(t)$  modela la disminución de linfocitos en reposo como consecuencia de su conversión en linfocitos activos.

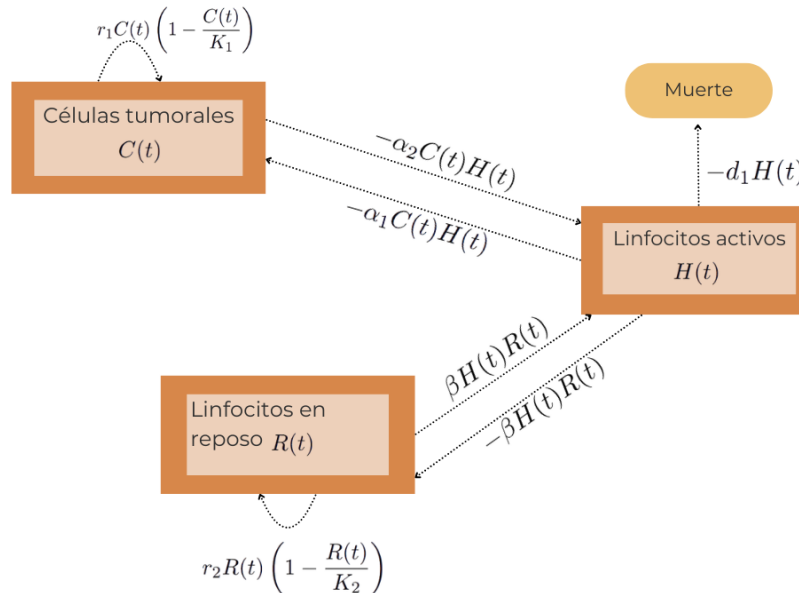


Figura 2.1: Representación esquemática del modelo de interacción entre células tumorales y linfocitos.

## 2.1. Cálculo de la matriz jacobiana

Una representación esquemática de las interacciones modeladas en el sistema (2.1)-(2.3) se muestra en la Figura 2.1. En ella se ilustran los flujos de crecimiento, conversión y destrucción celular.

Una vez analizado el significado biológico de las ecuaciones del modelo, en las siguientes secciones se abordará su estudio matemático con el objetivo de caracterizar la estabilidad del sistema.

### 2.1. Cálculo de la matriz jacobiana

Puesto que posteriormente analizaremos la estabilidad del sistema y dicho análisis requiere calcular la matriz jacobiana correspondiente, procederemos a determinarla. Esta matriz está formada por las derivadas parciales de las ecuaciones con respecto a cada una de las variables de estado, permitiéndonos estudiar el comportamiento del sistema en torno a sus puntos de equilibrio. A continuación, obtenemos la matriz jacobiana correspondiente al sistema de ecuaciones (2.1)-(2.3).

$$\frac{dC}{dt} = f_1(C, H, R), \quad (2.4)$$

$$\frac{dH}{dt} = f_2(C, H, R), \quad (2.5)$$

$$\frac{dR}{dt} = f_3(C, H, R). \quad (2.6)$$

La matriz jacobiana asociada es

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial C} & \frac{\partial f_1}{\partial H} & \frac{\partial f_1}{\partial R} \\ \frac{\partial f_2}{\partial C} & \frac{\partial f_2}{\partial H} & \frac{\partial f_2}{\partial R} \\ \frac{\partial f_3}{\partial C} & \frac{\partial f_3}{\partial H} & \frac{\partial f_3}{\partial R} \end{pmatrix}. \quad (2.7)$$

Calculando cada una de las derivadas parciales nos queda que la matriz jacobiana del sistema (2.1)-(2.3) es

$$J = \begin{pmatrix} r_1 - 2r_1 \frac{C}{K_1} - \alpha_1 H & -\alpha_1 C & 0 \\ -\alpha_2 H & \beta R - d_1 - \alpha_2 C & \beta H \\ 0 & -\beta R & r_2 - 2r_2 \frac{R}{K_2} - \beta H \end{pmatrix}. \quad (2.8)$$

### 2.2. Puntos de equilibrio y análisis de estabilidad local

Una vez definido el modelo matemático que describe la interacción entre las células tumorales y los linfocitos, es fundamental obtener sus equilibrios y analizar

## Capítulo 2. Modelo de Interacción Tumor–Sistema Inmunológico

su estabilidad local. Con este objetivo, identificaremos los equilibrios biológicamente factibles del sistema y estudiaremos la dinámica de las soluciones de dicho sistema en torno a cada uno de ellos.

Este análisis se va a realizar mediante el cálculo de la matriz jacobiana asociada a cada equilibrio, evaluando la misma en cada uno de sus autovalores.

Podemos clasificar los puntos de equilibrio en dos categorías distintas:

- (i) **Puntos de equilibrio inestables:** Estos incluyen  $E_0$ ,  $E_1$ ,  $E_2$  y  $E_3$ , donde el análisis de estabilidad es inmediato y se basa en la presencia de autovalores positivos en la matriz jacobiana.
- (ii) **Puntos de equilibrio que requieren un análisis más detallado:**  $E_4$  y  $E^*$ . En estos casos, la estabilidad depende de ciertas condiciones en los parámetros del modelo, lo que hace necesario un estudio más profundo.

A continuación, presentamos el análisis de cada uno de los equilibrios del sistema.

### 2.2.1. Punto de equilibrio $E_0 = (0, 0, 0)$ : existencia y estabilidad

**Proposición 2.2.1.** *El punto  $E_0 = (0, 0, 0)$  es un punto de equilibrio inestable en el origen.*

*Demostración.* Para comprobar que  $E_0 = (0, 0, 0)$  es un punto de equilibrio del sistema (2.1)-(2.3), evaluamos las derivadas en dicho punto. Sustituimos  $C = 0$ ,  $H = 0$  y  $R = 0$  en cada una de las ecuaciones del sistema:

- Primera ecuación:

$$\left. \frac{dC}{dt} \right|_{(C,H,R)=E_0} = r_1 \cdot 0 \cdot \left(1 - \frac{0}{K_1}\right) - \alpha_1 \cdot 0 \cdot 0 = 0.$$

- Segunda ecuación:

$$\left. \frac{dH}{dt} \right|_{(C,H,R)=E_0} = \beta \cdot 0 \cdot 0 - d_1 \cdot 0 - \alpha_2 \cdot 0 \cdot 0 = 0.$$

- Tercera ecuación:

$$\left. \frac{dR}{dt} \right|_{(C,H,R)=E_0} = r_2 \cdot 0 \cdot \left(1 - \frac{0}{K_2}\right) - \beta \cdot 0 \cdot 0 = 0.$$

Dado que las tres derivadas son cero, podemos concluir que  $E_0 = (0, 0, 0)$  es, efectivamente, un punto de equilibrio del sistema.

La matriz jacobiana evaluada en el punto  $E_0 = (0, 0, 0)$  es

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} r_1 & 0 & 0 \\ 0 & -d_1 & 0 \\ 0 & 0 & r_2 \end{pmatrix}. \quad (2.9)$$

## 2.2. Puntos de equilibrio y análisis de estabilidad local

Los autovalores se obtienen resolviendo la ecuación característica:

$$\det(J(E_0) - \lambda I) = 0, \quad (2.10)$$

donde  $I$  denota la matriz identidad.

En este caso tenemos que:

$$J(E_0) - \lambda I = \begin{pmatrix} r_1 - \lambda & 0 & 0 \\ 0 & -d_1 - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & r_2 - \lambda \end{pmatrix}. \quad (2.11)$$

Calculamos el determinante:

$$\det \begin{pmatrix} r_1 - \lambda & 0 & 0 \\ 0 & -d_1 - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & r_2 - \lambda \end{pmatrix} = (r_1 - \lambda)(-d_1 - \lambda)(r_2 - \lambda). \quad (2.12)$$

Resolviendo la ecuación característica, los autovalores son:

$$\lambda_1 = r_1, \quad \lambda_2 = -d_1, \quad \lambda_3 = r_2. \quad (2.13)$$

Dado que  $\lambda_1 > 0$  y  $\lambda_3 > 0$ , el punto de equilibrio  $E_0 = (0, 0, 0)$  es inestable.  $\square$

**Observación 2.2.1.** *Nótese que el punto de equilibrio  $E_0$  representa un estado en el que no hay tumor y tampoco hay linfocitos, ni en caza ni en reposo.*

### 2.2.2. Punto de equilibrio $E_1 = (K_1, 0, 0)$ : existencia y estabilidad

**Proposición 2.2.2.** *El punto  $E_1 = (K_1, 0, 0)$  es un punto de equilibrio inestable.*

*Demostración.* Comprobamos que el punto  $E_1 = (K_1, 0, 0)$  es un punto de equilibrio del sistema (2.1)-(2.3). Para ello, evaluamos las derivadas en dicho punto:

■ Primera ecuación:

$$\left. \frac{dC}{dt} \right|_{(C,H,R)=E_1} = r_1 K_1 \left( 1 - \frac{K_1}{K_1} \right) - \alpha_1 K_1 \cdot 0 = r_1 K_1 (1 - 1) = 0.$$

■ Segunda ecuación:

$$\left. \frac{dH}{dt} \right|_{(C,H,R)=E_1} = \beta \cdot 0 \cdot 0 - d_1 \cdot 0 - \alpha_2 K_1 \cdot 0 = 0.$$

■ Terera ecuación:

$$\left. \frac{dR}{dt} \right|_{(C,H,R)=E_1} = r_2 \cdot 0 \left( 1 - \frac{0}{K_2} \right) - \beta \cdot 0 \cdot 0 = 0.$$

## Capítulo 2. Modelo de Interacción Tumor-Sistema Inmunológico

Puesto que las tres derivadas se anulan, concluimos que  $E_1 = (K_1, 0, 0)$  es un punto de equilibrio del sistema.

La matriz jacobiana evaluada en el punto  $E_1 = (K_1, 0, 0)$  es

$$J(E_1) = \begin{pmatrix} -r_1 & -\alpha_1 K_1 & 0 \\ 0 & -d_1 - \alpha_2 K_1 & 0 \\ 0 & 0 & r_2 \end{pmatrix}. \quad (2.14)$$

Los autovalores se obtienen resolviendo la ecuación característica:

$$\det(J(E_1) - \lambda I) = 0, \quad (2.15)$$

donde  $I$  denota la matriz identidad.

De esta forma, llegamos a:

$$J(E_1) - \lambda I = \begin{pmatrix} -r_1 - \lambda & -\alpha_1 K_1 & 0 \\ 0 & -d_1 - \alpha_2 K_1 - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & r_2 - \lambda \end{pmatrix}. \quad (2.16)$$

Hallando el determinante de dicha matriz, obtenemos la ecuación característica:

$$(-r_1 - \lambda)(-d_1 - \alpha_2 K_1 - \lambda)(r_2 - \lambda) = 0. \quad (2.17)$$

Resolviendo la ecuación característica, los autovalores son:

$$\lambda_1 = -r_1, \quad \lambda_2 = -(d_1 + \alpha_2 K_1), \quad \lambda_3 = r_2. \quad (2.18)$$

Dado que  $\lambda_3 > 0$ , al menos uno de los autovalores tiene parte real positiva, lo que indica que el punto de equilibrio  $E_1 = (K_1, 0, 0)$  es inestable.  $\square$

**Observación 2.2.2.** *Nótese que el punto de equilibrio  $E_1$  representa un estado en el que el tumor ha alcanzado su máximo nivel, sin presencia de linfocitos, ni en caza ni en reposo. Biológicamente, podría representar un estado terminal, donde el cuerpo ya no puede defenderse. El sistema inmunitario ha sido destruido o nunca existió, y el tumor ha crecido hasta su límite natural, sin ningún tipo de freno.*

### 2.2.3. Punto de equilibrio $E_2 = (0, 0, K_2)$ : existencia y estabilidad

**Proposición 2.2.3.** *El punto  $E_2 = (0, 0, K_2)$  es un punto de equilibrio inestable.*

*Demostración.* Comprobamos que el punto  $E_2 = (0, 0, K_2)$  es un punto de equilibrio del sistema (2.1)-(2.3). Para ello, evaluamos las derivadas en dicho punto:

- Primera ecuación:

$$\left. \frac{dC}{dt} \right|_{(C,H,R)=E_2} = r_1 \cdot 0 \left( 1 - \frac{0}{K_1} \right) - \alpha_1 \cdot 0 \cdot 0 = 0.$$

## 2.2. Puntos de equilibrio y análisis de estabilidad local

---

- Segunda ecuación:

$$\left. \frac{dH}{dt} \right|_{(C,H,R)=E_2} = \beta \cdot 0 \cdot K_2 - d_1 \cdot 0 - \alpha_2 \cdot 0 \cdot 0 = 0.$$

- Tercera ecuación:

$$\left. \frac{dR}{dt} \right|_{(C,H,R)=E_2} = r_2 K_2 \left( 1 - \frac{K_2}{K_2} \right) - \beta \cdot 0 \cdot K_2 = r_2 K_2 (1 - 1) = 0.$$

Puesto que todas las derivadas se anulan, concluimos que  $E_2 = (0, 0, K_2)$  es un punto de equilibrio del sistema.

La matriz jacobiana evaluada en el punto  $E_2 = (0, 0, K_2)$  es

$$J(E_2) = \begin{pmatrix} r_1 & 0 & 0 \\ 0 & \beta K_2 - d_1 & 0 \\ 0 & -\beta K_2 & -r_2 \end{pmatrix}. \quad (2.19)$$

Los autovalores se obtienen resolviendo la ecuación característica:

$$\det(J(E_2) - \lambda I) = 0, \quad (2.20)$$

donde  $I$  denota la matriz identidad.

De esta forma, llegamos a:

$$J(E_2) - \lambda I = \begin{pmatrix} r_1 - \lambda & 0 & 0 \\ 0 & \beta K_2 - d_1 - \lambda & 0 \\ 0 & -\beta K_2 & -r_2 - \lambda \end{pmatrix}. \quad (2.21)$$

Hallando el determinante de dicha matriz, obtenemos la ecuación característica:

$$(r_1 - \lambda)(\beta K_2 - d_1 - \lambda)(-r_2 - \lambda) = 0. \quad (2.22)$$

Resolviendo la ecuación característica, los autovalores son:

$$\lambda_1 = r_1, \quad \lambda_2 = \beta K_2 - d_1, \quad \lambda_3 = -r_2. \quad (2.23)$$

Dado que  $\lambda_1 > 0$ , al menos uno de los autovalores tiene parte real positiva, lo que indica que el punto de equilibrio  $E_2 = (0, 0, K_2)$  es inestable.  $\square$

**Observación 2.2.3.** *Nótese que el punto de equilibrio  $E_2$  representa un estado en el que no hay tumor, tampoco linfocitos en caza y los linfocitos en reposo han alcanzado su máximo nivel. Biológicamente, podría representar un estado sano y en equilibrio. El sistema inmunitario está preparado, con linfocitos listos para actuar si se detecta un tumor, pero no se ha activado aún, ya que no existe ninguna amenaza.*

**2.2.4. Punto de equilibrio  $E_3 = (K_1, 0, K_2)$ : existencia y estabilidad**

**Proposición 2.2.4.** *El punto  $E_3 = (K_1, 0, K_2)$  es un punto de equilibrio inestable.*

*Demostración.* Comprobamos que el punto  $E_3 = (K_1, 0, K_2)$  es un punto de equilibrio del sistema (2.1)-(2.3). Para ello, evaluamos las derivadas en dicho punto:

- Primera ecuación:

$$\left. \frac{dC}{dt} \right|_{(C,H,R)=E_3} = r_1 K_1 \left( 1 - \frac{K_1}{K_1} \right) - \alpha_1 K_1 \cdot 0 = r_1 K_1 (1 - 1) = 0.$$

- Segunda ecuación:

$$\left. \frac{dH}{dt} \right|_{(C,H,R)=E_3} = \beta \cdot 0 \cdot K_2 - d_1 \cdot 0 - \alpha_2 K_1 \cdot 0 = 0.$$

- Tercera ecuación:

$$\left. \frac{dR}{dt} \right|_{(C,H,R)=E_3} = r_2 K_2 \left( 1 - \frac{K_2}{K_2} \right) - \beta \cdot 0 \cdot K_2 = r_2 K_2 (1 - 1) = 0.$$

Puesto que todas las derivadas se anulan, concluimos que  $E_3 = (K_1, 0, K_2)$  es un punto de equilibrio del sistema.

La matriz jacobiana evaluada en el punto  $E_3 = (K_1, 0, K_2)$  es

$$J(E_3) = \begin{pmatrix} -r_1 & -\alpha_1 K_1 & 0 \\ 0 & \beta K_2 - d_1 - \alpha_2 K_1 & 0 \\ 0 & -\beta K_2 & -r_2 \end{pmatrix}. \quad (2.24)$$

Los autovalores se obtienen resolviendo la ecuación característica:

$$\det(J(E_3) - \lambda I) = 0, \quad (2.25)$$

donde  $I$  denota la matriz identidad.

De esta forma, llegamos a:

$$J(E_3) - \lambda I = \begin{pmatrix} -r_1 - \lambda & -\alpha_1 K_1 & 0 \\ 0 & \beta K_2 - d_1 - \alpha_2 K_1 - \lambda & 0 \\ 0 & -\beta K_2 & -r_2 - \lambda \end{pmatrix}. \quad (2.26)$$

Hallando el determinante de dicha matriz, obtenemos la ecuación característica:

$$(-r_1 - \lambda)(\beta K_2 - d_1 - \alpha_2 K_1 - \lambda)(-r_2 - \lambda) = 0. \quad (2.27)$$

Resolviendo la ecuación característica, los autovalores son:

$$\lambda_1 = -r_1, \quad \lambda_2 = \beta K_2 - d_1 - \alpha_2 K_1, \quad \lambda_3 = -r_2. \quad (2.28)$$

Considerando la condición de existencia (2.34), es claro que  $\beta K_2 - d_1 - \alpha_2 K_1 > 0$ , lo que a su vez implica que  $\lambda_2 > 0$ . Como al menos uno de los autovalores tiene parte real positiva, se concluye que el punto de equilibrio  $E_3$  es inestable.  $\square$

## 2.2. Puntos de equilibrio y análisis de estabilidad local

**Observación 2.2.4.** *Nótese que el punto de equilibrio  $E_3$  representa un estado en el que el tumor y los linfocitos en reposo alcanzan su nivel máximo, mientras que no se observa la presencia de linfocitos en caza. Biológicamente, podría representar un estado en el que el sistema inmunitario no ha sido capaz de activarse, a pesar de que los linfocitos en reposo están en su máxima cantidad. El tumor ha crecido sin ser atacado.*

El sistema admite dos puntos de equilibrio adicionales,  $E_4$  y  $E^*$ , cuyas características difieren de las de los puntos previamente analizados.

El punto  $E_4$  está dado por

$$E_4 = \left( 0, \frac{r_2(\beta K_2 - d_1)}{\beta^2 K_2}, \frac{d_1}{\beta} \right). \quad (2.29)$$

Este punto tiene sentido biológico si se cumple la condición

$$\beta > \frac{d_1}{K_2}. \quad (2.30)$$

Por otro lado, el punto de equilibrio interior  $E^*$  se define como

$$E^* = (C^*, H^*, R^*),$$

donde:

$$C^* = \frac{K_1[r_1 K_2 \beta^2 - \alpha_1 r_2 (\beta K_2 - d_1)]}{\beta^2 K_2 r_1 - \alpha_1 \alpha_2 K_1 r_2}, \quad (2.31)$$

$$H^* = \frac{r_1}{\alpha_1} \left( 1 - \frac{C^*}{K_1} \right), \quad (2.32)$$

$$R^* = \frac{\alpha_2 C^* + d_1}{\beta}. \quad (2.33)$$

Este punto de equilibrio tiene sentido biológico si se cumplen las siguientes condiciones de existencia:

$$x_1 < \beta, \quad \alpha_1 < x_2, \quad (2.34)$$

donde:

$$x_1 = \frac{\alpha_2 K_1}{K_2} + \frac{d_1}{K_2}, \quad x_2 = \frac{\beta^2 K_2 r_1}{r_2 (\beta K_2 - d_1)}.$$

### 2.2.5. Punto de equilibrio $E_4$ : existencia y estabilidad

**Proposición 2.2.5.** *El punto  $E_4$ , dado por (2.29), es un punto de equilibrio.*

*Demostración.* Comprobamos que el punto

$$E_4 = \left( 0, \frac{r_2(\beta K_2 - d_1)}{\beta^2 K_2}, \frac{d_1}{\beta} \right)$$

es un punto de equilibrio del sistema (2.1)-(2.3). Denotamos este punto como  $(\tilde{C}, \tilde{H}, \tilde{R})$ . Evaluamos las derivadas en dicho punto:

## Capítulo 2. Modelo de Interacción Tumor-Sistema Inmunológico

- Primera ecuación:

$$\left. \frac{dC}{dt} \right|_{(C,H,R)=E_4} = r_1 \cdot 0 \cdot \left(1 - \frac{0}{K_1}\right) - \alpha_1 \cdot 0 \cdot \tilde{H} = 0.$$

- Segunda ecuación:

$$\left. \frac{dH}{dT} \right|_{(C,H,R)=E_4} = \beta \tilde{H} \tilde{R} - d_1 \tilde{H} - \alpha_2 \cdot 0 \cdot \tilde{H} = \tilde{H}(\beta \tilde{R} - d_1).$$

Sustituimos el valor de  $\tilde{R}$ :

$$\tilde{H} \left( \beta \cdot \frac{d_1}{\beta} - d_1 \right) = \tilde{H}(d_1 - d_1) = 0.$$

- Tercera ecuación:

$$\left. \frac{dR}{dt} \right|_{(C,H,R)=E_4} = r_2 \tilde{R} \left(1 - \frac{\tilde{R}}{K_2}\right) - \beta \tilde{H} \tilde{R}.$$

Sustituimos  $\tilde{R} = \frac{d_1}{\beta}$  y  $\tilde{H} = \frac{r_2(\beta K_2 - d_1)}{\beta^2 K_2}$ :

$$\begin{aligned} \left. \frac{dR}{dt} \right|_{(C,H,R)=E_4} &= r_2 \cdot \frac{d_1}{\beta} \left(1 - \frac{d_1/\beta}{K_2}\right) - \beta \cdot \frac{r_2(\beta K_2 - d_1)}{\beta^2 K_2} \cdot \frac{d_1}{\beta} \\ &= \frac{r_2 d_1}{\beta} \left(1 - \frac{d_1}{\beta K_2}\right) - \frac{r_2 d_1 (\beta K_2 - d_1)}{\beta^2 K_2} \\ &= \frac{r_2 d_1}{\beta} \left(\frac{\beta K_2 - d_1}{\beta K_2}\right) - \frac{r_2 d_1 (\beta K_2 - d_1)}{\beta^2 K_2} \\ &= 0. \end{aligned}$$

Como las tres derivadas son cero, concluimos que el punto  $E_4$  es un punto de equilibrio del sistema.  $\square$

**Proposición 2.2.6.** *El punto  $E_4 = \left(0, \frac{r_2(\beta K_2 - d_1)}{\beta^2 K_2}, \frac{d_1}{\beta}\right)$  es un punto de equilibrio inestable si se verifica al menos una de estas condiciones:*

$$\alpha_1 > \frac{r_1 K_2 \beta^2}{r_2 (\beta K_2 - d_1)}, \quad (2.35)$$

$$\sqrt{4\beta K_2 (r_2 d_1 - \beta K_2^2) + d_1^2 r_2^2} > d_1 r_2. \quad (2.36)$$

## 2.2. Puntos de equilibrio y análisis de estabilidad local

*Demostración.* La matriz jacobiana del sistema en el punto  $E_4$ , definido como (2.29), es

$$J(E_4) = \begin{pmatrix} r_1 - \frac{\alpha_1 r_2 (\beta K_2 - d_1)}{\beta^2 K_2} & 0 & 0 \\ \frac{-\alpha_2 r_2 (\beta K_2 - d_1)}{\beta^2 K_2} & 0 & \frac{r_2 (\beta K_2 - d_1)}{\beta K_2} \\ 0 & -d_1 & r_2 - 2r_2 \frac{d_1}{\beta K_2} - \frac{r_2 (\beta K_2 - d_1)}{\beta K_2} \end{pmatrix}. \quad (2.37)$$

Los autovalores se obtienen resolviendo la ecuación característica:

$$\det(J(E_4) - \lambda I) = 0, \quad (2.38)$$

donde  $I$  denota la matriz identidad.

