

# **Modelos difusivos del crecimiento de tumores**

Edilia Higuera Zamora

March 29, 2000

**Directores de la Tesis**

**Dra. Catherine García Reimbert Dr. Gustavo Cruz Pacheco**

**Asesor Interno**

**Dr. Javier Albores Velasco**

**A Emelia, Pepe y Roberto.**

# Agradecimientos

Al departamento de Matemáticas y Mecánica del IIMAS-UNAM, por el apoyo brindado durante mi estancia tan agradable en todo este tiempo.

Al Proyecto Universitario de Fenómenos no lineales y mecánica (FENOMECA) el apoyo para obtener la beca tesis del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) proyecto No. G25427-E.



# Contenido

<b>Introducción</b>	<b>7</b>
<b>1 Modelos de Crecimiento</b>	<b>9</b>
1.1 Tumores sólidos y difusivos . . . . .	9
1.2 Etapas del desarrollo del tumor . . . . .	9
1.3 Dinámica del desarrollo de un tumor . . . . .	12
<b>2 Núcleo Necrótico</b>	<b>21</b>
2.1 Partes del Tumor . . . . .	21
2.2 Cálculo de la Capa Viable . . . . .	26
<b>3 La Ecuación de Difusión.</b>	<b>29</b>
3.1 Deducción de la Ecuación de Difusión . . . . .	29
3.2 Soluciones en una dimensión . . . . .	32
3.2.1 Separación de variables . . . . .	32
3.2.2 La Ecuación de difusión con fuente en una di- mensión. . . . .	36
3.2.3 Difusión en dos dimensiones . . . . .	40
3.3 Ecuación de difusión en tres dimensiones con simetría esférica . . . . .	45
<b>4 Ecuaciones de Reacción y Difusión</b>	<b>47</b>
4.1 Difusión de partículas . . . . .	47
4.2 La difusión unidimensional de una sustancia inhibidora .	48
4.3 Difusión del inhibidor en tres dimensiones . . . . .	59
<b>Conclusiones</b>	<b>69</b>

<b>Apéndice I</b>	<b>71</b>
<b>Apéndice II</b>	<b>75</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>77</b>

# Introducción

En las últimas décadas se han desarrollado varios modelos matemáticos para entender las diferentes etapas de la evolución de un tumor. Esto es debido a que las técnicas “in vitro” permiten tener un mejor control de los efectos de diferentes factores que influyen en su crecimiento. En ésta Tesis se estudian algunos modelos matemáticos del crecimiento de tumores cancerosos siguiendo los trabajos de Glass[AdBe], Burton [Bu], Adam [Ad I] [Ad II] , Byrne y Chaplain [ByCh]

Actualmente no existen modelos que incluyan todo el proceso evolutivo del tumor. Sólo se tienen modelos que describen por separado sus diferentes etapas.

En el primer capítulo se estudian modelos clásicos de crecimiento de poblaciones. Esto permite de manera intuitiva establecer los mecanismos del crecimiento de las células del tumor en su primera etapa. También se presentan modelos para aproximarlos mejor a la población de células cancerosas.

En el segundo capítulo se estudia un modelo difusivo de un tumor esferoidal que permite explicar el surgimiento y desarrollo del núcleo necrótico. Usando este modelo se estima también el tamaño de la capa viable.

Debido a que los modelos de tumores considerados en esta tesis son de tipo difusivo, en el capítulo tercero se deduce la ecuación de difusión en tres dimensiones y se resuelve imponiendo simetría esférica.

Como estos tumores secretan sustancias que inhiben su propio crecimiento es importante entender este proceso. En el capítulo cuarto se



utiliza un modelo similar al que se estudió en el capítulo segundo al que se le agrega un término que modela dicho efecto.

# Capítulo 1

## Modelos de Crecimiento

### 1.1 Tumores sólidos y difusivos

Los tumores cancerosos o neoplasias se originan de la alteración de una sola célula o de un grupo de células. Estas células cancerosas se caracterizan usualmente por su rápido y descontrolado crecimiento [Ro]. En seguida se darán las características que distinguen a dos tipos de tumores: sólidos y difusivos.

Los tumores sólidos son compactos con límites bien definidos y el número de células cancerosas es directamente proporcional al volumen. Los tumores difusivos no tienen frontera bien definida y las células cancerosas pueden migrar hacia la periferia del tumor [Cr].

En este capítulo se describen las etapas del desarrollo de los tumores sólidos y se estudian algunos modelos simples que permiten entender las primeras etapas de su crecimiento.