Resolviendo dicha ecuación, se obtiene que los autovalores son:

$$\lambda_{1,2} = \frac{\left(-d_1 r_2 \pm \sqrt{d_1} \sqrt{4\beta K_2 (r_2 d_1 - \beta K_2^2) + d_1 r_2^2}\right)}{2\beta K_2},$$

$$\lambda_3 = \left(\frac{r_2 \alpha_1 (\beta K_2 - d_1) - r_1 K_2 \beta^2}{\beta^2 K_2}\right).$$

A continuación, se analiza el signo de los autovalores obtenidos para determinar la estabilidad del punto  $E_4$ .

### Análisis de $\lambda_3$

Este autovalor será positivo si se cumple

$$r_2 \alpha_1 (\beta K_2 - d_1) > r_1 K_2 \beta^2, \quad (2.39)$$

reagrupando nos queda

$$\alpha_1 > \frac{r_1 K_2 \beta^2}{r_2 (\beta K_2 - d_1)}. \quad (2.40)$$

Bajo esta condición, el autovalor  $\lambda_3$  tendrá parte real positiva, lo que implica que el equilibrio será inestable.

### Análisis de $\lambda_1, \lambda_2$

Para simplificar el análisis, escribimos la expresión como

$$\lambda_{1,2} = \frac{-D \pm \sqrt{4A(B - C) + D^2}}{2A},$$

donde:

$$A = \beta K_2, \quad B = r_2 d_1, \quad C = \beta K_2^2, \quad D = d_1 r_2.$$

El signo de ambos autovalores dependerá del signo del discriminante:

$$\Delta = 4\beta K_2 (r_2 d_1 - \beta K_2^2) + d_1^2 r_2^2.$$

Se consideran dos posibilidades:

## Capítulo 2. Modelo de Interacción Tumor–Sistema Inmunológico

- Si  $\Delta < 0$  : los autovalores son complejos con parte real negativa.

$$\lambda_{1,2} = \frac{-D}{2A} \pm i \cdot \frac{\sqrt{|\Delta|}}{2A}.$$

Esto indica que ambos autovalores tienen parte real negativa, lo que descarta su contribución a una posible inestabilidad del sistema.

- Si  $\Delta > 0$  : los autovalores son reales y de signo opuesto. Si se cumple la condición

$$\sqrt{\Delta} > D, \quad (2.41)$$

entonces

$$\lambda_1 = \frac{-D + \sqrt{\Delta}}{2A} > 0, \quad \lambda_2 = \frac{-D - \sqrt{\Delta}}{2A} < 0.$$

Esto significa que bajo la condición (2.41), uno de los autovalores tiene parte real positiva. En consecuencia, el punto de equilibrio  $E_4$  es inestable.

En resumen, el punto de equilibrio  $E_4$  será inestable si se verifica al menos una de las condiciones (2.40) o (2.41), es decir, si alguno de los autovalores tiene parte real positiva. En caso contrario, el equilibrio será estable.  $\square$

**Observación 2.2.5.** *Nótese que el punto de equilibrio  $E_4$  representa un estado en el que no hay tumor, pero sí existen linfocitos activos y en reposo. Biológicamente, describe un organismo cuyo sistema inmunitario se mantiene vigilante a pesar de la ausencia de células cancerígenas detectables. Esta situación se observa, por ejemplo, en pacientes que han eliminado el cáncer tras un tratamiento oncológico exitoso y en individuos sanos, cuyo sistema inmunitario es capaz de eliminar espontáneamente células cancerígenas antes de que se establezca un tumor detectable. Todo esto es posible siempre que se cumpla una de las condiciones (2.40) o (2.41); de lo contrario, el estado carecería de sentido biológico.*

### 2.2.6. Punto de equilibrio $E^* = (C^*, H^*, R^*)$ : existencia y estabilidad

**Proposición 2.2.7.** *El punto  $E^*$  es un punto de equilibrio con  $C^*$ ,  $H^*$  y  $R^*$  dados como en (2.31), (2.32) y (2.33).*

*Demostración.* Comprobamos que el punto  $E^* = (C^*, H^*, R^*)$  es un punto de equilibrio del sistema (2.1)-(2.3). Evaluamos las derivadas en dicho punto:

- Primera ecuación:

$$\left. \frac{dC}{dt} \right|_{(C,H,R)=E^*} = r_1 C^* \left( 1 - \frac{C^*}{K_1} \right) - \alpha_1 C^* H^*.$$

Sustituimos  $H^* = \frac{r_1}{\alpha_1} \left( 1 - \frac{C^*}{K_1} \right)$ , obteniendo:

$$\left. \frac{dC}{dt} \right|_{(C,H,R)=E^*} = r_1 C^* \left( 1 - \frac{C^*}{K_1} \right) - \alpha_1 C^* \cdot \frac{r_1}{\alpha_1} \left( 1 - \frac{C^*}{K_1} \right) = 0.$$

## 2.2. Puntos de equilibrio y análisis de estabilidad local

- Segunda ecuación:

$$\left. \frac{dH}{dt} \right|_{(C,H,R)=E^*} = \beta H^* R^* - d_1 H^* - \alpha_2 C^* H^* = H^* (\beta R^* - d_1 - \alpha_2 C^*).$$

Sustituimos  $R^* = \frac{\alpha_2 C^* + d_1}{\beta}$ , obteniendo:

$$\left. \frac{dH}{dt} \right|_{(C,H,R)=E^*} = H^* \left( \beta \cdot \frac{\alpha_2 C^* + d_1}{\beta} - d_1 - \alpha_2 C^* \right) = H^* (\alpha_2 C^* + d_1 - d_1 - \alpha_2 C^*) = 0.$$

- Tercera ecuación:

$$\left. \frac{dR}{dt} \right|_{(C,H,R)=E^*} = r_2 R^* \left( 1 - \frac{R^*}{K_2} \right) - \beta H^* R^*.$$

Factorizamos:

$$\left. \frac{dR}{dt} \right|_{(C,H,R)=E^*} = R^* \left[ r_2 \left( 1 - \frac{R^*}{K_2} \right) - \beta H^* \right].$$

Multiplicamos ambos lados del sistema original por  $R^*$  para facilitar la sustitución. Después sustituimos:

$$H^* = \frac{r_1}{\alpha_1} \left( 1 - \frac{C^*}{K_1} \right) \quad \text{y} \quad R^* = \frac{\alpha_2 C^* + d_1}{\beta}.$$

Tras la sustitución, ambos términos se igualan, por tanto:

$$\left. \frac{dR}{dt} \right|_{(C,H,R)=E^*} = 0.$$

Como se anulan todas las derivadas, se concluye que el punto  $E^*$  es un punto de equilibrio del sistema.

□

**Proposición 2.2.8.** *El punto de equilibrio  $E^*$  es asintóticamente estable para el sistema (2.1)-(2.3) si se cumple que*

$$\alpha_1 > \frac{\beta^2 K_1 K_2 \left( \frac{d_1}{K_1} - 2\alpha_2 \right)}{d_1 r_2} = x_6. \quad (2.42)$$

*Demostración.* Para estudiar la estabilidad local de  $E^* = (C^*, H^*, R^*)$ , analizamos la ecuación característica asociada a la matriz jacobiana del sistema evaluada en el punto  $E^*$ :

$$\lambda^3 + a_1 \lambda^2 + a_2 \lambda + a_3 = 0,$$

## Capítulo 2. Modelo de Interacción Tumor–Sistema Inmunológico

---

donde:

$$a_1 = \frac{r_2 R^*}{K_2} + \frac{r_1 C^*}{K_1}, \quad (2.43)$$

$$a_2 = \frac{r_2 C^* r_1 R^*}{K_1 K_2} + \beta^2 H^* R^* - C^* H^* \alpha_1 \alpha_2, \quad (2.44)$$

$$a_3 = C^* H^* R^* \left( \frac{\beta^2 r_1}{K_1} - \frac{\alpha_1 \alpha_2 r_2}{K_2} \right). \quad (2.45)$$

Según el criterio de Routh-Hurwitz (véase, por ejemplo, [16, Theorem 5.1]), para matrices de orden tres, el equilibrio será localmente asintóticamente estable si se cumplen las tres condiciones siguientes:

$$a_1 > 0, \quad a_3 > 0, \quad a_1 a_2 > a_3.$$

A continuación, se comprueba si se verifican estas tres condiciones.

- $a_1 > 0$ : Dado que todos los parámetros que definen el coeficiente son positivos y que  $C^*, R^* > 0$ , se concluye entonces que  $a_1 > 0$ .
- $a_3 > 0$ : En este coeficiente, como  $C^*, H^*, R^* > 0$ , el signo de  $a_3$  dependerá exclusivamente del signo de la expresión:

$$\left( \frac{\beta^2 r_1}{K_1} - \frac{\alpha_1 \alpha_2 r_2}{K_2} \right).$$

Por tanto, para que  $a_3 > 0$ , se debe de cumplir

$$\frac{\beta^2 r_1}{K_1} > \frac{\alpha_1 \alpha_2 r_2}{K_2}. \quad (2.46)$$

Partiendo de la condición de existencia del punto de equilibrio  $E^*$ , dada por (2.34):

$$\alpha_1 < \frac{\beta^2 K_2 r_1}{r_2 (\beta K_2 - d_1)}, \quad (2.47)$$

queremos estudiar si esta condición garantiza que se cumpla la desigualdad (2.46). Para ellos vamos a multiplicar a ambos lados de la condición de existencia por  $\alpha_2$  y dividir entre  $K_2$ . Así obtenemos:

$$\frac{\alpha_1 \alpha_2 r_2}{K_2} < \frac{\beta^2 \alpha_2 r_1}{\beta K_2 - d_1}. \quad (2.48)$$

Ahora bien, para que se verifique (2.46), a partir de la desigualdad (2.48), es suficiente con garantizar que se cumpla

$$\frac{\beta^2 \alpha_2 r_1}{\beta K_2 - d_1} < \frac{\beta^2 r_1}{K_1}.$$

Al cancelar el factor común  $\beta^2 r_1$  en ambos lados, esta desigualdad se reduce a

$$\alpha_2 < \frac{\beta K_2 - d_1}{K_1},$$

## 2.2. Puntos de equilibrio y análisis de estabilidad local

que es precisamente la condición de existencia (2.34).

Todo este análisis permite concluir que la condición de existencia del punto  $E^*$ , es suficiente para garantizar que se cumpla la desigualdad (2.46), lo que implica que el coeficiente  $a_3$  del polinomio característico es positivo.

- $a_1 a_2 > a_3$ : Se calcula explícitamente el producto de  $a_1, a_2$ , al que se le resta  $a_3$ . Sustituyendo y desarrollando:

$$\begin{aligned}
 a_1 a_2 - a_3 &= \left( \frac{r_2}{K_2} R^* + \frac{r_1}{K_1} C^* \right) \\
 &\times \left( \frac{r_1 r_2}{K_1 K_2} C^* R^* + \beta^2 H^* R^* - \alpha_1 \alpha_2 C^* H^* \right) \\
 &- \left( \frac{r_1}{K_1} \beta^2 C^* H^* R^* - \frac{\alpha_1 \alpha_2 r_2}{K_2} C^* H^* R^* \right) \\
 &= \frac{r_1 r_2^2}{K_1 K_2^2} C^* R^{*2} + \frac{\beta^2 r_2}{K_2} H^* R^{*2} + \frac{r_1^2 r_2}{K_1^2 K_2} C^{*2} R^* - \frac{\alpha_1 \alpha_2 r_1}{K_1} C^{*2} H^* \\
 &= a_{11} C^{*3} + a_{12} C^{*2} + a_{13} C^* + a_{14}, \tag{2.49}
 \end{aligned}$$

donde:

$$\begin{aligned}
 a_{11} &= \frac{r_1 r_2 \alpha_2}{\beta K_1 K_2} \left( \frac{r_1}{K_1} + \frac{r_2 \alpha_2}{\beta K_2} - \frac{\alpha_2 \beta}{\alpha_1} + \frac{r_1 K_2 \beta}{r_2 K_1} \right), \\
 a_{12} &= \frac{r_1 r_2 \alpha_2 d_1}{K_1 K_2 \beta^2} \left( \frac{2r_2}{K_2} - 2 \frac{\beta^2}{\alpha_1} + \frac{\alpha_2 K_1 \beta^2}{d_1 \alpha_1} - \frac{r_1 K_2 \beta^2}{r_2 d_1} + \frac{r_1 \beta}{K_1 \alpha_2} \right), \\
 a_{13} &= \frac{r_1 r_2 d_1}{\alpha_1 K_2} \left( 2\alpha_2 - \frac{d_1}{K_1} + \frac{d_1 r_2 \alpha_1}{\beta^2 K_1 K_2} \right), \\
 a_{14} &= \frac{r_1 r_2 d_1^2}{\alpha_1 K_2} > 0.
 \end{aligned}$$

Como  $C^* > 0$  y  $a_{14} > 0$ , la expresión (2.49) será positiva si, y solo si, los coeficientes  $a_{11}$ ,  $a_{12}$  y  $a_{13}$  también son positivos. De esta formulación se deduce la siguiente condición suficiente para garantizar la estabilidad del equilibrio  $E^*$ :

$$\alpha_1 > \max(x_3, x_4, x_6),$$

donde:

$$\begin{aligned}
 x_3 &= \frac{\alpha_2 \beta}{\frac{r_1}{K_1} + \frac{r_2 \alpha_2}{\beta K_2} + \frac{r_1 K_2 \beta}{K_1 r_2}}, \\
 x_4 &= \frac{\beta^2 \left( 2 - \frac{\alpha_2 K_1}{d_1} \right)}{\frac{2r_2}{K_2} - \frac{r_1 K_2 \beta^2}{r_2 d_1} + \frac{r_1 \beta}{K_1 \alpha_2}}, \\
 x_6 &= \frac{\beta^2 K_1 K_2 \left( \frac{d_1}{K_1} - 2\alpha_2 \right)}{d_1 r_2}.
 \end{aligned}$$

## Capítulo 2. Modelo de Interacción Tumor–Sistema Inmunológico

---

El valor dominante en esta desigualdad es  $x_6$ . Por lo tanto, para que  $E^*$  sea estable, es necesario que se cumpla

$$\alpha_1 > x_6. \tag{2.50}$$

□

**Observación 2.2.6.** *Nótese que el punto de equilibrio  $E^*$  representa un estado de coexistencia, donde todas las poblaciones están presentes. Biológicamente, podría representar un escenario realista en muchos tipos de cáncer: el tumor está presente, pero el sistema inmunológico lo mantiene controlado. Dependiendo de los parámetros, puede ser estable (el tumor no crece más) u oscilante (crece y baja, como en remisiones y recaídas).*

**Observación 2.2.7.** *Nótese que la condición (2.50) proporciona una restricción sobre los parámetros del sistema, asegurando que el equilibrio interior sea estable cuando se cumplen determinadas relaciones entre la tasa de crecimiento tumoral, la intensidad de la respuesta inmune y las interacciones competitivas entre las poblaciones celulares.*

### 2.3. Simulaciones numéricas

En este apartado se presentan diversas simulaciones numéricas del modelo (2.1)-(2.3). El objetivo principal es analizar el comportamiento dinámico del sistema que describe la interacción entre células tumorales y el sistema inmunológico en diferentes escenarios.

Para ello, se han considerado tres configuraciones distintas de parámetros que representan: una situación de inmunidad débil donde el tumor crece sin ningún tipo de control, un caso de equilibrio parcial entre el tumor y la respuesta inmune y, por último, una situación en la que la respuesta inmunológica es suficientemente fuerte como para eliminar por completo el tumor.

Las simulaciones se han realizado mediante el método de Euler explícito. Cada simulación se presenta junto con su correspondiente gráfica de evolución temporal, acompañada de una interpretación biológica.

Cabe destacar que, en los tres escenarios analizados, se han considerado las mismas condiciones iniciales para las tres poblaciones involucradas. Esta elección permite comparar de forma coherente los efectos que producen las distintas configuraciones de parámetros sobre la evolución del sistema. A continuación, se muestran los valores iniciales utilizados.

Parámetro	Significado	Valor
$C_0$	Células tumorales iniciales	$2,7 \times 10^6$ células
$H_0$	Linfocitos en caza iniciales	$2,04 \times 10^5$ células
$R_0$	Linfocitos en reposo iniciales	$7,18 \times 10^6$ células

Tabla 2.1: Condiciones iniciales.

2.3.1. Inmunidad débil

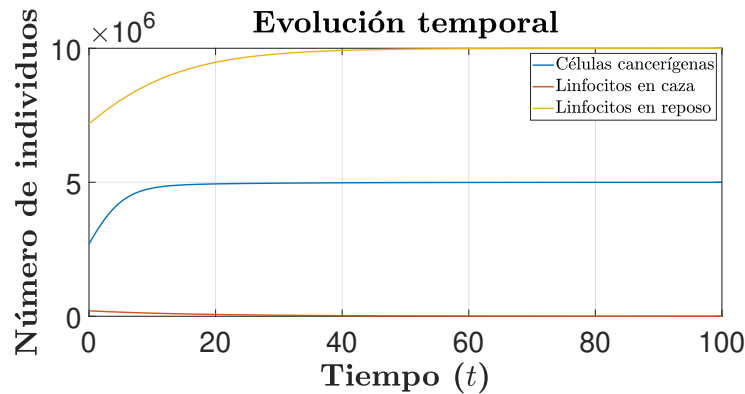


Figura 2.2: Evolución temporal del sistema en un entorno con respuesta inmune débil.

Parámetro	Significado	Valor
$r_1$	Tasa de crecimiento del tumor	$0,35 \text{ día}^{-1}$
$r_2$	Tasa de crecimiento de linfocitos en reposo	$0,1 \text{ día}^{-1}$
$K_1$	Capacidad de carga tumoral	$5 \times 10^6 \text{ células}$
$K_2$	Capacidad de carga de linfocitos en reposo	$1 \times 10^7 \text{ células}$

Tabla 2.2: Parámetros relacionados con el crecimiento celular.

Parámetro	Significado	Valor
$\alpha_1$	Tasa de eliminación de c. tumorales por l. en caza	$5 \times 10^{-8} \text{ células}^{-1} \text{ día}^{-1}$
$\alpha_2$	Muerte de l. en caza por interacción con c. tumorales	$1,5 \times 10^{-9} \text{ células}^{-1} \text{ día}^{-1}$
$\beta$	Tasa de conversión de l. en reposo a l. activos	$2,5 \times 10^{-9} \text{ células}^{-1} \text{ día}^{-1}$
$d_1$	Tasa de muerte natural de linfocitos en caza	$0,07 \text{ día}^{-1}$

Tabla 2.3: Parámetros del sistema inmunológico.

Descripción del comportamiento

La Figura 2.2 muestra un escenario en el que el sistema inmunológico es incapaz de contener el crecimiento tumoral. Se observa que las células cancerígenas crecen rápidamente hasta estabilizarse cerca del valor máximo permitido por la capacidad de carga  $K_1$ , lo que indica un crecimiento descontrolado del tumor. Por su parte, la población de linfocitos en caza decrece ligeramente y se mantiene en niveles muy bajos, reflejando una respuesta inmune débil. Por otro lado, los linfocitos en reposo crecen rápidamente en una primera fase, pero su crecimiento se ralentiza al aproximarse a la capacidad de carga  $K_2$ . Este comportamiento se debe a la baja tasa de conversión, que limita significativamente la transformación de linfocitos en reposo en activos. Como consecuencia, la respuesta inmune no logra intervenir de forma eficaz en la eliminación del tumor.

### Interpretación biológica

Este escenario representa un caso en el que el sistema inmunológico fracasa frente a un tumor muy agresivo. A pesar de que la población de linfocitos en reposo aumenta con el tiempo, la escasa activación de estos en linfocitos en caza, debido a una baja tasa de conversión, junto con una elevada capacidad del tumor para eliminar células inmunes, impide una respuesta efectiva. La gráfica sugiere una situación clínica en la que la intervención inmunológica natural no es suficiente. Por tanto, sería necesario recurrir a tratamientos como la quimioterapia o la inmunoterapia para mejorar la eficacia del sistema inmune mediante la mejora de la tasa de conversión o el refuerzo de la eliminación del tumor.

#### 2.3.2. Equilibrio parcial

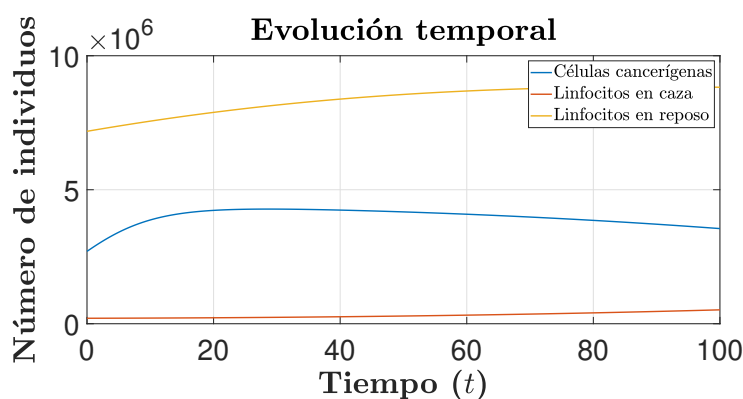


Figura 2.3: Evolución temporal del sistema en un escenario de equilibrio parcial entre el crecimiento tumoral y la respuesta inmunológica.

Parámetro	Significado	Valor
$r_1$	Tasa de crecimiento del tumor	$0,18 \text{ día}^{-1}$
$r_2$	Tasa de crecimiento de linfocitos en reposo	$2,45 \times 10^{-2} \text{ día}^{-1}$
$K_1$	Capacidad de carga tumoral	$5 \times 10^6 \text{ células}$
$K_2$	Capacidad de carga de linfocitos en reposo	$1 \times 10^7 \text{ células}$

Tabla 2.4: Parámetros relacionados con el crecimiento celular.

Parámetro	Significado	Valor
$\alpha_1$	Tasa de eliminación de c. tumorales por l. en caza	$1,101 \times 10^{-7} \text{ células}^{-1} \text{ día}^{-1}$
$\alpha_2$	Muerte de l. en caza por interacción con c. tumorales	$3,422 \times 10^{-10} \text{ células}^{-1} \text{ día}^{-1}$
$\beta$	Tasa de conversión de l. en reposo a l. activos	$6,2 \times 10^{-9} \text{ células}^{-1} \text{ día}^{-1}$
$d_1$	Tasa de muerte natural de linfocitos en caza	$4,12 \times 10^{-2} \text{ día}^{-1}$

Tabla 2.5: Parámetros del sistema inmunológico.

### Descripción del comportamiento

La Figura 2.3 muestra la evolución de las tres poblaciones celulares. En primer lugar, las células tumorales alcanzan un estado de equilibrio en el que la población se mantiene cerca del valor máximo permitido por la capacidad de carga  $K_1$ . Esto sugiere que el tumor, aunque inicialmente crece, se estabiliza en el tiempo. Por otra parte, la población de linfocitos activos aumenta de manera moderada, alcanzando un valor estable, lo que indica una respuesta inmunológica activa, pero no lo suficientemente potente como para erradicar por completo el tumor. Por último, la curva de los linfocitos en reposo se aproxima de forma gradual a  $K_2$ .

### Interpretación biológica

Este resultado representa un escenario intermedio, en el que el sistema inmunológico logra ralentizar el crecimiento del tumor, pero no consigue eliminarlo por completo. A diferencia del caso anterior, las células cancerígenas no crecen de manera descontrolada, sino que alcanzan un valor relativamente alto y se estabilizan, lo que sugiere que la respuesta inmune ejerce cierto control sobre el proceso tumoral. Sin embargo, dicha respuesta resulta ineficiente para erradicar el tumor, y el sistema entra en un equilibrio de estado dinámico.

En este contexto, la población de linfocitos en caza se mantiene constante pero en niveles bajos, lo que indica que hay una activación inmunitaria limitada. A su vez, los linfocitos en reposo continúan creciendo y se aproximan a su capacidad de carga,  $K_2$ , pero la tasa de conversión hacia linfocitos activos no es lo suficientemente elevada como para provocar una respuesta más agresiva contra las células tumorales. La persistencia del tumor sugiere que sería necesario recurrir a un tratamiento complementario, como la quimioterapia o la inmunoterapia, con el fin de potenciar la acción del sistema inmunológico.

#### 2.3.3. Inmunidad eficaz

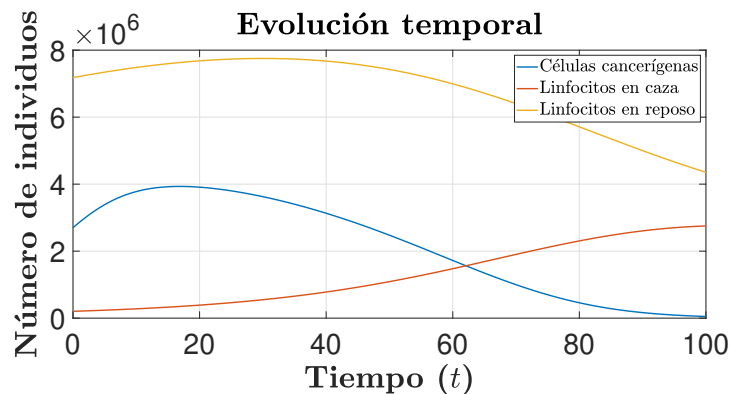


Figura 2.4: Evolución temporal del sistema inmunológico altamente eficaz.

## Capítulo 2. Modelo de Interacción Tumor-Sistema Inmunológico

Parámetro	Significado	Valor
$r_1$	Tasa de crecimiento del tumor	0,18 día <sup>-1</sup>
$r_2$	Tasa de crecimiento de linfocitos en reposo	$2,45 \times 10^{-2}$ día <sup>-1</sup>
$K_1$	Capacidad de carga tumoral	$5 \times 10^6$ células
$K_2$	Capacidad de carga de linfocitos en reposo	$1 \times 10^7$ células

Tabla 2.6: Parámetros relacionados con el crecimiento celular.

Parámetro	Significado	Valor
$\alpha_1$	Tasa de eliminación de c. tumorales por l. en caza	$1,101 \times 10^{-7}$ células <sup>-1</sup> día <sup>-1</sup>
$\alpha_2$	Muerte de l. en caza por interacción con c. tumorales	$3,422 \times 10^{-10}$ células <sup>-1</sup> día <sup>-1</sup>
$\beta$	Tasa de conversión de l. en reposo a l. activos	$1 \times 10^{-8}$ células <sup>-1</sup> día <sup>-1</sup>
$d_1$	Tasa de muerte natural de linfocitos en caza	$4,12 \times 10^{-2}$ día <sup>-1</sup>

Tabla 2.7: Parámetros del sistema inmunológico.

### Descripción del comportamiento

En este escenario se observa una respuesta inmune eficaz. La Figura 2.4 muestra que las células cancerígenas, tras un crecimiento inicial, comienzan a disminuir de forma progresiva, siendo finalmente eliminadas en el transcurso del tiempo simulado. Al mismo tiempo, la población de linfocitos en caza aumenta progresivamente, superando el umbral necesario para controlar y destruir el tumor. Esta dinámica es posible gracias al incremento de la tasa de conversión, que permite transformar rápidamente los linfocitos en reposo en activos. Como resultado de esta activación sostenida, los linfocitos en reposo disminuyen de forma significativa, lo que refleja su movilización hacia la respuesta inmune.

### Interpretación biológica

Este caso representa una situación clínica en la que el sistema inmunológico es capaz de eliminar el tumor sin necesidad de intervención terapéutica externa. El valor elevado de  $\beta$  favorece una conversión eficiente de linfocitos en reposo en linfocitos activos, lo que permite generar una respuesta inmune sostenida y suficientemente potente como para erradicar las células tumorales. Esta simulación sugiere que, si se logra potenciar la activación del sistema inmune, es posible alcanzar un escenario de control completo del tumor, favoreciendo su eliminación de forma natural y mantenida en el tiempo.

#### 2.3.4. Comparativa de escenarios terapéuticos

Los tres casos simulados muestran la evolución del sistema tumor-inmunológico bajo distintas condiciones de activación del sistema inmune, evidenciando comportamientos biológicos contrastantes.

En el primer caso, el sistema inmunológico es claramente ineficaz. Las células tumorales crecen rápidamente hasta estabilizarse en un valor elevado, mientras

que los linfocitos en caza permanecen en niveles muy bajos. Esta dinámica refleja una inmunidad débil, en la que la conversión de linfocitos en reposo es insuficiente para generar una respuesta activa capaz de contener el tumor.

En el segundo caso, se observa una situación intermedia. El sistema inmune logra frenar parcialmente el crecimiento tumoral, que se estabiliza en un valor relativamente alto. La población de linfocitos en caza se mantiene constante, aunque limitada, y los linfocitos en reposo alcanzan su capacidad de carga. Esta situación refleja un equilibrio dinámico entre el sistema inmune y el tumor, sin progresión agresiva, pero también sin erradicación.

Finalmente, el tercer caso representa un escenario de inmunidad eficaz. Aquí, los linfocitos en caza aumentan progresivamente, logrando eliminar de forma sostenida las células tumorales. Este caso demuestra que, bajo una tasa de conversión suficientemente alta, el sistema inmunológico es capaz de controlar y suprimir completamente la carga tumoral.

En conjunto, estos tres escenarios ilustran cómo pequeñas variaciones en los parámetros del sistema inmune pueden determinar el éxito o fracaso en la contención del tumor. Este análisis justifica la exploración de estrategias terapéuticas adicionales, como la quimioterapia, para reforzar la respuesta en los casos donde la inmunidad natural resulta insuficiente.



## Capítulo 3

# Modelo de Interacción Tumor–Sistema Inmunológico con Aplicación de Quimioterapia

En este capítulo se analiza una expansión del modelo anterior, incorporando el efecto de la quimioterapia como herramienta terapéutica en la dinámica entre las células tumorales y el sistema inmunológico. El modelo resultante, definido por el sistema

$$\frac{dC(t)}{dt} = q_1 C(t) \left(1 - \frac{C(t)}{K_1}\right) - \alpha_1 C(t) H(t) - \frac{p_1 C(t)}{a_1 + C(t)} Z(t), \quad (3.1)$$

$$\frac{dH(t)}{dt} = \beta_1 H(t) R(t) - d_1 H(t) - \alpha_2 C(t) H(t) - \frac{p_2 H(t)}{a_2 + H(t)} Z(t), \quad (3.2)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = q_2 R(t) \left(1 - \frac{R(t)}{K_2}\right) - \beta_1 H(t) R(t) - \frac{p_3 R(t)}{a_3 + R(t)} Z(t), \quad (3.3)$$

$$\frac{dZ(t)}{dt} = \Delta - \left( \xi + \frac{g_1 C(t)}{a_1 + C(t)} + \frac{g_2 H(t)}{a_2 + H(t)} + \frac{g_3 R(t)}{a_3 + R(t)} \right) Z(t), \quad (3.4)$$

donde:

- $t$  representa el tiempo, medido en días.
- $C(t) = C > 0$  representa la cantidad de células tumorales en el tiempo  $t$ .
- $H(t) = H > 0$  denota la cantidad de linfocitos en caza (activos) en el tiempo  $t$ .
- $R(t) = R > 0$  es la cantidad de linfocitos en reposo en el tiempo  $t$ .
- $Z(t) = Z > 0$  representa la concentración del agente quimioterapéutico en el tiempo  $t$ .
- $q_1, q_2 > 0$  son las tasas de crecimiento del tumor y de los linfocitos en reposo, respectivamente.

### Capítulo 3. Modelo de Interacción Tumor–Sistema Inmunológico con Aplicación de Quimioterapia

---

- $K_1, K_2 > 0$  son las capacidades máximas de carga de las células tumorales y de los linfocitos en reposo.
- $\alpha_1, \alpha_2$  representan las tasas de eliminación de células tumorales y linfocitos en caza, debidas a su interacción mutua.
- $\beta_1$  es la tasa de conversión de linfocitos en reposo a linfocitos en caza.
- $d_1$  es la tasa de muerte natural de los linfocitos en caza.
- $p_1, p_2, p_3$  representan la intensidad del efecto del agente quimioterapéutico sobre las células tumorales, los linfocitos en caza y los linfocitos en reposo, respectivamente.
- $a_1, a_2, a_3$  son constantes que regulan la saturación del efecto del agente quimioterapéutico sobre las células tumorales, los linfocitos en caza y los linfocitos en reposo, respectivamente.
- $g_1, g_2, g_3$  representan el consumo del agente quimioterapéutico por parte de las células tumorales, los linfocitos en caza y los linfocitos en reposo respectivamente.
- $\Delta$  representa la tasa de administración de la quimioterapia.
- $\xi$  representa la tasa de eliminación del agente quimioterapéutico por parte del organismo.

Dicho modelo describe la evolución temporal de la concentración del agente quimioterapéutico, así como la dinámica de las poblaciones de células tumorales, linfocitos activos y linfocitos en reposo. Antes de abordar el análisis matemático del sistema, se presenta una interpretación biológica detallada de cada una de las ecuaciones, con el objetivo de comprender el papel de los nuevos términos introducidos y su impacto sobre las diferentes variables del sistema.

La ecuación (3.1) describe cómo evolucionan con el tiempo las células tumorales  $C(t)$ :

- $q_1 C(t) \left(1 - \frac{C(t)}{K_1}\right)$  representa el crecimiento logístico del tumor.
- $-\alpha_1 C(t) H(t)$  representa la pérdida de células tumorales debida a la acción de los linfocitos activos.
- $-\frac{p_1 C(t)}{a_1 + C(t)} Z(t)$  representa la muerte de células tumorales inducida por la acción del agente quimioterapéutico.

La ecuación (3.2) describe la evolución de los linfocitos en caza  $H(t)$ :

- $\beta_1 H(t) R(t)$  representa la conversión de linfocitos en reposo en linfocitos en caza, lo que activa la respuesta inmunitaria.
- $-d_1 H(t)$  modela la muerte natural de los linfocitos activos a lo largo del tiempo.

- $-\alpha_2 C(t)H(t)$  representa la pérdida de linfocitos activos debido a su interacción con células tumorales.
- $-\frac{p_2 H(t)}{a_2 + H(t)} Z(t)$  representa la muerte de linfocitos activos inducida por la acción del agente quimioterapéutico.

La ecuación (3.3) describe la evolución de los linfocitos en reposo  $R(t)$ :

- $q_2 R(t) \left(1 - \frac{R(t)}{K_2}\right)$  representa el crecimiento logístico de los linfocitos en reposo.
- $-\beta_1 H(t)R(t)$  modela la disminución de linfocitos en reposo como consecuencia de su conversión en linfocitos activos.
- $-\frac{p_3 R(t)}{a_3 + R(t)} Z(t)$  representa la muerte de linfocitos en reposo inducida por la acción del agente quimioterapéutico.

La ecuación (3.4) modela la evolución de la concentración del fármaco  $Z(t)$  en el organismo:

- $-\left(\xi + \frac{g_1 C(t)}{a_1 + C(t)} + \frac{g_2 H(t)}{a_2 + H(t)} + \frac{g_3 R(t)}{a_3 + R(t)}\right) Z(t)$  representa el consumo del agente quimioterapéutico debido al contacto con las células tumorales, los linfocitos en caza y los linfocitos en reposo respectivamente.

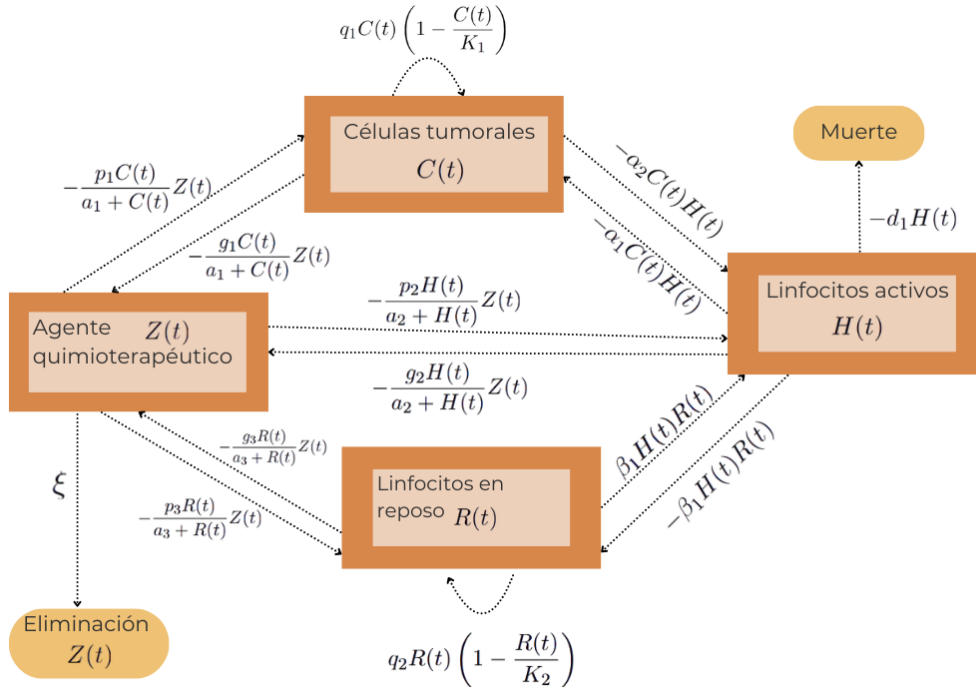


Figura 3.1: Representación esquemática del modelo de interacción entre células tumorales y linfocitos con efecto quimioterapéutico.

### Capítulo 3. Modelo de Interacción Tumor-Sistema Inmunológico con Aplicación de Quimioterapia

---

Una representación esquemática de las interacciones modeladas por el sistema (3.1)-(3.4) se muestra en la Figura 3.1. En ella se ilustran los flujos de crecimiento, conversión y destrucción celular, así como la influencia del agente quimioterapéutico sobre las poblaciones celulares.

Una vez analizado el significado biológico de las ecuaciones del modelo con quimioterapia, en las siguientes secciones se abordará su estudio matemático con el objetivo de caracterizar la estabilidad del sistema y evaluar el efecto del tratamiento sobre la dinámica tumoral e inmunitaria.

#### 3.1. Adimensionalización del modelo

Con el fin de simplificar el análisis del modelo matemático (3.1)-(3.4), y reducir el número de parámetros, vamos a adimensionalizar el sistema original. Este proceso nos va a permitir reescribir las ecuaciones en términos de variables sin unidades, lo que facilita tanto la interpretación como la simulación numérica del modelo.

##### Cambio de variables

Partimos del sistema (3.1)-(3.4) que describe la dinámica de las cuatro poblaciones: células tumorales  $C(t)$ , linfocitos en caza  $H(t)$ , linfocitos en reposo  $R(t)$  y la concentración del agente quimioterapéutico  $Z(t)$ . Todas estas variables son dimensionales.

Para adimensionalizar el sistema, se definen los siguientes cambios de variable:

$$\bar{t} = \frac{t}{\text{día}}, \quad \bar{C} = \frac{C}{K_T}, \quad \bar{H} = \frac{H}{K_T}, \quad \bar{R} = \frac{R}{K_T}, \quad \bar{Z} = \frac{Z}{\Delta_M/\xi}, \quad (3.5)$$

donde:

- $K_T = K_1 + K_2$  representa la capacidad total de carga del sistema (células tumorales y linfocitos en reposo).
- $\Delta_M$  es la dosis máxima tolerada de quimioterapia por día  $\left(\frac{1\text{mg}}{\text{m}^2\text{día}}\right)$ .
- $\xi$  es la tasa de eliminación del fármaco ( $\text{día}^{-1}$ ).

El tiempo se escala con respecto a un día para que las tasas biológicas sean expresadas en unidades relativas al día.

##### Sustitución en las ecuaciones

Al sustituir las nuevas variables (3.5) en el sistema original, es necesario también transformar los parámetros que multiplican a estas variables para mantener la coherencia dimensional.

Esto nos lleva a definir nuevos parámetros adimensionales:

$$\bar{q}_i = q_i \cdot \text{día} \quad (i = 1, 2), \quad \bar{\alpha}_i = \alpha_i \cdot K_T \cdot \text{día} \quad (i = 1, 2), \quad \bar{K}_i = \frac{K_i}{K_T} \quad (i = 1, 2),$$

### 3.2. Cálculo de la matriz jacobiana

$$\bar{p}_i = \frac{p_i \cdot \Delta_M \cdot \text{día}}{K_T \cdot \xi} \quad (i = 1, 2, 3), \quad \bar{a}_i = \frac{a_i}{K_T} \quad (i = 1, 2, 3), \quad \bar{g}_i = g_i \cdot \text{día} \quad (i = 1, 2, 3),$$

$$\bar{d}_1 = d_1 \cdot \text{día}, \quad \bar{\beta}_1 = \beta_1 \cdot K_T \cdot \text{día}, \quad \bar{\Delta} = \frac{\Delta}{\Delta_M}, \quad \bar{\xi} = \xi \cdot \text{día}.$$

#### Sistema adimensionalizado

Una vez hechos los cambios de variables y definidos los nuevos parámetros, se omite la notación con barra para simplificar, y el sistema final adimensionalizado queda como:

$$\frac{dC(t)}{dt} = q_1 C(t) \left(1 - \frac{C(t)}{K_1}\right) - \alpha_1 C(t) H(t) - \frac{p_1 C(t)}{a_1 + C(t)} Z(t), \quad (3.6)$$

$$\frac{dH(t)}{dt} = \beta_1 H(t) R(t) - d_1 H(t) - \alpha_2 C(t) H(t) - \frac{p_2 H(t)}{a_2 + H(t)} Z(t), \quad (3.7)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = q_2 R(t) \left(1 - \frac{R(t)}{K_2}\right) - \beta_1 H(t) R(t) - \frac{p_3 R(t)}{a_3 + R(t)} Z(t), \quad (3.8)$$

$$\frac{dZ(t)}{dt} = (\Delta - Z(t))\xi - \left( \frac{g_1 C(t)}{a_1 + C(t)} + \frac{g_2 H(t)}{a_2 + H(t)} + \frac{g_3 R(t)}{a_3 + R(t)} \right) Z(t), \quad (3.9)$$

donde, a partir de los cambios anteriores, todas las variables y parámetros son ahora adimensionales.

### 3.2. Cálculo de la matriz jacobiana

Puesto que posteriormente analizaremos la estabilidad del sistema y dicho análisis requiere calcular la matriz jacobiana correspondiente, procederemos a determinarla. Esta matriz está formada por las derivadas parciales de las ecuaciones con respecto a cada una de las variables de estado, permitiéndonos estudiar el comportamiento del sistema en torno a sus puntos de equilibrio. A continuación, obtenemos la matriz jacobiana correspondiente al sistema de ecuaciones (3.6)-(3.9).

$$\frac{dC}{dt} = f_1(C, H, R, Z), \quad (3.10)$$

$$\frac{dH}{dt} = f_2(C, H, R, Z), \quad (3.11)$$

$$\frac{dR}{dt} = f_3(C, H, R, Z), \quad (3.12)$$

$$\frac{dZ}{dt} = f_4(C, H, R, Z). \quad (3.13)$$

### Capítulo 3. Modelo de Interacción Tumor–Sistema Inmunológico con Aplicación de Quimioterapia

La matriz jacobiana asociada es

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial C} & \frac{\partial f_1}{\partial H} & \frac{\partial f_1}{\partial R} & \frac{\partial f_1}{\partial Z} \\ \frac{\partial f_2}{\partial C} & \frac{\partial f_2}{\partial H} & \frac{\partial f_2}{\partial R} & \frac{\partial f_2}{\partial Z} \\ \frac{\partial f_3}{\partial C} & \frac{\partial f_3}{\partial H} & \frac{\partial f_3}{\partial R} & \frac{\partial f_3}{\partial Z} \\ \frac{\partial f_4}{\partial C} & \frac{\partial f_4}{\partial H} & \frac{\partial f_4}{\partial R} & \frac{\partial f_4}{\partial Z} \end{pmatrix}. \quad (3.14)$$

Calculando cada una de las derivadas parciales nos queda que la matriz jacobiana del sistema (3.6)-(3.9) es

$$J = \begin{pmatrix} J_{11} & -\alpha_1 C & 0 & -\frac{p_1 C}{a_1 + C} \\ -\alpha_2 H & J_{22} & \beta_1 H & -\frac{p_2 H}{a_2 + H} \\ 0 & -\beta_1 R & J_{33} & -\frac{p_3 R}{a_3 + R} \\ -\frac{a_1 g_1 Z}{(a_1 + C)^2} & -\frac{a_2 g_2 Z}{(a_2 + H)^2} & -\frac{a_3 g_3 Z}{(a_3 + R)^2} & J_{44} \end{pmatrix}, \quad (3.15)$$

donde:

$$J_{11} = q_1 \left( 1 - \frac{2C}{K_1} \right) - \alpha_1 H - \frac{a_1 p_1 Z}{(a_1 + C)^2},$$

$$J_{22} = \beta_1 R - d_1 - \alpha_2 C - \frac{a_2 p_2 Z}{(a_2 + H)^2},$$

$$J_{33} = q_2 \left( 1 - \frac{2R}{K_2} \right) - \beta_1 H - \frac{a_3 p_3 Z}{(a_3 + R)^2},$$

$$J_{44} = -\xi - \frac{g_1 C}{a_1 + C} - \frac{g_2 H}{a_2 + H} - \frac{g_3 R}{a_3 + R}.$$

### 3.3. Puntos de equilibrio y análisis de estabilidad local

Una vez definido el modelo que incorpora el efecto de la quimioterapia en la dinámica tumoral e inmunológica, es fundamental identificar los puntos de equilibrio y analizar su estabilidad local. Este análisis permite determinar bajo qué condiciones el sistema puede alcanzar estados estacionarios y evaluar si dichos estados son estables desde el punto de vista dinámico.

Al igual que en el modelo anterior, utilizaremos la matriz jacobiana para estudiar el comportamiento del sistema en torno a cada punto de equilibrio. Estos serán abordados de manera individual, distinguiendo los casos de análisis directos de aquellos que requieren un estudio más detallado.

A continuación, se desarrolla el análisis de los distintos equilibrios del sistema.

### 3.3. Puntos de equilibrio y análisis de estabilidad local

#### 3.3.1. Punto de equilibrio $E_0 = (0, 0, 0, \Delta)$ : existencia y estabilidad

Se comprueba fácilmente que  $E_0$  es un punto de equilibrio del sistema (3.6)-(3.9). Para ello, evaluamos las derivadas del sistema en dicho punto. Sustituimos  $C = 0$ ,  $H = 0$ ,  $R = 0$  y  $Z = \Delta$  en cada una de las ecuaciones del sistema:

- Primera ecuación:

$$\left. \frac{dC}{dt} \right|_{(C,H,R,Z)=E_0} = q_1 \cdot 0 \cdot \left(1 - \frac{0}{K_1}\right) - \alpha_1 \cdot 0 \cdot 0 - \frac{p_1 \cdot 0}{a_1 + 0} \cdot \Delta = 0.$$

- Segunda ecuación:

$$\left. \frac{dH}{dt} \right|_{(C,H,R,Z)=E_0} = \beta_1 \cdot 0 \cdot 0 - d_1 \cdot 0 - \alpha_2 \cdot 0 \cdot 0 - \frac{p_2 \cdot 0}{a_2 + 0} \cdot \Delta = 0.$$

- Tercera ecuación:

$$\left. \frac{dR}{dt} \right|_{(C,H,R,Z)=E_0} = q_2 \cdot 0 \cdot \left(1 - \frac{0}{K_2}\right) - \beta_1 \cdot 0 \cdot 0 - \frac{p_3 \cdot 0}{a_3 + 0} \cdot \Delta = 0.$$

- Cuarta ecuación:

$$\left. \frac{dZ}{dt} \right|_{(C,H,R,Z)=E_0} = (\Delta - \Delta)\xi - \left( \frac{g_1 \cdot 0}{a_1 + 0} + \frac{g_2 \cdot 0}{a_2 + 0} + \frac{g_3 \cdot 0}{a_3 + 0} \right) \cdot \Delta = 0.$$

Dado que todas las derivadas son cero, se concluye que  $E_0 = (0, 0, 0, \Delta)$  es, efectivamente, un punto de equilibrio del sistema.

Ahora que ya se ha demostrado que el punto  $E_0 = (0, 0, 0, \Delta)$  es un punto de equilibrio, se analiza su estabilidad local a través de la matriz jacobiana del sistema evaluada en dicho punto.

La matriz jacobiana evaluada en el punto  $E_0 = (0, 0, 0)$  es

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} q_1 - \frac{p_1 \Delta}{a_1} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -d_1 - \frac{p_2 \Delta}{a_2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & q_2 - \frac{p_3 \Delta}{a_3} & 0 \\ -\frac{g_1 \Delta}{a_1} & -\frac{g_2 \Delta}{a_2} & -\frac{g_3 \Delta}{a_3} & -\xi \end{pmatrix},$$

donde los cuatro autovalores se corresponden con los elementos de la diagonal:

$$\lambda_1 = q_1 - \frac{p_1 \Delta}{a_1}, \quad \lambda_2 = -d_1 - \frac{p_2 \Delta}{a_2}, \quad \lambda_3 = q_2 - \frac{p_3 \Delta}{a_3}, \quad \lambda_4 = -\xi.$$

Para garantizar estabilidad, es necesario que todos los autovalores tengan parte real negativa. En este caso, se observa que  $\lambda_2$  y  $\lambda_4$  ya cumplen esta condición.

### Capítulo 3. Modelo de Interacción Tumor–Sistema Inmunológico con Aplicación de Quimioterapia

---

Por tanto, la estabilidad del equilibrio queda sujeta a que los otros dos autovalores también presenten componentes reales negativas, lo cual impone las condiciones:

$$\Delta > \frac{a_1 q_1}{p_1}, \quad \Delta > \frac{a_3 q_2}{p_2}.$$

En resumen, el punto de equilibrio  $E_0 = (0, 0, 0, \Delta)$  será localmente asintóticamente estable si, y sólo si, se cumple:

$$\Delta > \text{máx} \left\{ \frac{a_1 q_1}{p_1}, \frac{a_3 q_2}{p_3} \right\}.$$

**Observación 3.3.1.** *Nótese que el punto de equilibrio  $E_0$  representa un estado en el que no hay presencia de tumor ni actividad inmunológica, y solo permanece en el organismo el agente quimioterapéutico con una concentración constante. Biológicamente, este equilibrio podría interpretarse como una fase inicial o como resultado de un tratamiento intensivo, donde la quimioterapia ha eliminado todas las células y aún no se ha activado ninguna respuesta inmunitaria.*

Una vez analizado el punto de equilibrio  $E_0$ , los casos de  $E_1$ ,  $E_2$ , requieren un enfoque distinto, ya que su verificación como puntos de equilibrio implica resolver ecuaciones no lineales. Para ello, se utiliza una interpretación geométrica común basada en el análisis de parábolas, que se detalla a continuación.

Para facilitar la interpretación de las soluciones de la ecuación cuadrática obtenida en (3.19) y (3.36), se presentan a continuación varias representaciones gráficas. Estas figuras ilustran el número de soluciones positivas en función de los signos de los coeficientes  $b$  y  $c$ . Las configuraciones correspondientes a cada caso se muestran en las Figuras 3.2–3.9.

#### Interpretación geométrica común

Puesto que se trata de una parábola con coeficiente  $a = 1$ , su concavidad será siempre hacia arriba. La abscisa del vértice de la parábola se encuentra en:

$$V_x = -\frac{b}{2}. \tag{3.16}$$

Por tanto:

- Si  $b > 0$ , entonces  $V_x < 0$ .
- Si  $b < 0$ , entonces  $V_x > 0$ .

#### 3.3.2. Punto de equilibrio $E_1 = (0, 0, \tilde{R}, \tilde{Z})$ : existencia y estabilidad

Queremos estudiar bajo qué condiciones existe un punto de equilibrio del sistema en el cual el tumor se ha eliminado por completo, es decir,  $\tilde{C} = 0$ , no hay linfocitos en caza,  $\tilde{H} = 0$ , y quedan  $\tilde{R}$  linfocitos en reposo junto con un valor

### 3.3. Puntos de equilibrio y análisis de estabilidad local

$\tilde{Z}$  del agente quimioterapéutico. Sustituyendo estas condiciones en el sistema (3.6)-(3.9), obtenemos el siguiente sistema reducido:

$$q_2 \left( 1 - \frac{\tilde{R}}{K_2} \right) - \frac{p_3 \tilde{Z}}{a_3 + \tilde{R}} = 0, \quad (3.17)$$

$$\Delta \xi - \left( \xi + \frac{g_3 \tilde{R}}{a_3 + \tilde{R}} \right) \tilde{Z} = 0. \quad (3.18)$$

Despejando  $\tilde{Z}$  de la ecuación (3.18) y sustituyéndola en (3.17), se obtiene una ecuación cuadrática de la forma:

$$\tilde{R}^2 + b\tilde{R} + c = 0, \quad (3.19)$$

donde:

$$b = \frac{\xi a_3 - K_2(\xi + g_3)}{\xi + g_3}, \quad (3.20)$$

$$c = \frac{K_2 \xi (p_3 \Delta q_2^{-1} - a_3)}{\xi + g_3}. \quad (3.21)$$

Para entender mejor en qué condiciones la ecuación (3.19) admite soluciones reales positivas (biológicamente significativas), realizaremos una clasificación de casos basada en los signos de los coeficientes  $b$  y  $c$ . Esta clasificación nos permitirá visualizar y justificar cuándo se obtiene una, dos o ninguna solución positiva.

#### Análisis por casos

▪ **Caso A:**  $b > 0$

- $c > 0$ : no existe ninguna solución positiva.
- $c = 0$ : no existe ninguna solución positiva.
- $c < 0$ : existe una única solución positiva. Puesto que consideramos que  $c < 0$  y hemos definido  $c$  en la ecuación (3.21), entonces se debe cumplir la condición:

$$p_3 \Delta < q_2 a_3. \quad (3.22)$$

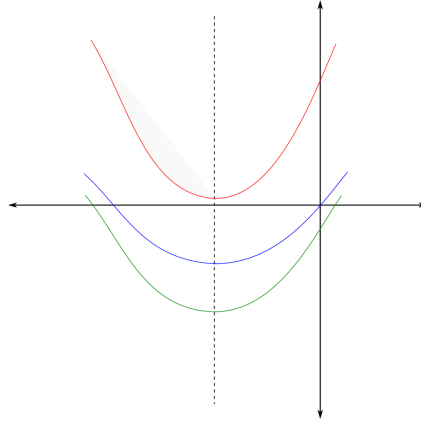


Figura 3.2: Caso  $b > 0$ . Se ilustran tres escenarios según el valor del coeficiente  $c$ :  $c > 0$  (rojo),  $c = 0$  (azul),  $c < 0$  (verde).

▪ **Caso B:**  $b < 0$

- $c > 0$ : en principio, para este caso no habría soluciones positivas; sin embargo, al considerar  $b < 0$ , se tiene que  $V_x$  es positivo, es decir, está a la derecha del eje  $y$ , lo que abre la posibilidad de que existan dos soluciones reales positivas, dependiendo de la posición de la parábola.

Para analizar esto, evaluamos la parábola en su vértice:

$$V_y = V_x^2 - bV_x + c. \quad (3.23)$$

Sustituyendo  $V_x = \frac{b}{2}$ , se obtiene:

$$V_y = \left(\frac{b}{2}\right)^2 - b\left(\frac{b}{2}\right) + c = \frac{b^2}{4} - \frac{b^2}{2} + c. \quad (3.24)$$

Por tanto:

$$V_y = -\frac{b^2}{4} + c. \quad (3.25)$$

Según el valor de  $V_y$ , podemos distinguir los siguientes casos, ilustrados en la Figura 3.3:

- Si  $V_y > 0$ , la parábola no cruza al eje  $x$ : no existe ninguna solución positiva.
- Si  $V_y = 0$ , la parábola toca el eje  $x$  en un único punto positivo: existe una única solución positiva. De acuerdo con las definiciones (3.20) y (3.21), esta situación se verifica si se satisface la siguiente condición:

$$\xi(p_3\Delta q_2^{-1} - a_3) = \frac{(\xi a_3 - K_2(\xi + g_3))^2}{4K_2(\xi + g_3)}. \quad (3.26)$$

- Si  $V_y < 0$ , la parábola cruza el eje  $x$  en dos puntos positivos: existen dos soluciones reales y positivas. De acuerdo con las definiciones

### 3.3. Puntos de equilibrio y análisis de estabilidad local

(3.20) y (3.21), esta situación se verifica si se satisface la siguiente condición:

$$\xi(p_3\Delta q_2^{-1} - a_3) < \frac{(\xi a_3 - K_2(\xi + g_3))^2}{4K_2(\xi + g_3)}. \quad (3.27)$$

Dado que todo lo anterior se cumple si  $c > 0$ , también debe verificarse la siguiente condición:

$$p_3\Delta > a_3q_2. \quad (3.28)$$

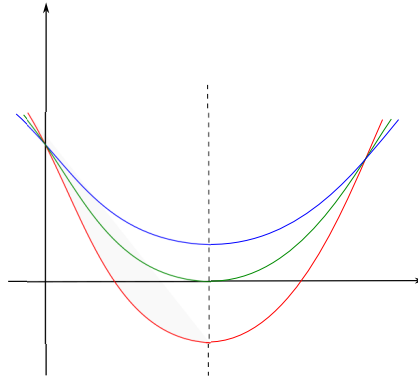


Figura 3.3: Caso  $b < 0$  y  $c > 0$ . Disposición de la parábola según el signo de  $V_y$ :  $V_y > 0$  (azul),  $V_y = 0$  (verde) y  $V_y < 0$  (rojo).

- $c = 0$ : existe una única solución positiva. Puesto que consideramos que  $c = 0$  y hemos definido  $c$  en la ecuación (3.21), entonces se debe cumplir la condición:

$$p_3\Delta = q_2a_3. \quad (3.29)$$

- $c < 0$ : existe una única solución positiva. Puesto que consideramos que  $c < 0$  y hemos definido  $c$  en la ecuación (3.21), entonces se debe cumplir la condición:

$$p_3\Delta < q_2a_3. \quad (3.30)$$

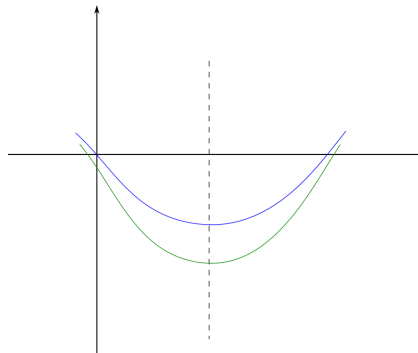


Figura 3.4: Caso  $b < 0$  y  $c \leq 0$ . Comparación de la parábola para los casos:  $c = 0$  (azul) y  $c < 0$  (verde).

### Capítulo 3. Modelo de Interacción Tumor–Sistema Inmunológico con Aplicación de Quimioterapia

■ **Caso C:**  $b = 0$

Si  $b = 0$ , la ecuación se reduce a  $x^2 + c = 0$ , lo que implica que  $V_x = 0$  y, en consecuencia,  $V_y = c$ .

- $c > 0$ : no existe ninguna solución positiva.
- $c = 0$ : existe una única solución positiva, la nula, pero para nuestro estudio esta solución no es relevante.
- $c < 0$ : existe una única solución positiva. Puesto que consideramos que  $c < 0$  y hemos definido  $c$  en la ecuación (3.21), entonces se debe cumplir la condición:

$$p_3\Delta < q_2a_3. \quad (3.31)$$

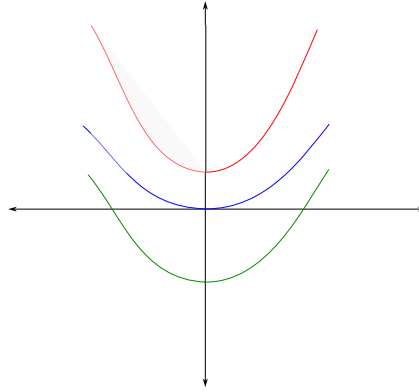


Figura 3.5: Caso  $b = 0$ . Se ilustran tres escenarios según el valor del coeficiente  $c$ :  $c > 0$  (rojo),  $c = 0$  (azul),  $c < 0$  (verde).

Ahora que ya se ha estudiado bajo qué condiciones el punto  $E_1 = (0, 0, \tilde{R}, \tilde{Z})$  es un punto de equilibrio, se analiza su estabilidad local a través de la matriz jacobiana del sistema evaluada en dicho punto.

La matriz jacobiana evaluada en el punto  $E_1 = (0, 0, \tilde{R}, \tilde{Z})$  es

$$J(E_1) = \begin{pmatrix} q_1 - \frac{p_1\tilde{Z}}{a_1} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \beta_1\tilde{R} - d_1 - \frac{p_2\tilde{Z}}{a_2} & 0 & 0 \\ 0 & -\beta_1\tilde{R} & q_2 \left( 1 - \frac{2\tilde{R}}{K_2} \right) - \frac{p_3a_3\tilde{Z}}{(a_3 + \tilde{R})^2} & -\frac{p_3\tilde{R}}{a_3 + \tilde{R}} \\ -\frac{g_1\tilde{Z}}{a_1} & -\frac{g_2\tilde{Z}}{a_2} & -\frac{a_3g_3\tilde{Z}}{(a_3 + \tilde{R})^2} & -\xi - \frac{g_3\tilde{R}}{a_3 + \tilde{R}} \end{pmatrix},$$

donde los dos primeros autovalores aparecen directamente como:

$$\lambda_1 = q_1 - \frac{p_1\tilde{Z}}{a_1}, \quad \lambda_2 = \beta_1\tilde{R} - d_1 - \frac{p_2\tilde{Z}}{a_2}.$$

### 3.3. Puntos de equilibrio y análisis de estabilidad local

Para que el equilibrio sea estable, ambos autovalores deben ser negativos. Por tanto, se requiere que:

$$\tilde{Z} > \frac{q_1 a_1}{p_1}, \quad \tilde{Z} > \frac{a_2(\beta_1 \tilde{R} - d_1)}{p_2}. \quad (3.32)$$

Los otros dos autovalores provienen de una submatriz  $A$  dada por:

$$A = \begin{pmatrix} q_2 \left(1 - \frac{2\tilde{R}}{K_2}\right) - \frac{p_3 a_3 \tilde{Z}}{(a_3 + \tilde{R})^2} & -\frac{p_3 \tilde{R}}{a_3 + \tilde{R}} \\ -\frac{a_3 g_3 \tilde{Z}}{(a_3 + \tilde{R})^2} & -\xi - \frac{g_3 \tilde{R}}{a_3 + \tilde{R}} \end{pmatrix}.$$

Para garantizar estabilidad, los autovalores de  $A$  deben tener parte real negativa. Esto se logra si se cumple el criterio de Routh-Hurwitz para matrices de orden dos, que requiere las siguientes condiciones:

$$Tr(A) < 0, \quad det(A) > 0.$$

La traza de  $A$  es

$$Tr(A) = q_2 \left(1 - \frac{2\tilde{R}}{K_2}\right) - \frac{p_3 a_3 \tilde{Z}}{(a_3 + \tilde{R})^2} - \xi - \frac{g_3 \tilde{R}}{a_3 + \tilde{R}}.$$

En esta expresión, destaca el término

$$q_2 \left(1 - \frac{2\tilde{R}}{K_2}\right),$$

ya que no es necesariamente negativo. No obstante, dado que el resto de los elementos que componen la traza sí lo son, para garantizar que el valor total de la traza sea negativo, es necesario que se cumpla:

$$\tilde{R} > \frac{K_2}{2}. \quad (3.33)$$

En resumen, el punto de equilibrio  $E_1 = (0, 0, \tilde{R}, \tilde{Z})$  será localmente asintóticamente estable, y por tanto todos sus autovalores tendrán parte real negativa, si se cumplen las siguientes condiciones:

$$\tilde{Z} > \frac{q_1 a_1}{p_1}, \quad \tilde{Z} > \frac{a_2(\beta_1 \tilde{R} - d_1)}{p_2}, \quad \tilde{R} > \frac{K_2}{2}, \quad det(A) > 0.$$

**Observación 3.3.2.** *Nótese que el punto de equilibrio  $E_1$  representa un estado libre de tumor, en el cual las células cancerígenas han sido eliminadas por completo. Los linfocitos en caza ya no están activos, pero se mantiene una población de linfocitos en reposo, y la quimioterapia sigue presente en el organismo. Biológicamente, este equilibrio podría interpretarse como un escenario terapéuticamente exitoso: la enfermedad ha sido erradicada y el sistema inmunológico no se encuentra en estado de vigilancia.*

### Capítulo 3. Modelo de Interacción Tumor–Sistema Inmunológico con Aplicación de Quimioterapia

---

#### 3.3.3. Punto de equilibrio $E_2 = (C^\#, 0, 0, Z^\#)$ : existencia y estabilidad

Queremos estudiar bajo qué condiciones existe un punto de equilibrio del sistema en el cual no hay linfocitos ni en caza ni en reposo,  $H^\# = 0, R^\# = 0$ , pero sí existe un valor  $C^\#$  del tumor, junto con un valor  $Z^\#$  del agente quimioterapéutico. Sustituyendo estas condiciones en el sistema (3.6)-(3.9), obtenemos el siguiente sistema reducido:

$$q_1 \left( 1 - \frac{C^\#}{K_1} \right) - \frac{p_1 Z^\#}{a_1 + C^\#} = 0, \quad (3.34)$$

$$\Delta \xi - \left( \xi + \frac{g_1 C^\#}{a_1 + C^\#} \right) Z^\# = 0. \quad (3.35)$$

Despejando  $Z^\#$  de la ecuación (3.35) y sustituyéndola en (3.34), se obtiene una ecuación cuadrática de la forma:

$$C^{\#2} + bC^\# + c = 0, \quad (3.36)$$

donde:

$$b = -K_1 + \frac{a_1 \xi}{g_1 + \xi}, \quad (3.37)$$

$$c = \frac{K_1 \xi (p_1 \Delta - a_1 q_1)}{q_1 (\xi + g_1)}. \quad (3.38)$$

Para entender mejor en qué condiciones la ecuación (3.36) admite soluciones reales positivas (biológicamente significativas), realizaremos una clasificación de casos basada en los signos de los coeficientes  $b$  y  $c$ . Esta clasificación nos permitirá visualizar y justificar cuándo se obtiene una, dos o ninguna solución positiva.

#### Análisis por casos

##### ■ Caso A: $b > 0$

- $c > 0$ : no existe ninguna solución positiva.
- $c = 0$ : no existe ninguna solución positiva.
- $c < 0$ : existe una única solución positiva. Puesto que consideramos que  $c < 0$  y hemos definido  $c$  en la ecuación (3.38), entonces se debe cumplir la condición:

$$p_1 \Delta < a_1 q_1. \quad (3.39)$$

### 3.3. Puntos de equilibrio y análisis de estabilidad local

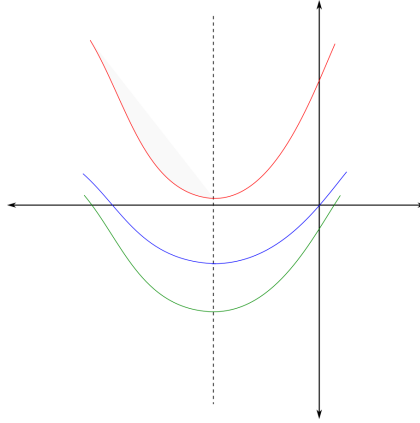


Figura 3.6: Caso  $b > 0$ . Se ilustran tres escenarios según el valor del coeficiente  $c$ :  $c > 0$  (rojo),  $c = 0$  (azul),  $c < 0$  (verde).

■ **Caso B:**  $b < 0$

- $c > 0$ : en principio, para este caso no habría soluciones positivas; sin embargo, al considerar  $b < 0$ , se tiene que  $V_x$  es positivo, es decir, está a la derecha del eje  $y$ , lo que abre la posibilidad de que existan dos soluciones reales positivas, dependiendo de la posición de la parábola.

Para analizar esto, evaluamos la parábola en su vértice:

$$V_y = V_x^2 - bV_x + c. \quad (3.40)$$

Sustituyendo  $V_x = \frac{b}{2}$ , se obtiene:

$$V_y = \left(\frac{b}{2}\right)^2 - b\left(\frac{b}{2}\right) + c = \frac{b^2}{4} - \frac{b^2}{2} + c. \quad (3.41)$$

Por tanto:

$$V_y = -\frac{b^2}{4} + c. \quad (3.42)$$

Según el valor de  $V_y$ , podemos distinguir los siguientes casos, ilustrados en la Figura 3.7:

- Si  $V_y > 0$ , la parábola no cruza al eje  $x$ : no existe ninguna solución positiva.
- Si  $V_y = 0$ , la parábola toca el eje  $x$  en un único punto positivo: existe una única solución positiva. De acuerdo con las definiciones (3.37) y (3.38), esta situación se verifica si se satisface la siguiente condición:

$$\frac{\xi(p_1\Delta - a_1q_1)}{q_1} = \frac{(-K_1(g_1 + \xi) + a_1\xi)^2}{4K_1(g_1 + \xi)}. \quad (3.43)$$

- Si  $V_y < 0$ , la parábola cruza el eje  $x$  en dos puntos positivos: existen dos soluciones reales y positivas. De acuerdo con las definiciones

### Capítulo 3. Modelo de Interacción Tumor-Sistema Inmunológico con Aplicación de Quimioterapia

(3.20) y (3.21), esta situación se verifica si se satisface la siguiente condición:

$$\frac{\xi(p_1\Delta - a_1q_1)}{q_1} < \frac{(-K_1(g_1 + \xi) + a_1\xi)^2}{4K_1(g_1 + \xi)}. \quad (3.44)$$

Dado que todo lo anterior se cumple si  $c > 0$ , también debe verificarse la siguiente condición:

$$p_1\Delta > a_1q_1. \quad (3.45)$$

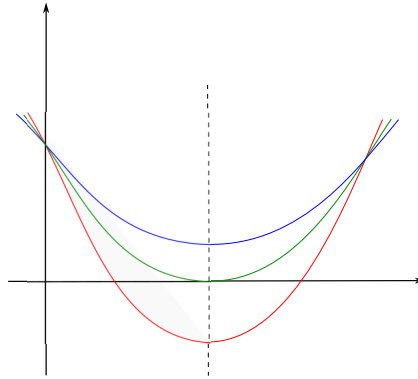


Figura 3.7: Caso  $b < 0$  y  $c > 0$ . Disposición de la parábola según el signo de  $V_y$ :  $V_y > 0$  (azul),  $V_y = 0$  (verde) y  $V_y < 0$  (rojo).

- $c = 0$ : existe una única solución positiva. Puesto que consideramos que  $c = 0$  y hemos definido  $c$  en la ecuación (3.38), entonces se debe cumplir la condición:

$$p_1\Delta = q_1a_1. \quad (3.46)$$

- $c < 0$ : existe una única solución positiva. Puesto que consideramos que  $c < 0$  y hemos definido  $c$  en la ecuación (3.38), entonces se debe cumplir la condición:

$$p_1\Delta < q_1a_1. \quad (3.47)$$

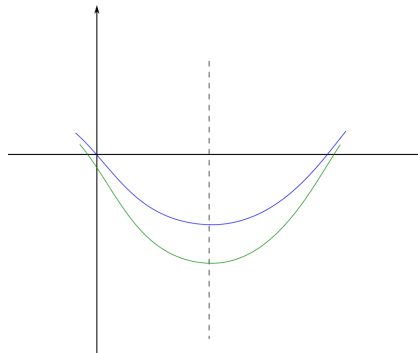


Figura 3.8: Caso  $b < 0$  y  $c \leq 0$ . Comparación de la parábola para los casos:  $c = 0$  (azul) y  $c < 0$  (verde).

### 3.3. Puntos de equilibrio y análisis de estabilidad local

■ **Caso C:**  $b = 0$

Si  $b = 0$ , la ecuación se reduce a  $x^2 + c = 0$ , lo que implica que  $V_x = 0$  y, en consecuencia,  $V_y = c$ .

- $c > 0$ : no existe ninguna solución positiva.
- $c = 0$ : existe una única solución positiva, la nula, pero para nuestro estudio esta solución no es relevante.
- $c < 0$ : existe una única solución positiva. Puesto que consideramos que  $c < 0$  y hemos definido  $c$  en la ecuación (3.38), entonces se debe cumplir la condición:

$$p_1 \Delta < q_1 a_1. \quad (3.48)$$

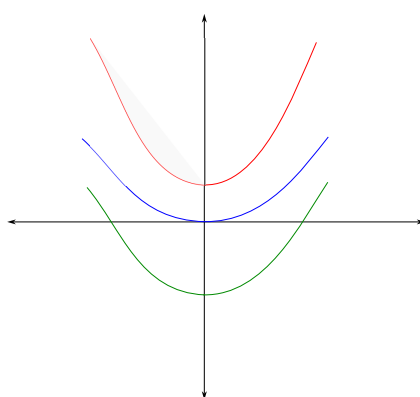


Figura 3.9: Caso  $b = 0$ . Se ilustran tres escenarios según el valor del coeficiente  $c$ :  $c > 0$  (rojo),  $c = 0$  (azul),  $c < 0$  (verde).

Ahora que ya se ha estudiado bajo qué condiciones el punto  $E_2 = (C^\#, 0, 0, Z^\#)$  es un punto de equilibrio, se analiza su estabilidad local a través de la matriz jacobiana del sistema evaluada en dicho punto.

La matriz jacobiana evaluada en el punto  $E_2 = (C^\#, 0, 0, Z^\#)$  es

$$J(E_2) = \begin{pmatrix} q_1 \left(1 - \frac{2C^\#}{K_1}\right) - \frac{a_1 p_1 Z^\#}{(a_1 + C^\#)^2} & -\alpha_1 C^\# & 0 & -\frac{p_1 C^\#}{a_1 + C^\#} \\ 0 & -d_1 - \alpha_2 C^\# - \frac{p_2 Z^\#}{a_2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & q_2 - \frac{p_3 Z^\#}{a_3} & 0 \\ -\frac{a_1 g_1 Z^\#}{(a_1 + C^\#)^2} & -\frac{g_2 Z^\#}{a_2} & -\frac{g_3 Z^\#}{a_3} & -\xi - \frac{g_1 C^\#}{a_1 + C^\#} \end{pmatrix},$$

donde uno de los autovalores es:

$$\lambda_2 = -d_1 - \alpha_2 C^\# - \frac{p_2 Z^\#}{a_2}.$$

Al estar compuesto exclusivamente por términos negativos, este autovalor es siempre negativo. Por tanto, no es necesario imponer ninguna condición extra para asegurar su signo.

### Capítulo 3. Modelo de Interacción Tumor–Sistema Inmunológico con Aplicación de Quimioterapia

---

El siguiente autovalor se define como:

$$\lambda_3 = q_2 - \frac{p_3 Z^\#}{a_3}.$$

Este autovalor no necesariamente es negativo. No obstante, para que el equilibrio sea estable, su parte real debe ser negativa. Esto se garantiza si se cumple la siguiente condición:

$$Z^\# > \frac{a_3 q_2}{p_3}. \quad (3.49)$$

Los dos autovalores restantes provienen de una submatriz  $B$  dada por:

$$B = \begin{pmatrix} q_1 \left(1 - \frac{2C^\#}{K_1}\right) - \frac{a_1 p_1 Z^\#}{(a_1 + C^\#)^2} & -\frac{p_1 C^\#}{a_1 + C^\#} \\ -\frac{a_1 g_1 Z^\#}{(a_1 + C^\#)^2} & -\xi - \frac{g_1 C^\#}{a_1 + C^\#} \end{pmatrix}.$$

Para garantizar estabilidad, los autovalores de  $B$  deben tener parte real negativa. Esto se logra si se cumple el criterio de Routh-Hurwitz para matrices de orden dos, que requiere las siguientes condiciones:

$$Tr(B) < 0, \quad det(B) > 0.$$

La traza de  $B$  es

$$Tr(B) = q_1 \left(1 - \frac{2C^\#}{K_1}\right) - \frac{a_1 p_1 Z^\#}{(a_1 + C^\#)^2} - \xi - \frac{g_1 C^\#}{a_1 + C^\#}.$$

En esta expresión, destaca el término,

$$q_1 \left(1 - \frac{2C^\#}{K_1}\right),$$

ya que no es necesariamente negativo. No obstante, dado que el resto de los elementos que componen la traza sí lo son, para garantizar que el valor total de la traza sea negativo, es necesario que se cumpla la siguiente condición:

$$C^\# > \frac{K_1}{2}. \quad (3.50)$$

En resumen, el punto de equilibrio  $E_2 = (C^\#, 0, 0, Z^\#)$  será localmente asintóticamente estable, y por tanto, todos sus autovalores tendrán parte real negativa, si se cumplen las siguientes condiciones:

$$Z^\# > \frac{a_3 q_2}{p_3}, \quad C^\# > \frac{K_1}{2}, \quad det(B) > 0.$$

**Observación 3.3.3.** *Nótese que el punto de equilibrio  $E_2$  representa un estado en el que el tumor persiste, mientras que el sistema inmunológico ha sido eliminado por completo, es decir, no hay linfocitos en caza ni en reposo. No obstante, se mantiene una concentración del agente quimioterapéutico en el organismo. Biológicamente, podría interpretarse como una situación crónica, en la que el tratamiento no logra activar la respuesta inmune ni eliminar el tumor por completo.*

### 3.3. Puntos de equilibrio y análisis de estabilidad local

#### 3.3.4. Punto de equilibrio $E_3 = (0, H^*, R^*, Z^*)$ : existencia y estabilidad

Queremos estudiar bajo qué condiciones existe un punto de equilibrio del sistema en el cual el tumor ha sido eliminado,  $C^* = 0$ , pero persisten linfocitos en caza  $H^* > 0$  y linfocitos en reposo  $R^* > 0$ , además de un valor  $Z^*$  asociado al agente quimioterapéutico. Sustituyendo estas condiciones en el sistema (3.6)-(3.9), obtenemos el siguiente sistema reducido:

$$\begin{aligned} \beta_1 H^* R^* - d_1 H^* - \frac{p_2 H^*}{a_2 + H^*} Z^* &= 0, \\ q_2 R^* \left(1 - \frac{R^*}{K_2}\right) - \beta_1 H^* R^* - \frac{p_3 R^*}{a_3 + R^*} Z^* &= 0, \\ (\Delta - Z^*) \xi - \left(\frac{g_2 H^*}{a_2 + H^*} + \frac{g_3 R^*}{a_3 + R^*}\right) Z^* &= 0. \end{aligned}$$

Para facilitar el análisis, se realizan las siguientes aproximaciones:

$$\frac{H^*}{a_2 + H^*} \approx 1, \quad \frac{R^*}{a_3 + R^*} \approx 1. \quad (3.51)$$

Bajo estas aproximaciones, el sistema reducido queda expresado como:

$$\beta_1 H^* R^* - d_1 H^* - p_2 Z^* = 0, \quad (3.52)$$

$$q_2 R^* \left(1 - \frac{R^*}{K_2}\right) - \beta_1 H^* R^* - p_3 Z^* = 0, \quad (3.53)$$

$$(\Delta - Z^*) \xi - (g_2 + g_3) Z^* = 0. \quad (3.54)$$

Despejando  $Z^*$  de (3.54) y sustituyéndola en (3.52) y (3.53), se obtiene un sistema de dos ecuaciones y dos incógnitas

$$\beta_1 H^* R^* - d_1 H^* - p_2 \left(\frac{\Delta \xi}{\xi + g_2 + g_3}\right) = 0, \quad (3.55)$$

$$q_2 R^* \left(1 - \frac{R^*}{K_2}\right) - \beta_1 H^* R^* - p_3 \left(\frac{\Delta \xi}{\xi + g_2 + g_3}\right) = 0. \quad (3.56)$$

Sustituyendo de nuevo  $H^*$  en (3.55) se obtiene una ecuación de tercer grado de la forma:

$$aR^{*3} + bR^{*2} + cR^* + d = 0, \quad (3.57)$$

donde:

$$a = -\beta_1 q_2 (g_2 + g_3 + \xi), \quad (3.58)$$

$$b = q_2 (g_2 + g_3 + \xi) (\beta_1 K_2 + d_1), \quad (3.59)$$

$$c = -\Delta K_2 \beta_1 \xi (p_2 + p_3) - K_2 d_1 q_2 (g_2 + g_3 + \xi), \quad (3.60)$$

$$d = \Delta K_2 d_1 p_3 \xi. \quad (3.61)$$

### Capítulo 3. Modelo de Interacción Tumor–Sistema Inmunológico con Aplicación de Quimioterapia

La existencia del equilibrio  $E_3$  se determina a partir de la ecuación cúbica (3.57). Se puede escribir como

$$P(R^*) = aR^{*3} + R^{*2} + cR^* + d,$$

donde los coeficientes dependen de los parámetros del modelo. Sabemos que:

- $a < 0$  : el coeficiente cúbico es negativo ya que está compuesto por un producto de términos todos positivos multiplicados por -1.
- $d > 0$  : el término independiente es positivo.
- $P$  es una función polinómica, por lo tanto  $P \in C^0(\mathbb{R})$ , es decir, es continua en todo  $\mathbb{R}$ .
- Al evaluar en  $R^* = 0$ , se tiene  $P(0) = d > 0$ .
- Además, como el término de mayor grado ( $aR^{*3}$ ) es negativo, el límite de  $P(R^*)$  cuando  $R^* \rightarrow +\infty$  tiende a  $-\infty$  :

$$\lim_{R^* \rightarrow +\infty} P(R^*) = -\infty$$

Por el teorema del valor intermedio (Bolzano), existe al menos un valor  $R^* > 0$  tal que  $P(R^*) = 0$ , es decir, existe una raíz real positiva. Esto garantiza la existencia de un valor biológicamente válido de  $R^*$ , y por tanto la viabilidad del equilibrio  $E_3$ . Este resultado implica que, bajo las condiciones en que se cumple  $a < 0$  y  $d > 0$ , el equilibrio  $E_3$  existe y tiene sentido biológico.

Una vez que se ha estudiado bajo qué condiciones el punto  $E_3 = (0, H^*, R^*, Z^*)$  es un punto de equilibrio, se analiza su estabilidad local a través de la matriz jacobiana del sistema evaluada en dicho punto.

La matriz jacobiana evaluada en el punto  $E_3 = (0, H^*, R^*, Z^*)$  (teniendo en cuenta las aproximaciones (3.51)) es

$$J(E_3) = \begin{pmatrix} q_1 - \alpha_1 H^* - \frac{p_1 Z^*}{a_1} & 0 & 0 & 0 \\ -\alpha_2 H^* & \beta_1 R^* - d_1 - \frac{a_2 p_2 Z^*}{(a_2 + H^*)^2} & \beta_1 H^* & -p_2 \\ 0 & -\beta_1 R^* & q_2 \left(1 - \frac{2R^*}{K_2}\right) - \beta_1 H^* - \frac{a_3 p_3 Z^*}{(a_3 + R^*)^2} & -p_3 \\ -\frac{g_1 Z^*}{a_1} & -\frac{a_2 g_2 Z^*}{(a_2 + H^*)^2} & -\frac{a_3 g_3 Z^*}{(a_3 + R^*)^2} & -\xi - g_2 - g_3 \end{pmatrix},$$

donde uno de los autovalores es:

$$\lambda_1 = q_1 - \alpha_1 H^* - \frac{p_1 Z^*}{a_1}.$$

Este autovalor no siempre es negativo. Sin embargo, para que el equilibrio sea estable, el autovalor tiene que tener parte real negativa. Para ello se requiere que:

$$Z^* > \frac{a_1(q_1 - \alpha_1 H^*)}{p_1}. \quad (3.62)$$

### 3.3. Puntos de equilibrio y análisis de estabilidad local

Los tres autovalores restantes provienen de una submatriz  $C$  dada por:

$$C = \begin{pmatrix} \beta_1 R^* - d_1 - \frac{a_2 p_2 Z^*}{(a_2 + H^*)^2} & \beta_1 H^* & -p_2 \\ -\beta_1 R^* & q_2 \left(1 - \frac{2R^*}{K_2}\right) - \beta_1 H^* - \frac{a_3 p_3 Z^*}{(a_3 + R^*)^2} & -p_3 \\ -\frac{a_2 g_2 Z^*}{(a_2 + H^*)^2} & -\frac{a_3 g_3 Z^*}{(a_3 + R^*)^2} & -\xi - g_2 - g_3 \end{pmatrix}.$$

Para garantizar estabilidad, los autovalores de  $C$  deben tener parte real negativa. Esto se logra si se cumple el criterio de Routh-Hurwitz para matrices de orden tres. Dicho criterio impone condiciones sobre los coeficientes del polinomio característico asociado a la submatriz  $C$ :

$$\lambda^3 + a_1 \lambda^2 + a_2 \lambda + a_3 = 0,$$

que requiere las siguientes condiciones:

$$a_1 > 0, \quad a_3 > 0, \quad a_1 a_2 > a_3,$$

donde:

- $a_1 = -Tr(C)$ .
- $a_2$  es la suma de los determinantes de los menores principales de orden 2 de  $C$ .
- $a_3 = -det(C)$ .

Aunque la expresión analítica de estos coeficientes es compleja, es posible analizar cualitativamente el signo de la traza.

En este caso, todos los términos son negativos excepto  $\beta_1 R^*$  y  $q_2 \left(1 - \frac{2R^*}{K_2}\right)$ , que no lo son necesariamente. Para asegurar que la traza sea negativa y, por tanto, que  $a_1 > 0$ , basta con imponer:

$$R^* > \frac{K_2}{2}, \quad R^* < \frac{d_1}{\beta_1} + \frac{a_2 p_2 Z^*}{\beta_1 (a_2 + H^*)^2}.$$

En resumen, el punto de equilibrio  $E_3 = (0, H^*, R^*, Z^*)$  será localmente asintóticamente estable, y por tanto todos sus autovalores tendrán parte real negativa, si se cumplen las siguientes condiciones:

$$R^* > \frac{K_2}{2}, \quad R^* < \frac{d_1}{\beta_1} + \frac{a_2 p_2 Z^*}{\beta_1 (a_2 + H^*)^2}, \quad Z^* > \frac{a_1 (q_1 - \alpha_1 H^*)}{p_1}, \quad a_3 > 0, \quad a_1 a_2 > a_3.$$

**Observación 3.3.4.** *Nótese que el punto de equilibrio  $E_3$  representa un estado en el que el tumor ha sido eliminado y el sistema inmunológico permanece activo, con linfocitos tanto en caza como en reposo, además de una cantidad de quimioterapia en el organismo. Biológicamente, este equilibrio podría interpretarse como una fase de remisión estable, en la que el sistema inmune y el tratamiento farmacológico trabajan conjuntamente para mantener el organismo libre de tumor.*

### 3.4. Simulaciones numéricas

En este apartado se presentan diversas simulaciones numéricas del modelo (3.6)-(3.9) que incorpora el efecto de la quimioterapia en la interacción entre las células tumorales, el sistema inmunológico y el agente farmacológico. El objetivo principal es explorar cómo varía la dinámica del sistema bajo distintos escenarios clínicos, donde se combinan diferentes niveles de inmunidad y estrategias de tratamiento. Para ello, se han considerado cuatro configuraciones distintas de parámetros que representan distintas situaciones: desde un entorno con inmunidad débil y quimioterapia poco eficaz, hasta un entorno con fuerte respuesta inmunitaria.

Las simulaciones se han hecho mediante el método de Euler explícito. En cada caso, se muestra la evolución temporal de las cuatro variables del sistema: células cancerígenas, linfocitos en caza, linfocitos en reposo y concentración del agente quimioterapéutico. Cada gráfico se acompaña de una descripción del comportamiento observado y una interpretación biológica del mismo.

Para garantizar una comparación coherente entre los distintos escenarios, se han mantenido constantes las condiciones iniciales para las tres poblaciones celulares y el agente farmacológico. A continuación, se muestran los valores iniciales utilizados.

Parámetro	Significado	Valor
$C_0$	Células tumorales iniciales	$2,7 \times 10^6$ células
$H_0$	Linfocitos en caza iniciales	$2,04 \times 10^5$ células
$R_0$	Linfocitos en reposo iniciales	$7,18 \times 10^6$ células
$Z_0$	Agente quimioterapéutico inicial	0

Tabla 3.1: Condiciones iniciales.

#### 3.4.1. Inmunidad débil y quimioterapia ineficaz

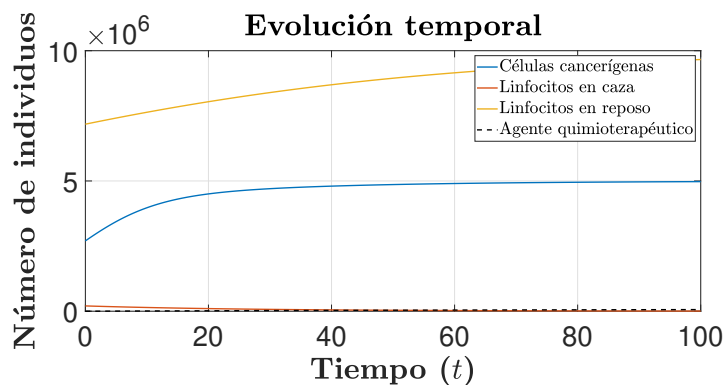


Figura 3.10: Evolución temporal del sistema inmunológico en un entorno con respuesta inmune y quimioterapéutica débil.

### 3.4. Simulaciones numéricas

Parámetro	Significado	Valor
$q_1$	Tasa de crecimiento del tumor	$0,18 \text{ día}^{-1}$
$q_2$	Tasa de crecimiento de linfocitos en reposo	$2,45 \times 10^{-2} \text{ día}^{-1}$
$K_1$	Capacidad de carga tumoral	$5 \times 10^6 \text{ células}$
$K_2$	Capacidad de carga de linfocitos en reposo	$1 \times 10^7 \text{ células}$

Tabla 3.2: Parámetros relacionados con el crecimiento celular.

Parámetro	Significado	Valor
$\alpha_1$	Tasa de eliminación de c. tumorales por l. en caza	$1,101 \times 10^{-7} \text{ células}^{-1} \text{ día}^{-1}$
$\alpha_2$	Muerte de l. en caza por interacción con c. tumorales	$3,422 \times 10^{-10} \text{ células}^{-1} \text{ día}^{-1}$
$\beta_1$	Tasa de conversión de l. en reposo a l. activos	$1 \times 10^{-9} \text{ células}^{-1} \text{ día}^{-1}$
$d_1$	Tasa de muerte natural de linfocitos en caza	$4,12 \times 10^{-2} \text{ día}^{-1}$

Tabla 3.3: Parámetros del sistema inmunológico.

Parámetro	Significado	Valor
$p_1$	Intensidad del fármaco sobre células tumorales	$8 \times 10^{-3}$
$p_2$	Intensidad sobre linfocitos en caza	$2 \times 10^{-3}$
$p_3$	Intensidad sobre linfocitos en reposo	$1 \times 10^{-4}$
$\Delta$	Tasa de administración del agente	$0,1 \text{ mg m}^{-2} \text{ día}^{-1}$
$\xi$	Tasa de eliminación del agente	$0,01 \text{ día}$
$a_1, a_2, a_3$	Constantes de saturación	$10^6$
$g_1, g_2, g_3$	Tasa de absorción celular del agente	$0,5 \times 10^{-9}$

Tabla 3.4: Parámetros relacionados con la quimioterapia.

### Descripción del comportamiento

La Figura 3.10 muestra un caso de inmunidad débil y quimioterapia de baja intensidad. Las células cancerígenas crecen rápidamente hasta estabilizarse cerca de su capacidad de carga  $K_1$ . La población de linfocitos en caza se mantiene en niveles muy bajos y disminuye ligeramente con el tiempo, debido a la baja tasa de activación desde los linfocitos en reposo y a su muerte natural. Por su parte, los linfocitos en reposo, aunque crecen inicialmente, tienden también a estabilizarse cerca de  $K_2$ . En cuanto al agente quimioterapéutico, su concentración apenas se acumula en el organismo debido a una tasa de administración insuficiente y a una eliminación rápida, lo que limita su efecto.

### Interpretación biológica

Este caso representa una situación poco favorable, en la que ni el sistema inmunológico ni el tratamiento farmacológico son capaces de controlar el crecimiento tumoral. La baja tasa de conversión de linfocitos en reposo a activos limita la respuesta inmunitaria, y el tratamiento aplicado no es lo suficientemente intenso como para inducir una reducción del tumor. Desde un punto de vista clínico,

### Capítulo 3. Modelo de Interacción Tumor–Sistema Inmunológico con Aplicación de Quimioterapia

este escenario sugiere la necesidad de estrategias más agresivas, ya sea aumentando la eficacia de la quimioterapia o potenciando la inmunidad.

#### 3.4.2. Tratamiento farmacológico mejorado sin efecto antitumoral claro

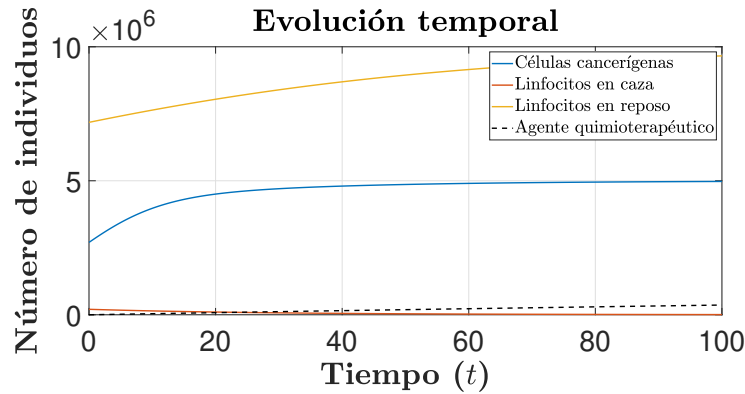


Figura 3.11: Evolución del sistema con acumulación del fármaco moderada.

Parámetro	Significado	Valor
$q_1$	Tasa de crecimiento del tumor	$0,18 \text{ día}^{-1}$
$q_2$	Tasa de crecimiento de linfocitos en reposo	$2,45 \times 10^{-2} \text{ día}^{-1}$
$K_1$	Capacidad de carga tumoral	$5 \times 10^6$ células
$K_2$	Capacidad de carga de linfocitos en reposo	$1 \times 10^7$ células

Tabla 3.5: Parámetros relacionados con el crecimiento celular.

Parámetro	Significado	Valor
$\alpha_1$	Tasa de eliminación de c. tumorales por l. en caza	$1,101 \times 10^{-7} \text{ células}^{-1} \text{ día}^{-1}$
$\alpha_2$	Muerte de l. en caza por interacción con c. tumorales	$3,422 \times 10^{-10} \text{ células}^{-1} \text{ día}^{-1}$
$\beta_1$	Tasa de conversión de l. en reposo a l. activos	$1 \times 10^{-9} \text{ células}^{-1} \text{ día}^{-1}$
$d_1$	Tasa de muerte natural de linfocitos en caza	$4,12 \times 10^{-2} \text{ día}^{-1}$

Tabla 3.6: Parámetros del sistema inmunológico.

Parámetro	Significado	Valor
$p_1$	Intensidad del fármaco sobre células tumorales	$8 \times 10^{-3}$
$p_2$	Intensidad sobre linfocitos en caza	$2 \times 10^{-3}$
$p_3$	Intensidad sobre linfocitos en reposo	$1 \times 10^{-4}$
$\Delta$	Tasa de administración del agente	$2 \text{ mg m}^{-2} \text{ día}^{-1}$
$\xi$	Tasa de eliminación del agente	$0,002 \text{ día}^{-1}$
$a_1, a_2, a_3$	Constantes de saturación	$10^6$
$g_1, g_2, g_3$	Tasa de absorción celular del agente	$0,5 \times 10^{-9}$

Tabla 3.7: Parámetros relacionados con la quimioterapia.

### Descripción del comportamiento

La Figura 3.11 muestra un escenario en el que la quimioterapia comienza a estar más presente en el organismo, aunque sin lograr un impacto significativo sobre la evolución del tumor. Las células cancerígenas crecen rápidamente hasta estabilizarse cerca de su capacidad de carga  $K_1$ , lo que indica una progresión tumoral no controlada. La población de linfocitos en caza se mantiene en niveles muy bajos, lo que refleja una activación inmune insuficiente. Por su parte, los linfocitos en reposo aumentan de forma progresiva hasta acercarse a su capacidad de carga  $K_2$ . En este caso, se observa una mayor concentración del agente quimioterapéutico en comparación con el caso anterior, como resultado del aumento en la tasa de administración y en la tasa de eliminación. Sin embargo, este incremento no es suficiente para inducir una respuesta terapéutica efectiva.

### Interpretación biológica

Este escenario representa una mejora parcial respecto al caso anterior, en el sentido de que el agente quimioterapéutico comienza a acumularse en el organismo. No obstante, su concentración sigue siendo insuficiente para reducir de manera efectiva la población tumoral. La respuesta inmunitaria continúa siendo débil, con una activación mínima de linfocitos en caza. Desde un punto de vista clínico, este resultado sugiere que, aunque los cambios en el agente farmacológico van en la dirección adecuada, aún se requieren ajustes más profundos en la estrategia terapéutica. Sería recomendable aumentar la intensidad o duración del tratamiento y explorar mecanismos que potencien la activación del sistema inmunológico.

#### 3.4.3. Eliminación eficaz del tumor por tratamiento combinado

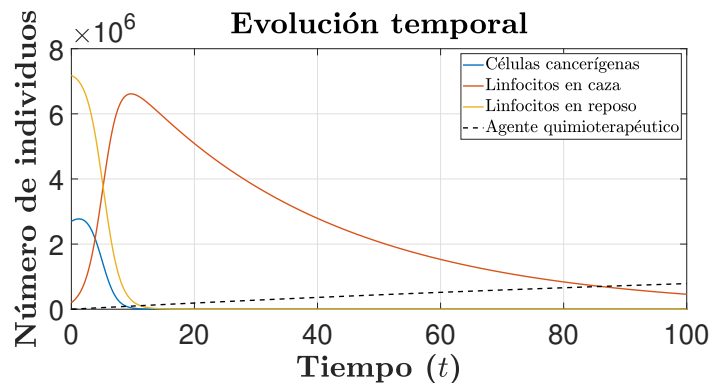


Figura 3.12: Evolución temporal del sistema inmunológico bajo tratamiento combinado eficaz con eliminación tumoral.

### Capítulo 3. Modelo de Interacción Tumor–Sistema Inmunológico con Aplicación de Quimioterapia

Parámetro	Significado	Valor
$q_1$	Tasa de crecimiento del tumor	$0,15 \text{ día}^{-1}$
$q_2$	Tasa de crecimiento de linfocitos en reposo	$0,03 \text{ día}^{-1}$
$K_1$	Capacidad de carga tumoral	$5 \times 10^6 \text{ células}$
$K_2$	Capacidad de carga de linfocitos en reposo	$1 \times 10^7 \text{ células}$

Tabla 3.8: Parámetros relacionados con el crecimiento celular.

Parámetro	Significado	Valor
$\alpha_1$	Tasa de eliminación de c. tumorales por l. en caza	$1,5 \times 10^{-7} \text{ células}^{-1} \text{ día}^{-1}$
$\alpha_2$	Muerte de l. en caza por interacción con c. tumorales	$2 \times 10^{-10} \text{ células}^{-1} \text{ día}^{-1}$
$\beta_1$	Tasa de conversión de l. en reposo a l. activos	$1 \times 10^{-7} \text{ células}^{-1} \text{ día}^{-1}$
$d_1$	Tasa de muerte natural de linfocitos en caza	$0,03 \text{ día}^{-1}$

Tabla 3.9: Parámetros del sistema inmunológico.

Parámetro	Significado	Valor
$p_1$	Intensidad del fármaco sobre células tumorales	$8 \times 10^{-3}$
$p_2$	Intensidad sobre linfocitos en caza	$2 \times 10^{-3}$
$p_3$	Intensidad sobre linfocitos en reposo	$1 \times 10^{-4}$
$\Delta$	Tasa de administración del agente	$2 \text{ mg m}^{-2} \text{ día}^{-1}$
$\xi$	Tasa de eliminación del agente	$0,005 \text{ día}^{-1}$
$a_1, a_2, a_3$	Constantes de saturación	$10^6$
$g_1, g_2, g_3$	Tasa de absorción celular del agente	$0,5 \times 10^{-9}$

Tabla 3.10: Parámetros relacionados con la quimioterapia.

#### Descripción del comportamiento

La Figura 3.12 muestra un escenario en el que la quimioterapia tiene un efecto significativo, acompañado de una respuesta inmune intensa. Las células cancerígenas comienzan con un crecimiento inicial moderado, pero pronto se reducen drásticamente hasta desaparecer completamente en los primeros diez días. La población de linfocitos en caza aumenta de forma pronunciada, alcanzando un pico claro, y luego desciende a medida que se elimina el tumor. Por su parte, los linfocitos en reposo también muestran un aumento inicial, seguido de una caída debido a su activación. Finalmente, la concentración del fármaco aumenta progresivamente a lo largo del tiempo, ya que se mantiene la misma tasa de administración que en el caso anterior, pero con una tasa de eliminación ligeramente superior.

#### Interpretación biológica

Este caso refleja una respuesta terapéutica muy favorable, en la que el efecto combinado del tratamiento quimioterapéutico y la activación inmune permite la

eliminación completa del tumor en un corto periodo de tiempo. La quimioterapia se acumula de forma progresiva en el organismo y, aunque su eliminación es algo más rápida que en el caso anterior, su concentración sigue siendo suficiente para mantener su eficacia. Al mismo tiempo, el sistema inmunológico responde con fuerza: los linfocitos en caza se activan rápidamente, contribuyendo a la destrucción del tumor. En conjunto, este escenario representa un tratamiento exitoso, en el que se logra un equilibrio eficaz entre el efecto del fármaco y la intervención inmunitaria.

**3.4.4. Eliminación efectiva del tumor bajo tratamiento intermitente ajustado**

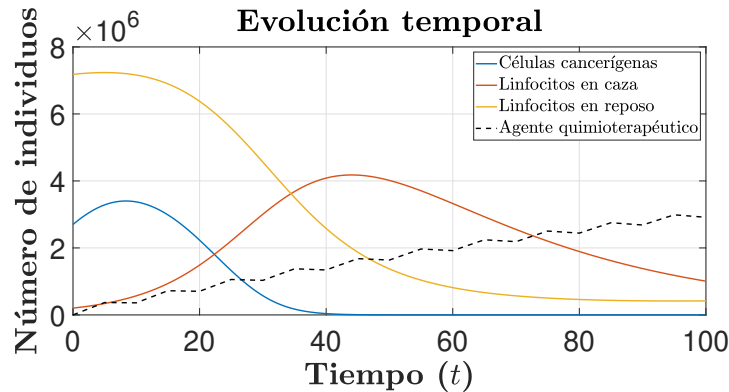


Figura 3.13: Evolución temporal del sistema inmunológico frente a tratamiento intermitente eficaz con eliminación tumoral.

Parámetro	Significado	Valor
$q_1$	Tasa de crecimiento del tumor	$0,18 \text{ día}^{-1}$
$q_2$	Tasa de crecimiento de linfocitos en reposo	$0,0245 \text{ día}^{-1}$
$K_1$	Capacidad de carga tumoral	$5 \times 10^6 \text{ células}$
$K_2$	Capacidad de carga de linfocitos en reposo	$1 \times 10^7 \text{ células}$

Tabla 3.11: Parámetros relacionados con el crecimiento celular.

Parámetro	Significado	Valor
$\alpha_1$	Tasa de eliminación de c. tumorales por l. en caza	$1,2 \times 10^{-7} \text{ células}^{-1} \text{ día}^{-1}$
$\alpha_2$	Muerte de l. en caza por interacción con c. tumorales	$2,8 \times 10^{-10} \text{ células}^{-1} \text{ día}^{-1}$
$\beta_1$	Tasa de conversión de l. en reposo a l. activos	$2 \times 10^{-8} \text{ células}^{-1} \text{ día}^{-1}$
$d_1$	Tasa de muerte natural de linfocitos en caza	$0,04 \text{ día}^{-1}$

Tabla 3.12: Parámetros del sistema inmunológico.

### Capítulo 3. Modelo de Interacción Tumor–Sistema Inmunológico con Aplicación de Quimioterapia

Parámetro	Significado	Valor
$p_1$	Intensidad del fármaco sobre células tumorales	$8 \times 10^{-3}$
$p_2$	Intensidad sobre linfocitos en caza	$2 \times 10^{-3}$
$p_3$	Intensidad sobre linfocitos en reposo	$1 \times 10^{-4}$
$\Delta$	Tasa de administración del agente (variable)	$1,5 \text{ mg m}^{-2} \text{ día}^{-1}$
$\xi$	Tasa de eliminación del agente	0,005 día
$a_1, a_2, a_3$	Constantes de saturación	$10^6$
$g_1, g_2, g_3$	Tasa de absorción celular del agente	$0,5 \times 10^{-9}$

Tabla 3.13: Parámetros relacionados con la quimioterapia.

#### Descripción del comportamiento

La Figura 3.13 muestra cómo evoluciona el sistema ante un esquema de quimioterapia pulsada. Las células tumorales crecen inicialmente, pero logran ser contenidas y reducidas por la acción conjunta del tratamiento y del sistema inmunológico. La población de linfocitos en caza aumenta progresivamente a medida que disminuye la carga tumoral, lo que refleja una activación inmunitaria efectiva. Por su parte, los linfocitos en reposo disminuyen de forma sostenida, como resultado de su conversión en linfocitos activos. La concentración del agente quimioterapéutico presenta oscilaciones regulares debidas a la administración intermitente del fármaco.

#### Interpretación biológica

Este caso representa un escenario clínico equilibrado. Aunque el tumor muestra un crecimiento inicial, el sistema inmune, junto con la quimioterapia, logra contenerlo y eliminarlo eficazmente. La activación de los linfocitos en reposo, combinada con las dosis pulsadas del fármaco, permite eliminar las células tumorales en un tiempo razonable. Este resultado sugiere que un régimen intermitente, si está bien calibrado en intensidad y frecuencia, puede ser efectivo y menos tóxico al aprovechar de manera complementaria los efectos del sistema inmune y del tratamiento farmacológico.

#### 3.4.5. Comparativa de escenarios terapéuticos

Los cuatro casos simulados muestran la evolución del sistema tumor-inmunológico con quimioterapia bajo distintas configuraciones terapéuticas y niveles de respuesta inmunológica que impactan en la evolución del sistema.

En el primer caso, tanto la quimioterapia como la respuesta inmune son débiles, lo que conduce a un crecimiento tumoral descontrolado hasta alcanzar su capacidad de carga máxima. La baja acumulación del fármaco, junto con la escasa activación de linfocitos en caza, impide cualquier contención significativa.

En el segundo escenario, se mejora la acumulación del agente quimioterapéutico. No obstante, esta mejora resulta insuficiente para inducir una regresión del tumor, que persiste, mientras la activación inmunitaria sigue siendo limitada.

### **3.4. Simulaciones numéricas**

---

El tercer caso presenta un cambio notable: bajo un régimen continuo de quimioterapia más eficaz y con una activación inmunitaria más fuerte, se consigue eliminar completamente el tumor en un corto periodo de tiempo. Este resultado refleja una respuesta terapéutica exitosa, con una cooperación efectiva entre el sistema inmune y el tratamiento farmacológico.

Finalmente, en el cuarto escenario, se introduce una estrategia de quimioterapia pulsada, con ciclos alternos de administración. A pesar de su carácter intermitente, el tumor es eliminado de forma eficaz gracias a una activación inmunitaria sostenida. Este caso demuestra que un régimen bien calibrado, aunque no continuo, puede ser igual de efectivo y potencialmente menos tóxico.

En conjunto, estos resultados subrayan la importancia de diseñar tratamientos que no solo se basen en una alta dosis del fármaco, sino que consideren también su frecuencia de aplicación y su capacidad para complementar la respuesta inmunitaria del organismo.



## Capítulo 4

# Análisis de impacto

En este capítulo se evalúa la forma en que nuestro estudio, centrado en la modelización matemática de la interacción entre el cáncer, el sistema inmunológico y la quimioterapia, se relaciona con los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), adoptados por todos los Estados Miembros de las Naciones Unidas en 2015 como parte de la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible. Esta agenda establece un conjunto de 17 objetivos interrelacionados que abarcan áreas como la salud, la educación, la innovación, la justicia y la sostenibilidad ambiental.

A pesar de los avances logrados desde su adopción, los desafíos siguen siendo significativos, y es responsabilidad de todos los sectores, incluida la comunidad académica, contribuir a su cumplimiento. En este marco, los trabajos de investigación universitaria, incluso en su fase formativa, pueden tener un impacto positivo al generar conocimiento útil, promover la innovación y apoyar el desarrollo sostenible desde una perspectiva científica y aplicada.

En este contexto, el presente trabajo guarda relación con varios de los ODS. En primer lugar, el ODS 3, basado en la salud y el bienestar, tiene como finalidad garantizar una vida sana y promover el bienestar para todas las personas. Este trabajo, al estar enfocado en el estudio de modelos matemáticos aplicados al crecimiento tumoral y a la acción de la quimioterapia, aporta herramientas conceptuales y metodológicas para comprender mejor la dinámica de la enfermedad. Dichos modelos facilitan la simulación de la evolución del cáncer en presencia o ausencia de tratamiento, la evaluación de estrategias terapéuticas y el análisis del efecto de diversos parámetros biológicos, contribuyendo así a ampliar el conocimiento científico aplicado a la salud.





En segundo lugar, este proyecto se alinea con el ODS 4, que promueve una educación de calidad. Al desarrollarse en un entorno universitario, este trabajo responde al objetivo de fortalecer la formación superior mediante el uso de herramientas matemáticas avanzadas con aplicación real. La naturaleza interdisciplinar del estudio, que integra matemáticas aplicadas, biomedicina e informática, favorece la adquisición de competencias técnicas y analíticas de alto nivel, y puede servir como referencia para futu-

ros estudios en el área de modelización biomédica, impulsando así el aprendizaje y la investigación en entornos formativos.

Por último, el trabajo también guarda relación con el ODS 9, vinculado al desarrollo de la industria, la innovación y la infraestructura científica. Aunque se trata de una investigación académica, contribuye al fomento de la innovación mediante la formulación, análisis y simulación de modelos matemáticos aplicados a un problema biomédico de gran relevancia. La modelización matemática del cáncer representa una línea de trabajo con potencial en la creación de soluciones innovadoras para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de enfermedades. Además, este tipo de estudios fomenta la colaboración entre investigadores, centros hospitalarios y empresas tecnológicas, lo que resulta esencial para impulsar el desarrollo de herramientas aplicadas en entornos clínicos reales.



En resumen, aunque el trabajo se sitúa dentro de un marco académico, su contenido y metodología presentan conexiones claras con los Objetivos de Desarrollo Sostenible. La contribución se realiza principalmente en términos de generación de conocimiento, desarrollo de herramientas analíticas aplicadas a la salud y formación de competencias en contextos de educación superior, reforzando así el papel de la ciencia y la educación en la construcción de un futuro más sostenible.

## Capítulo 5

# Conclusiones y trabajo futuro

En este capítulo se presentan las principales conclusiones obtenidas a lo largo del trabajo, así como posibles líneas de investigación futura que podrían desarrollarse a partir de los resultados alcanzados. El objetivo es resumir los logros conseguidos, valorar su relevancia dentro del contexto científico y plantear extensiones que, aunque escapan al alcance de este trabajo de grado, suponen una evolución natural del mismo.

### Conclusiones

En este trabajo se han analizado dos modelos matemáticos para estudiar la interacción entre el sistema inmunológico y el crecimiento de tumores, con y sin la aplicación de quimioterapia. El primero de ellos considera únicamente la dinámica entre las células tumorales y los linfocitos, mientras que el segundo introduce el efecto de tratamientos de quimioterapia. En ambos casos, se han formulado sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias y se ha llevado a cabo un análisis detallado de los puntos de equilibrio y de su estabilidad local mediante el cálculo de la matriz jacobiana.

Los resultados obtenidos permiten comprender mejor la dinámica del sistema bajo distintas condiciones iniciales y parámetros, lo cual es fundamental para anticipar el desarrollo de la enfermedad. Este tipo de estudios contribuye significativamente a optimizar la estrategia terapéutica, facilitando la elección de protocolos de tratamiento más eficientes, con el objetivo de maximizar la eliminación de células cancerígenas y minimizar el daño al sistema inmunológico. En consecuencia, este enfoque puede repercutir en una mayor tasa de éxito para los pacientes y en tratamientos más personalizados y eficaces.

### Trabajo futuro

A partir de los resultados alcanzados, se identifican diversas posibles líneas de trabajo futuro que permitirían ampliar el análisis realizado. Una de ellas consiste en estudiar la estabilidad global de los puntos de equilibrio, lo que ofrecería una visión más completa del comportamiento del sistema para cualquier condi-

## Capítulo 5. Conclusiones y trabajo futuro

---

ción inicial del plano de fases. Este tipo de análisis requeriría utilizar funciones de Lyapunov, una herramienta propia de niveles más avanzados. Otra línea de investigación interesante sería el análisis de la existencia de conjuntos atractores, lo cual facilitaría una caracterización completa de la dinámica a largo plazo del sistema. Para abordar esta cuestión, sería necesario recurrir a la teoría de sistemas dinámicos autónomos.

Además, sería relevante incorporar retardos temporales en las ecuaciones del modelo, dado que ciertos procesos biológicos, como la activación del sistema inmunológico o los efectos de la quimioterapia, no son instantáneos. La inclusión de estos retardos haría el modelo más realista, aunque también exigiría técnicas más complejas de análisis. Asimismo, otra posibilidad consistiría en suponer que algunos coeficientes del modelo dependen del tiempo, lo que implicaría abandonar el estudio clásico de los puntos de equilibrio y analizar la evolución del sistema mediante herramientas de sistemas dinámicos no autónomos.

En definitiva, el trabajo realizado ha permitido abordar con éxito la modelización de la interacción entre tumores y el sistema inmunológico, así como evaluar el impacto de la quimioterapia mediante herramientas matemáticas. Aunque se ha centrado especialmente en el cálculo de puntos de equilibrio y en el análisis de su estabilidad local, el estudio ha abierto nuevas perspectivas de análisis que podrían contribuir en el futuro a una comprensión más completa y profunda de este tipo de fenómenos.

# Bibliografía

- [1] World Health Organization, *Cancer-Key Facts*, 2025. dirección: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer#:~:text=risk%20factor%20for%20lung%20cancer>.
- [2] H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel et al., «Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries», *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 71, n.º 3, págs. 209-249, 2021.
- [3] Y. Liu, X. Wang, J. Zhang y Z. Chen, «Exploring treatment options in cancer: tumor treatment strategies», *Signal Transduction and Targeted Therapy*, vol. 9, n.º 175, 2024.
- [4] S. P. Ling, Y. Y. Lim, S. H. Tan e Y. Y. Lim, «Role of Immunotherapy in the Treatment of Cancer: A Systematic Review», *Cancers*, vol. 14, n.º 21, 2022.
- [5] G. Yin, H. Zhang y W. Wang, «A Review of Mathematical Models for Tumor Dynamics and Treatment Resistance Evolution of Solid Tumors», *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, vol. 8, n.º 10, págs. 720-737, 2019.
- [6] N. Ahmed, M. Elhoseny, H. Alsulami y H. Faheem, «Mathematical Model of Cancer with Ordinary Differential Equations», *Contemporary Mathematics*, vol. 5, n.º 3, 2024.
- [7] A. J. Lotka, *Elements of Physical Biology*. Williams & Wilkins, 1925.
- [8] V. Volterra, «Fluctuations in the Abundance of a Species considered Mathematically», *Nature*, vol. 118, 1926.
- [9] M. Kuznetsov V. and Taylor, «Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: Parameter estimation and global bifurcation analysis», *Bulletin of Mathematical Biology*, vol. 56, n.º 2, págs. 295-321, 1994.
- [10] D. Kirschner y J. C. Panetta, «Modeling Immunotherapy of the Tumor-Immune Interaction», *Journal of Mathematical Biology*, vol. 37, n.º 3, págs. 235-252, 1998.
- [11] L. G. De Pillis, W. GU y A. E. Radunskaya, «Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations», *Journal of Theoretical Biology*, vol. 238, n.º 4, págs. 841-862, 2006.
- [12] S. T. R. Pinho y H. I. Freedman, «A chemotherapy model for cancer treatment with functional tumor volume», *Mathematical and Computer Modeling*, vol. 36, n.º 7-8, págs. 773-803, 2002.

## BIBLIOGRAFÍA

---

- [13] A. d'Onofrio, «Delay-induced oscillatory dynamics in tumor-immune system interaction», *Mathematical and Computer Modelling*, vol. 51, n.º 5-6, págs. 572-591, 2010.
- [14] N. Bellomo, N. K. Li y P. Maini, «On the foundations of cancer modelling: selected topics, speculation, and perspectives», *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, vol. 18, n.º 4, págs. 593-646, 2008.
- [15] J. D. Murray, *Mathematical Biology II: Spatial Models and Biomedical Applications*. Springer, 2003.
- [16] M. Martcheva, *An Introduction to Mathematical Epidemiology*. SpringerVerlag, 2015.

# **Anexos**



## Apéndice A

# Preliminares sobre sistemas diferenciales ordinarios

En este Apéndice A se explorará el análisis de sistemas diferenciales no lineales de primer orden, así como su aplicación en la modelización de fenómenos reales.

### A.1. Definiciones básicas

**Definición A.1.1.** *Un sistema diferencial ordinario (SDO) de primer orden y dimensión  $n \in \mathbb{N}$  en forma normal es una expresión de la forma*

$$y_1'(t) = f_1(t, y_1(t), y_2(t), \dots, y_n(t)), \quad (\text{A.1})$$

$$y_2'(t) = f_2(t, y_1(t), y_2(t), \dots, y_n(t)), \quad (\text{A.2})$$

$$\vdots \quad \quad \quad \vdots$$

$$y_n'(t) = f_n(t, y_1(t), y_2(t), \dots, y_n(t)), \quad (\text{A.3})$$

donde  $f_1, f_2, \dots, f_n : \Omega \subseteq \mathbb{R}^{n+1} \rightarrow \mathbb{R}$  son funciones dadas,  $t$  es la variable independiente, las funciones  $y_1, y_2, \dots, y_n$  son las funciones incógnita que solo dependen de  $t$  e  $y_1', y_2', \dots, y_n'$  son las derivadas de las funciones incógnita respecto de  $t$ .

**Definición A.1.2.** *Una solución de (A.1)-(A.3) es cualquier conjunto de funciones  $y_1, y_2, \dots, y_n : (a, b) \rightarrow \mathbb{R}$  satisfaciendo:*

- (i) Existe  $y_i'(t), \forall t \in (a, b), \forall i = 1, 2, \dots, n$ .
- (ii)  $(t, y_1(t), y_2(t), \dots, y_n(t)) \in \Omega, \forall t \in (a, b)$ .
- (iii)  $y_i'(t) = f_i(t, y_1(t), y_2(t), \dots, y_n(t)), \forall t \in (a, b), \forall i = 1, 2, \dots, n$ .

Diremos entonces que  $y = (y_1, y_2, \dots, y_n)^T$  es solución de (A.1)-(A.3) en  $(a, b)$ .

**Observación A.1.1.** *Generalmente consideraremos un conjunto abierto  $\Omega \subseteq \mathbb{R}^{n+1}$  y  $f = (f_1, f_2, \dots, f_n)^T \in C^0(\Omega; \mathbb{R}^n)$ , con lo que (i) en la Definición A.1.2 puede sustituirse por la condición  $y \in C^1((a, b); \mathbb{R}^n)$ .*

**Definición A.1.3.** Denominamos problema de valores iniciales (PVI) o problema de Cauchy (PC) para el SDO (A.1)-(A.3) al problema consistente en, fijado un punto  $(t_0, y_1^0, \dots, y_n^0) \in \Omega$ , hallar una solución de (A.1)-(A.3) en  $(a, b)$  tal que  $t_0 \in (a, b)$  y se verifique que  $y_1(t_0) = y_1^0, \dots, y_n(t_0) = y_n^0$ . En tal caso se dice que  $y = (y_1, y_2, \dots, y_n)^T$  es una solución en  $(a, b)$  del problema de Cauchy

$$y_1'(t) = f_1(t, y_1(t), y_2(t), \dots, y_n(t)), \quad (\text{A.4})$$

$$y_2'(t) = f_2(t, y_1(t), y_2(t), \dots, y_n(t)), \quad (\text{A.5})$$

$$\vdots \quad \quad \quad \vdots$$

$$y_n'(t) = f_n(t, y_1(t), y_2(t), \dots, y_n(t)), \quad (\text{A.6})$$

$$y_1(t_0) = y_1^0, \dots, y_n(t_0) = y_n^0. \quad (\text{A.7})$$

**Teorema A.1.1.** (de Picard): Sean  $\Omega \subseteq \mathbb{R}^{n+1}$  un conjunto abierto no vacío y consideraremos  $f_1, f_2, \dots, f_n : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$  funciones tales que

(i)  $f_1, f_2, \dots, f_n \in C^0(\Omega)$ ,

(ii) existen

$$\frac{\partial f_i}{\partial y_j}(t, y_1, \dots, y_n), \quad \forall i, j = 1, \dots, n,$$

y son continuas en  $\Omega$ .

Entonces, para cada  $(t_0, y_1^0, \dots, y_n^0) \in \Omega$ , existe una única solución maximal del problema de Cauchy (A.4)-(A.7) en su intervalo maximal de existencia  $(a, b)$ , que es abierto.

**Observación A.1.2.** Si solo se verifica la condición (i) del Teorema A.1.1, solo es posible demostrar la existencia (Teorema de Peano), pero no podemos asegurar la unicidad.

**Observación A.1.3.** Bajo las condiciones del Teorema A.1.1 es posible demostrar que la solución maximal del problema de Cauchy (A.4)-(A.7) es continua respecto de los datos iniciales.

**Teorema A.1.2.** Sea  $(a, b)$  el intervalo maximal de existencia de la solución del problema de Cauchy (A.4)-(A.7). Entonces, se tiene que:

1. Si  $|b| < +\infty$ , entonces  $\lim_{t \rightarrow b^-} |y(t)| = +\infty$ .

2. Si  $|a| > -\infty$ , entonces  $\lim_{t \rightarrow a^+} |y(t)| = +\infty$ .

## A.2. Teoría cualitativa de sistemas diferenciales autónomos

Esta sección está dedicada al análisis de los sistemas diferenciales autónomos, es decir, aquellos que se escriben de la forma

$$y_1'(t) = f_1(y_1(t), y_2(t), \dots, y_n(t)), \quad (\text{A.8})$$

$$y_2'(t) = f_2(y_1(t), y_2(t), \dots, y_n(t)), \quad (\text{A.9})$$

$$\vdots \qquad \qquad \qquad \vdots$$

$$y_n'(t) = f_n(y_1(t), y_2(t), \dots, y_n(t)), \quad (\text{A.10})$$

donde  $f_1, f_2, \dots, f_n : \mathcal{X} \subseteq \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ , siendo  $\mathcal{X}$  abierto, son funciones dadas que no dependen explícitamente de la variable  $t$ .

En lo que sigue, trabajaremos con el sistema (A.8)-(A.10) escrito en forma compacta y complementado con condiciones iniciales, es decir, trabajaremos con el siguiente problema de Cauchy

$$y'(t) = f(y(t)), \quad (\text{A.11})$$

$$y(0) = y_0, \quad (\text{A.12})$$

donde

$$y(t) = \begin{bmatrix} y_1(t) \\ y_2(t) \\ \vdots \\ y_n(t) \end{bmatrix}, \quad f(y(t)) = \begin{bmatrix} f_1(y_1(t), \dots, y_n(t)) \\ f_2(y_1(t), \dots, y_n(t)) \\ \vdots \\ f_n(y_1(t), \dots, y_n(t)) \end{bmatrix} \quad \text{e} \quad y_0 = \begin{bmatrix} y_1^0 \\ y_2^0 \\ \vdots \\ y_n^0 \end{bmatrix},$$

siendo  $f : \mathcal{X} \subseteq \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ , con  $\mathcal{X}$  abierto, funciones tales que existe una única solución del problema de Cauchy (A.11)-(A.12).

Dicha solución vendrá dada como

$$y(t; y_0) = \begin{bmatrix} y_1(t; y_1^0) \\ y_2(t; y_2^0) \\ \vdots \\ y_n(t; y_n^0) \end{bmatrix}, \quad \forall t \in (a, b) \ni 0,$$

donde  $(a, b)$  denota el intervalo maximal de existencia de la solución, que debe contener al tiempo inicial  $t_0 = 0$  considerado.

**Observación A.2.1.** De aquí en adelante, escribiremos  $y(t; y_0)$  en lugar de  $y(t)$ , para explicitar el dato inicial con el que se está trabajando.

En el caso de sistemas no lineales, suele ser extremadamente difícil, e incluso imposible, obtener una expresión explícita de sus soluciones. Sin embargo, aprenderemos nuevas técnicas que nos permitirán extraer información relevante sobre estas soluciones y, en consecuencia, sobre el fenómeno modelado, incluso sin conocerlas de forma explícita.

### A.2.1. Trayectorias y plano de fases

En primer lugar, supongamos que disponemos de una forma de representar gráficamente las funciones solución del problema de Cauchy (A.11)-(A.12).

Una primera idea de representación puede ser ver la evolución de las funciones solución en función del tiempo, es decir, representar las funciones  $t \rightarrow y(t; y_0)$ .

Sin embargo, también podemos representar la curva

$$\gamma_{y_0} := \{y(t; y_0), \quad t \in (a, b)\},$$

que denominaremos órbita o trayectoria de la solución, con dato inicial  $y_0$ . Además, al espacio en el que representamos dicha órbita lo denominaremos diagrama de fases o espacio de fases.

Obsérvese que, al elegir distintos datos iniciales, las órbitas asociadas a cada uno de ellos no pueden cortarse en el diagrama de fases, como consecuencia de la unicidad de la solución.

Consideramos ahora una órbita  $\gamma_{y_0}$  asociada al dato inicial  $y_0$  y tomamos un punto  $y^* = (y_1^*, y_2^*, \dots, y_n^*)$  sobre dicha curva. Podemos calcular entonces

$$f(y^*) = \begin{bmatrix} f_1(y_1^*, y_2^*, \dots, y_n^*) \\ f_2(y_1^*, y_2^*, \dots, y_n^*) \\ \vdots \\ f_n(y_1^*, y_2^*, \dots, y_n^*) \end{bmatrix} \in \mathbb{R}^n,$$

que es el vector tangente a la órbita  $\gamma_{y_0}$  en el punto  $y^*$ .

### A.2.2. Puntos de equilibrio y estabilidad

Cuando trabajamos con sistemas autónomos a menudo surgen soluciones que son constantes, del tipo

$$y(t; y_0) = y_0, \quad \forall t \in (a, b).$$

Estas soluciones son especialmente relevantes y se corresponden con lo que denominaremos punto de equilibrio del sistema (A.11).

**Definición A.2.1.** Un punto  $y^* = (y_1^*, y_2^*, \dots, y_n^*)^T \in \mathcal{X}$  se denomina punto de equilibrio del sistema (A.11) si se verifica que

$$f_1(y_1^*, y_2^*, \dots, y_n^*) = 0, \quad f_2(y_1^*, y_2^*, \dots, y_n^*) = 0, \quad \dots, \quad f_n(y_1^*, y_2^*, \dots, y_n^*) = 0.$$

A continuación, vamos a ver cómo los puntos de equilibrio proporcionan información útil sobre el comportamiento de las soluciones del problema de Cauchy (A.11)-(A.12) en un entorno de tales equilibrios.

**Definición A.2.2.** Un punto de equilibrio  $y^* = (y_1^*, y_2^*, \dots, y_n^*)^T$  del problema de Cauchy (A.11)-(A.12) se dice que es localmente estable si  $\forall \epsilon > 0$ , existe  $\delta > 0$  de tal forma que si

$$\|y_0 - y^*\| < \delta,$$

## A.2. Teoría cualitativa de sistemas diferenciales autónomos

---

entonces

$$\|y(t; y_0) - y^*\| < \epsilon, \quad \forall t \geq 0.$$

En otras palabras, las soluciones que parten “cerca” del equilibrio  $y^*$  siempre se mantienen “cerca” de él.

**Definición A.2.3.** Un punto de equilibrio del problema de Cauchy (A.11)-(A.12) se dice que es localmente inestable si no es localmente estable.

**Definición A.2.4.** Un punto de equilibrio  $y^* = (y_1^*, y_2^*, \dots, y_n^*)^T$  del problema de Cauchy (A.11)-(A.12) se dice que es localmente atractivo o localmente convergente si existe  $\eta > 0$  de tal forma que para cualquier dato inicial  $y_0$ , si

$$\|y_0 - y^*\| < \eta,$$

entonces

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} y(t; y_0) = y^*.$$

En otras palabras, las soluciones que parten “cerca” del equilibrio convergen a él.

**Definición A.2.5.** Sea  $y^* = (y_1^*, y_2^*, \dots, y_n^*)^T$  un punto de equilibrio del problema de Cauchy (A.11)-(A.12). El conjunto

$$B := \{y_0 \in \mathcal{X} : \lim_{t \rightarrow +\infty} y(t; y_0) = y^*\}$$

se denomina base de atracción del equilibrio  $y^*$ .

**Definición A.2.6.** Un punto de equilibrio  $y^* = (y_1^*, y_2^*, \dots, y_n^*)^T$  del problema de Cauchy (A.11)-(A.12) se dice que es localmente asintóticamente estable si es localmente estable y localmente atractivo.

**Definición A.2.7.** Un punto de equilibrio  $y^* = (y_1^*, y_2^*, \dots, y_n^*)^T$  del problema de Cauchy (A.11)-(A.12) se dice que es localmente exponencialmente estable si existen  $\alpha, \beta, \eta > 0$  tales que para cualquier dato inicial  $y_0$  se tiene que si

$$\|y_0 - y^*\| < \eta,$$

entonces

$$\|y(t; y_0) - y^*\| \leq \beta \|y_0 - y^*\| e^{-\alpha t}, \quad t \geq 0.$$

En otras palabras, las soluciones que parten “cerca” del equilibrio se mantienen “cerca” de él y convergen a él de forma exponencial.

Supongamos ahora que  $y^* = (y_1^*, y_2^*, \dots, y_n^*)^T$  es un punto de equilibrio del problema de Cauchy (A.11)-(A.12). Podemos entonces aproximar  $f(y)$  cerca del punto de equilibrio de la siguiente forma:

$$f(y) \approx f(y^*) + Df(y^*)(y - y^*),$$

## Capítulo A. Preliminares sobre sistemas diferenciales ordinarios

---

donde  $Df(y^*)$  es la matriz jacobiana evaluada en  $y^*$ :

$$Df(y^*) = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial y_1} & \frac{\partial f_1}{\partial y_2} & \cdots & \frac{\partial f_1}{\partial y_n} \\ \frac{\partial f_2}{\partial y_1} & \frac{\partial f_2}{\partial y_2} & \cdots & \frac{\partial f_2}{\partial y_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial y_1} & \frac{\partial f_n}{\partial y_2} & \cdots & \frac{\partial f_n}{\partial y_n} \end{bmatrix} (y^*).$$

Como  $y^*$  es un punto de equilibrio, por definición se tiene que  $f(y^*) = 0$ , entonces la aproximación lineal se puede escribir como:

$$f(y) \approx Df(y^*)(y - y^*).$$

Esto nos permite linealizar el SDO del problema de Cauchy en cuestión, en un entorno del punto de equilibrio, es decir, aproximarlo por el siguiente SDO

$$y'(t) \approx Df(y^*)(y - y^*).$$

Debido a la linealización “cerca” del equilibrio, es natural esperar que el comportamiento de las soluciones de nuestro SDO original no lineal sea parecido al comportamiento de las soluciones del SDO lineal aproximado “cerca” del equilibrio.

**Teorema A.2.1.** Sea  $y^* = (y_1^*, y_2^*, \dots, y_n^*)^T$  un punto de equilibrio del sistema (A.11).

- (i) El equilibrio  $y^*$  es localmente exponencialmente estable si todos los autovalores de la matriz  $Df(y^*)$  tienen parte real negativa.
- (ii) El equilibrio  $y^*$  es localmente inestable si algún autovalor de la matriz  $Df(y^*)$  tienen parte real positiva.

## Apéndice B

# Código de las simulaciones numéricas

En este capítulo se incluye el código usado para realizar las diferentes simulaciones numéricas que aparecen a lo largo del trabajo.

### B.1. Modelo Tumor-Sistema Inmunológico

#### B.1.1. Simulación 1 - Inmunidad débil

Corresponde al caso en el cual el tumor crece sin control por falta de respuesta inmune suficiente.

```
1  % Parámetros del modelo
2  r1 = 0.35;
3  r2 = 0.1;
4  K1 = 5e6;
5  K2 = 1e7;
6  alpha1 = 5e-8;
7  alpha2 = 1.5e-9;
8  beta = 2.5e-9;
9  d1 = 0.07;
10
11 % Condiciones iniciales
12 C0 = 2.7e6;
13 H0 = 2.04e5;
14 R0 = 7.18e6;
15
16 % Tiempo de simulación
17 t0 = 0;
18 tf = 100;
19 dt = 0.1; % paso de tiempo
20 N = round((tf - t0)/dt); % número de pasos
21 t = linspace(t0, tf, N+1); % vector de tiempo
```

```
22
23 % Inicialización de variables
24 C = zeros(1, N+1);
25 H = zeros(1, N+1);
26 R = zeros(1, N+1);
27 C(1) = C0;
28 H(1) = H0;
29 R(1) = R0;
30
31 % Método de Euler (diferencias finitas)
32 for n = 1:N
33     dC = r1*C(n)*(1 - C(n)/K1) - alpha1*C(n)*H(n);
34     dH = beta*H(n)*R(n) - d1*H(n) - alpha2*C(n)*H(n);
35     dR = r2*R(n)*(1 - R(n)/K2) - beta*H(n)*R(n);
36
37     C(n+1) = C(n) + dt * dC;
38     H(n+1) = H(n) + dt * dH;
39     R(n+1) = R(n) + dt * dR;
40 end
41
42 % Gráficos
43 figure;
44 plot(t, C, 'LineWidth', 2); hold on;
45 plot(t, H, 'LineWidth', 2);
46 plot(t, R, 'LineWidth', 2);
47 xlabel('\bf Tiempo ($t$)', 'Interpreter', 'latex', 'FontSize', 25)
48 ylabel("\bf N\{u\}mero de individuos", 'Interpreter', 'latex', 'FontSize', 25)
49 title("\bf Evoluci\{o\}n temporal", 'Interpreter', 'latex', 'FontSize', 25)
50 legend("C\{e\}lulas cancer\{i\}genas", 'Linfocitos en caza', 'Linfocitos en
↪ reposo', 'Interpreter', 'latex', 'FontSize', 25);
51 grid on;
52 set(gca, 'FontSize', 40)
```

Código fuente 1: Simulación con respuesta inmune débil.

### B.1.2. Simulación 2 - Equilibrio parcial

Corresponde al caso donde el tumor y el sistema inmunológico coexisten en equilibrio sin eliminación total.

```
1 % Parámetros del modelo
2 r1 = 0.18;
3 r2 = 0.0245;
4 K1 = 5e6;
5 K2 = 1e7;
6 alpha1 = 1.101e-7;
7 alpha2 = 3.422e-10;
8 beta = 6.2e-9;
```

## B.1. Modelo Tumor-Sistema Inmunológico

```
9 d1 = 0.0412;
10
11 % Condiciones iniciales
12 C0 = 2.7e6;
13 H0 = 2.04e5;
14 R0 = 7.18e6;
15
16 % Tiempo de simulación
17 t0 = 0;
18 tf = 100;
19 dt = 0.1; % paso de tiempo
20 N = round((tf - t0)/dt); % número de pasos
21 t = linspace(t0, tf, N+1); % vector de tiempo
22
23 % Inicialización de variables
24 C = zeros(1, N+1);
25 H = zeros(1, N+1);
26 R = zeros(1, N+1);
27 C(1) = C0;
28 H(1) = H0;
29 R(1) = R0;
30
31 % Método de Euler (diferencias finitas)
32 for n = 1:N
33     dC = r1*C(n)*(1 - C(n)/K1) - alpha1*C(n)*H(n);
34     dH = beta*H(n)*R(n) - d1*H(n) - alpha2*C(n)*H(n);
35     dR = r2*R(n)*(1 - R(n)/K2) - beta*H(n)*R(n);
36
37     C(n+1) = C(n) + dt * dC;
38     H(n+1) = H(n) + dt * dH;
39     R(n+1) = R(n) + dt * dR;
40 end
41
42 % Gráficos
43 figure;
44 plot(t, C, 'LineWidth', 2); hold on;
45 plot(t, H, 'LineWidth', 2);
46 plot(t, R, 'LineWidth', 2);
47 xlabel('\bf Tiempo ($t$)', 'Interpreter', 'latex', 'FontSize', 25)
48 ylabel("\bf N\{u\}mero de individuos", 'Interpreter', 'latex', 'FontSize', 25)
49 title("\bf Evoluci\{o\}n temporal", 'Interpreter', 'latex', 'FontSize', 25)
50 legend("C\{e\}lulas cancer\{i\}genas", 'Linfocitos en caza', 'Linfocitos en
↵ reposo', 'Interpreter', 'latex', 'FontSize', 25);
51 grid on;
52 set(gca, 'FontSize', 40)
```

Código fuente 2: Simulación con respuesta inmune parcial.

### B.1.3. Simulación 3 - Inmunidad eficaz

Corresponde al caso donde el sistema inmunológico elimina el tumor gracias a una fuerte activación.

```
1  % Parámetros del modelo
2  r1 = 0.18;
3  r2 = 0.0245;
4  K1 = 5e6;
5  K2 = 1e7;
6  alpha1 = 1.101e-7;
7  alpha2 = 3.422e-10;
8  beta = 1e-8;
9  d1 = 0.0412;
10
11 % Condiciones iniciales
12 C0 = 2.7e6;
13 H0 = 2.04e5;
14 R0 = 7.18e6;
15
16 % Tiempo de simulación
17 t0 = 0;
18 tf = 100;
19 dt = 0.01; % paso de tiempo
20 N = round((tf - t0)/dt); % número de pasos
21 t = linspace(t0, tf, N+1); % vector de tiempo
22
23 % Inicialización de variables
24 C = zeros(1, N+1);
25 H = zeros(1, N+1);
26 R = zeros(1, N+1);
27 C(1) = C0;
28 H(1) = H0;
29 R(1) = R0;
30
31 % Método de Euler (diferencias finitas)
32 for n = 1:N
33     dC = r1*C(n)*(1 - C(n)/K1) - alpha1*C(n)*H(n);
34     dH = beta*H(n)*R(n) - d1*H(n) - alpha2*C(n)*H(n);
35     dR = r2*R(n)*(1 - R(n)/K2) - beta*H(n)*R(n);
36
37     C(n+1) = C(n) + dt * dC;
38     H(n+1) = H(n) + dt * dH;
39     R(n+1) = R(n) + dt * dR;
40 end
41
42 % Gráficos
43 figure;
44 subplot(2,1,1);
```

## B.2. Modelo Tumor–Sistema Inmunológico con Aplicación de Quimioterapia

```
45 plot(t, C, 'LineWidth', 2); hold on;
46 plot(t, H, 'LineWidth', 2);
47 plot(t, R, 'LineWidth', 2);
48 xlabel('\bf Tiempo ($t$)', 'Interpreter', 'latex', 'FontSize', 25)
49 ylabel("\bf N\{u\}mero de individuos", 'Interpreter', 'latex', 'FontSize', 25)
50 title("\bf Evoluci\{o\}n temporal", 'Interpreter', 'latex', 'FontSize', 25)
51 legend("C\{e\}lulas cancer\{i\}genas", 'Linfocitos en caza', 'Linfocitos en
↪ reposo', 'Interpreter', 'latex', 'FontSize', 25);
52 grid on;
53 set(gca, 'FontSize', 40)
```

Código fuente 3: Simulación con respuesta inmune eficaz.

## B.2. Modelo Tumor–Sistema Inmunológico con Aplicación de Quimioterapia

### B.2.1. Simulación 1 - Inmunidad débil y quimioterapia ineficaz

Corresponde al caso en el que ni el sistema inmunológico ni la quimioterapia logran frenar el crecimiento tumoral.

```
1 % Parámetros biológicos
2 q1 = 0.18;
3 q2 = 0.0245;
4 K1 = 5e6;
5 K2 = 1e7;
6 alpha1 = 1.101e-7;
7 alpha2 = 3.422e-10;
8 beta1 = 1e-9;
9 d1 = 4.12e-2;
10
11 % Parámetros de quimioterapia
12 p1 = 8e-3;
13 p2 = 2e-3;
14 p3 = 1e-4;
15 a1 = 1e6;
16 a2 = 1e6;
17 a3 = 1e6;
18 g1 = 0.5e-9;
19 g2 = 0.5e-9;
20 g3 = 0.5e-9;
21 Delta = 0.1; % Aplicación débil
22 xi = 0.01; % Eliminación rápida
23
24 % Condiciones iniciales
25 C0 = 2.7e6;
26 H0 = 2.04e5;
```

## Capítulo B. Código de las simulaciones numéricas

```
27 R0 = 7.18e6;
28 Z0 = 0;
29
30 % Tiempo de simulación
31 t0 = 0; tf = 100; dt = 0.1;
32 N = round((tf - t0)/dt);
33 t = linspace(t0, tf, N+1);
34
35 % Inicialización
36 C = zeros(1, N+1); H = zeros(1, N+1); R = zeros(1, N+1); Z = zeros(1, N+1);
37 C(1) = C0; H(1) = H0; R(1) = R0; Z(1) = Z0;
38
39 % Método de Euler
40 for n = 1:N
41     consumo = (g1*C(n)/(a1 + C(n)) + g2*H(n)/(a2 + H(n)) + g3*R(n)/(a3 +
42     ↪ R(n))) * Z(n);
43     dC = q1*C(n)*(1 - C(n)/K1) - alpha1*C(n)*H(n) - (p1*C(n)/(a1 + C(n))) *
44     ↪ Z(n);
45     dH = beta1*H(n)*R(n) - d1*H(n) - alpha2*C(n)*H(n) - (p2*H(n)/(a2 + H(n))) *
46     ↪ Z(n);
47     dR = q2*R(n)*(1 - R(n)/K2) - beta1*H(n)*R(n) - (p3*R(n)/(a3 + R(n))) *
48     ↪ Z(n);
49     dZ = (Delta - Z(n))*xi - consumo;
50
51     C(n+1) = C(n) + dt * dC;
52     H(n+1) = H(n) + dt * dH;
53     R(n+1) = R(n) + dt * dR;
54     Z(n+1) = max(0, Z(n) + dt * dZ); % evita valores negativos
55 end
56
57 % Gráficos
58 figure;
59 plot(t, C, 'LineWidth', 2); hold on;
60 plot(t, H, 'LineWidth', 2);
61 plot(t, R, 'LineWidth', 2);
62 plot(t, Z * 1e6, 'black--', 'LineWidth', 2); % amplifica visualmente Z
63 xlabel('\bf Tiempo ($t$)', 'Interpreter', 'latex', 'FontSize', 25)
64 ylabel("\bf N\{u\}mero de individuos", 'Interpreter', 'latex', 'FontSize', 25)
65 title("\bf Evoluci\{o\}n temporal", 'Interpreter', 'latex', 'FontSize', 25)
66 legend("C\{e\}lulas cancer\{i\}genas", 'Linfocitos en caza', 'Linfocitos en
67 ↪ reposo', "Agente quimioterap\{e\}utico
68 ↪ ", 'Interpreter', 'latex', 'FontSize', 25);
69 grid on;
70 set(gca, 'FontSize', 40)
```

Código fuente 4: Simulación con respuesta inmune débil y tratamiento farmacológico ineficaz.

## B.2. Modelo Tumor–Sistema Inmunológico con Aplicación de Quimioterapia

### B.2.2. Simulación 2 - Tratamiento farmacológico mejorado sin efecto antitumoral claro

Corresponde al caso en el que, aunque se mejora la acumulación del fármaco, el tumor persiste debido a la baja eficacia inmunológica.

```
1  % Parámetros biológicos
2  q1 = 0.18;
3  q2 = 0.0245;
4  K1 = 5e6;
5  K2 = 1e7;
6  alpha1 = 1.101e-7;
7  alpha2 = 3.422e-10;
8  beta1 = 1e-9;
9  d1 = 4.12e-2;
10
11 % Parámetros de quimioterapia
12 p1 = 8e-3;
13 p2 = 2e-3;
14 p3 = 1e-4;
15 a1 = 1e6;
16 a2 = 1e5;
17 a3 = 1e6;
18 g1 = 0.5e-9;
19 g2 = 0.5e-9;
20 g3 = 0.5e-9;
21 Delta = 2.0;           % Aplicación fuerte
22 xi = 0.002;          % Eliminación lenta
23
24 % Condiciones iniciales
25 C0 = 2.7e6;
26 H0 = 2.04e5;
27 R0 = 7.18e6;
28 Z0 = 0;
29
30 % Tiempo de simulación
31 t0 = 0; tf = 100; dt = 0.1;
32 N = round((tf - t0)/dt);
33 t = linspace(t0, tf, N+1);
34
35 % Inicialización
36 C = zeros(1, N+1); H = zeros(1, N+1); R = zeros(1, N+1); Z = zeros(1, N+1);
37 C(1) = C0; H(1) = H0; R(1) = R0; Z(1) = Z0;
38
39 % Método de Euler
40 for n = 1:N
41     consumo = (g1*C(n)/(a1 + C(n)) + g2*H(n)/(a2 + H(n)) + g3*R(n)/(a3 +
42     ↪ R(n))) * Z(n);
43     dC = q1*C(n)*(1 - C(n)/K1) - alpha1*C(n)*H(n) - (p1*C(n)/(a1 + C(n))) *
44     ↪ Z(n);
```

## Capítulo B. Código de las simulaciones numéricas

```
43     dH = beta1*H(n)*R(n) - d1*H(n) - alpha2*C(n)*H(n) - (p2*H(n)/(a2 + H(n)))
      ↪ * Z(n);
44     dR = q2*R(n)*(1 - R(n)/K2) - beta1*H(n)*R(n) - (p3*R(n)/(a3 + R(n))) *
      ↪ Z(n);
45     dZ = (Delta - Z(n))*xi - consumo;
46
47     C(n+1) = C(n) + dt * dC;
48     H(n+1) = H(n) + dt * dH;
49     R(n+1) = R(n) + dt * dR;
50     Z(n+1) = max(0, Z(n) + dt * dZ);
51 end
52
53 % Gráficos
54 figure;
55 plot(t, C, 'LineWidth', 2); hold on;
56 plot(t, H, 'LineWidth', 2);
57 plot(t, R, 'LineWidth', 2);
58 plot(t, Z * 1e6, 'black--', 'LineWidth', 2); % amplifica visualmente Z
59 xlabel('\bf Tiempo ($t$)', 'Interpreter', 'latex', 'FontSize', 25)
60 ylabel("\bf N\{u\}mero de individuos", 'Interpreter', 'latex', 'FontSize', 25)
61 title("\bf Evoluci\{o\}n temporal", 'Interpreter', 'latex', 'FontSize', 25)
62 legend("C\{e\}lulas cancer\{i\}genas", 'Linfocitos en caza', 'Linfocitos en
      ↪ reposo', "Agente quimioterap\{e\}utico
      ↪ ", 'Interpreter', 'latex', 'FontSize', 25);
63 grid on;
64 set(gca, 'FontSize', 40)
```

Código fuente 5: Simulación con tratamiento parcialmente mejorado pero sin control tumoral.

### B.2.3. Simulación 3 - Eliminación eficaz del tumor por tratamiento combinado

Corresponde al caso en el que el sistema inmune se activa intensamente y la quimioterapia se mantiene a niveles eficaces.

```
1     % Parámetros biológicos
2     q1 = 0.15;
3     q2 = 0.03;
4     K1 = 5e6;
5     K2 = 1e7;
6     alpha1 = 1.5e-7;
7     alpha2 = 2e-10;
8     beta1 = 1e-7;
9     d1 = 0.03;
10
11 % Parámetros de quimioterapia
12 p1 = 8e-3;
```

## B.2. Modelo Tumor–Sistema Inmunológico con Aplicación de Quimioterapia

```
13 p2 = 2e-3;
14 p3 = 1e-4;
15 a1 = 1e6;
16 a2 = 1e6;
17 a3 = 1e6;
18 g1 = 0.5e-9;
19 g2 = 0.5e-9;
20 g3 = 0.5e-9;
21 Delta = 2.0;
22 xi = 0.005;
23
24 % Condiciones iniciales
25 C0 = 2.7e6;
26 H0 = 2.04e5;
27 R0 = 7.18e6;
28 Z0 = 0;
29
30 % Tiempo de simulación
31 t0 = 0; tf = 100; dt = 0.1;
32 N = round((tf - t0)/dt);
33 t = linspace(t0, tf, N+1);
34
35 % Inicialización
36 C = zeros(1, N+1); H = zeros(1, N+1); R = zeros(1, N+1); Z = zeros(1, N+1);
37 C(1) = C0; H(1) = H0; R(1) = R0; Z(1) = Z0;
38
39 % Método de Euler
40 for n = 1:N
41     consumo = (g1*C(n)/(a1 + C(n)) + g2*H(n)/(a2 + H(n)) + g3*R(n)/(a3 +
    ↪ R(n))) * Z(n);
42
43     dC = q1*C(n)*(1 - C(n)/K1) - alpha1*C(n)*H(n) - (p1*C(n)/(a1 + C(n))) *
    ↪ Z(n);
44     dH = beta1*H(n)*R(n) - d1*H(n) - alpha2*C(n)*H(n) - (p2*H(n)/(a2 + H(n)))
    ↪ * Z(n);
45     dR = q2*R(n)*(1 - R(n)/K2) - beta1*H(n)*R(n) - (p3*R(n)/(a3 + R(n))) *
    ↪ Z(n);
46     dZ = (Delta - Z(n))*xi - consumo;
47
48     C(n+1) = C(n) + dt * dC;
49     H(n+1) = H(n) + dt * dH;
50     R(n+1) = R(n) + dt * dR;
51     Z(n+1) = max(0, Z(n) + dt * dZ); % Evita valores negativos
52 end
53
54 % Gráficos
55 figure;
56 plot(t, C, 'LineWidth', 2); hold on;
```

## Capítulo B. Código de las simulaciones numéricas

---

```
57 plot(t, H, 'LineWidth', 2);
58 plot(t, R, 'LineWidth', 2);
59 plot(t, Z * 1e6, 'black--', 'LineWidth', 2); % amplifica visualmente Z
60 xlabel('\bf Tiempo ($t$)', 'Interpreter', 'latex', 'FontSize', 25)
61 ylabel("\bf N\{u\}mero de individuos", 'Interpreter', 'latex', 'FontSize', 25)
62 title("\bf Evoluci\{o\}n temporal", 'Interpreter', 'latex', 'FontSize', 25)
63 legend("C\{e\}lulas cancer\{i\}genas", 'Linfocitos en caza', 'Linfocitos en
↵ reposo', "Agente quimioterap\{e\}utico
↵ ", 'Interpreter', 'latex', 'FontSize', 25);
64 grid on;
65 set(gca, 'FontSize', 40)
```

Código fuente 6: Simulación con eliminación tumoral por respuesta inmune eficaz y quimioterapia sostenida.

### B.2.4. Simulación 4 - Eliminación efectiva del tumor bajo tratamiento intermitente ajustado

Corresponde al caso en el que la quimioterapia se administra de forma intermitente.

```
1 % Parámetros biológicos
2 q1 = 0.18;
3 q2 = 0.0245;
4 K1 = 5e6;
5 K2 = 1e7;
6 alpha1 = 1.2e-7;
7 alpha2 = 2.8e-10;
8 beta1 = 2e-8;
9 d1 = 0.04;
10
11 % Parámetros de quimioterapia
12 p1 = 8e-3;
13 p2 = 2e-3;
14 p3 = 1e-4;
15 a1 = 1e6;
16 a2 = 1e6;
17 a3 = 1e6;
18 g1 = 0.5e-9;
19 g2 = 0.5e-9;
20 g3 = 0.5e-9;
21 xi = 0.005;
22
23 % Condiciones iniciales
24 C0 = 2.7e6;
25 H0 = 2.04e5;
26 R0 = 7.18e6;
27 Z0 = 0;
```

## B.2. Modelo Tumor–Sistema Inmunológico con Aplicación de Quimioterapia

```

28
29 % Tiempo de simulación
30 t0 = 0; tf = 100; dt = 0.1;
31 N = round((tf - t0)/dt);
32 t = linspace(t0, tf, N+1);
33
34 % Inicialización
35 C = zeros(1, N+1); H = zeros(1, N+1); R = zeros(1, N+1); Z = zeros(1, N+1);
36 C(1) = C0; H(1) = H0; R(1) = R0; Z(1) = Z0;
37
38 % Método de Euler
39 for n = 1:N
40     % Quimioterapia pulsada: 5 días ON, 5 días OFF
41     if mod(floor(t(n)/5), 2) == 0
42         Delta_t = 1.5;
43     else
44         Delta_t = 0;
45     end
46
47     consumo = (g1*C(n)/(a1 + C(n)) + g2*H(n)/(a2 + H(n)) + g3*R(n)/(a3 +
48     ↪ R(n))) * Z(n);
49
50     dC = q1*C(n)*(1 - C(n)/K1) - alpha1*C(n)*H(n) - (p1*C(n)/(a1 + C(n))) *
51     ↪ Z(n);
52     dH = beta1*H(n)*R(n) - d1*H(n) - alpha2*C(n)*H(n) - (p2*H(n)/(a2 + H(n)))
53     ↪ * Z(n);
54     dR = q2*R(n)*(1 - R(n)/K2) - beta1*H(n)*R(n) - (p3*R(n)/(a3 + R(n))) *
55     ↪ Z(n);
56     dZ = (Delta_t - Z(n))*xi - consumo;
57
58     C(n+1) = C(n) + dt * dC;
59     H(n+1) = H(n) + dt * dH;
60     R(n+1) = R(n) + dt * dR;
61     Z(n+1) = max(0, Z(n) + dt * dZ);
62 end
63
64 % Gráficos
65 figure;
66 plot(t, C, 'LineWidth', 2); hold on;
67 plot(t, H, 'LineWidth', 2);
68 plot(t, R, 'LineWidth', 2);
69 plot(t, Z * 1e7, 'black--', 'LineWidth', 2); % amplifica visualmente Z
70 xlabel('\bf Tiempo ($t$)', 'Interpreter', 'latex', 'FontSize', 25)
71 ylabel("\bf N\{u\}mero de individuos", 'Interpreter', 'latex', 'FontSize', 25)
72 title("\bf Evoluci\{o\}n temporal", 'Interpreter', 'latex', 'FontSize', 25)
73 legend("C\{e\}lulas cancer\{i\}genas", 'Linfocitos en caza', 'Linfocitos en
74 ↪ reposo', "Agente quimioterap\{e\}utico
75 ↪ ", 'Interpreter', 'latex', 'FontSize', 25);

```

## Capítulo B. Código de las simulaciones numéricas

---

```
70 grid on;  
71 set(gca, 'FontSize', 40)
```

Código fuente 7: Simulación con eliminación tumoral bajo quimioterapia pulsada y acción inmune progresiva.

## **Apéndice C**

# **Informe Turnitin**

A continuación se presenta el informe de originalidad generado por la herramienta Turnitin, correspondiente al Trabajo Fin de Grado.

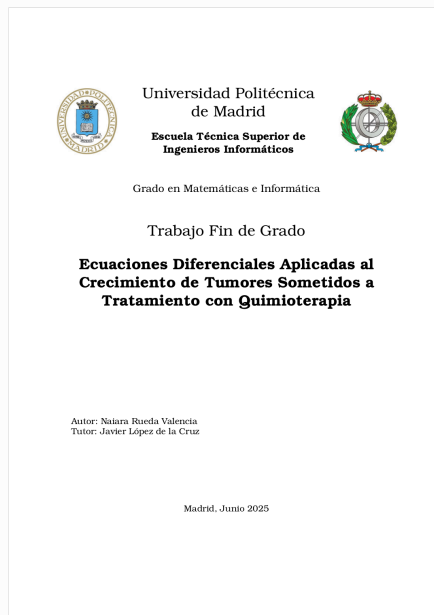


## Digital Receipt


This receipt acknowledges that Turnitin received your paper. Below you will find the receipt information regarding your submission.

The first page of your submissions is displayed below.

Submission author: NAIARA RUEDA VALENCIA  
Assignment title: Turnitin Memoria Final  
Submission title: TFG\_\_Naiara\_\_GMI.pdf  
File name: 8780\_NAIARA\_RUEDA\_VALENCIA\_TFG\_\_Naiara\_\_GMI\_83714\_...  
File size: 1.55M  
Page count: 92  
Word count: 22,945  
Character count: 110,133  
Submission date: 04-Jun-2025 12:20PM (UTC+0200)  
Submission ID: 2691942762



Este documento esta firmado por



<b>Firmante</b>	CN=tfgm.fi.upm.es, OU=CCFI, O=ETS Ingenieros Informaticos - UPM, C=ES
<b>Fecha/Hora</b>	Wed Jun 04 15:47:12 CEST 2025
<b>Emisor del Certificado</b>	EMAILADDRESS=camanager@etsiinf.upm.es, CN=CA ETS Ingenieros Informaticos, O=ETS Ingenieros Informaticos - UPM, C=ES
<b>Numero de Serie</b>	561
<b>Metodo</b>	urn:adobe.com:Adobe.PPKLite:adbe.pkcs7.sha1 (Adobe Signature)