### 1.2 Etapas del desarrollo del tumor

El crecimiento y desarrollo de los tumores sólidos ocurren en dos etapas distintas:

- i. Fase de crecimiento avascular
- ii. Fase de crecimiento vascular.

La primera se llama avascular porque en esa etapa aún no aparecen vasos sanguíneos que alimenten al tumor.

A continuación se presenta una clasificación que ayuda a explicar las etapas en el crecimiento de un tumor.

La fase avascular se divide en

- I) Etapa homogénea
- II) Etapa de formación del núcleo necrótico (que no siempre se presenta).

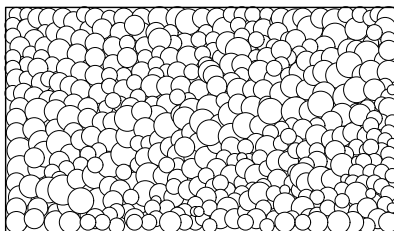
Por otra parte, la fase vascular se divide en

- III) Etapa de vascularización
- IV) Etapa de invasión y metástasis.

Es necesario destacar que en esta tesis sólo se estudiarán las dos primeras.

En la etapa homogénea el crecimiento del tumor sigue el comportamiento del crecimiento de una población de células. Esto se ilustra en la figura 1.2.1, en la cual se muestra un conglomerado de esferoides multicelulares.

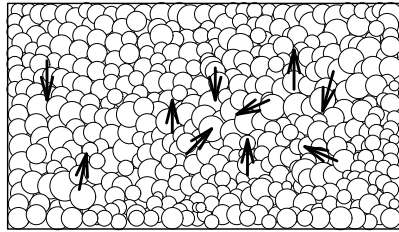
Los esferoides multicelulares son estructuras esféricas avasculares que pueden cultivarse *in vitro* bajo un suministro bien definido de condiciones que hace posible modelar el microambiente de las células *in vitro*.



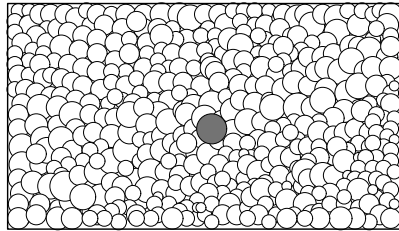
**Figura 1.2.1** Crecimiento de células .

El diámetro de un nódulo avascular mide a lo más dos milímetros.

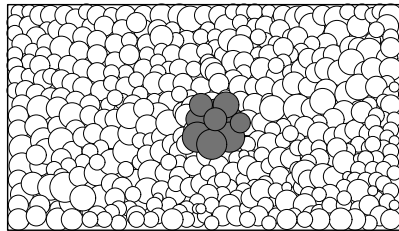
En los siguientes esquemas se ilustra el desarrollo de un tumor en su etapa homogénea. Note que en la figura 1.2.3 aparece un nódulo avascular cuyo crecimiento es anormal respecto al de las otras células.



**Figura 1.2.2.** Alteración de las células por algún estímulo externo.

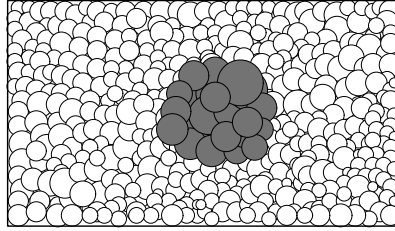


**Figura 1.2.3** Presencia de un nódulo avascular.



**Figura 1.2.4** Agrupación de nódulos avasculares.

Al pasar el tiempo la aglomeración de nódulos deja de ser esferoidal e invade el tejido. La figura 1.2.5 trata de ilustrar este hecho.



**Figura 1.2.5** Formación del Tumor.

Al iniciarse la vascularización, el tumor ya no depende solamente de los procesos de difusión para el transporte de nutrientes, oxígeno y desperdicios y por lo tanto su crecimiento se acelera.

### 1.3 Dinámica del desarrollo de un tumor

En la etapa inicial del crecimiento de un tumor, las células que lo conforman se reproducen a una tasa proporcional al volumen que ocupan en ese momento [Ad].

Con el propósito de entender este crecimiento se explicará el modelo de crecimiento de poblaciones en general ya que éste es más intuitivo. Posteriormente se estudiarán las modificaciones necesarias que corresponden al crecimiento de la población de células cancerosas.

Sea  $N(t)$  el número de individuos de la población a un tiempo  $t$ . Se quiere saber cómo evoluciona  $N(t)$  en el tiempo. El cambio de la población en el intervalo de tiempo  $[t, t+h]$  se puede expresar en la siguiente forma

$$N(t+h) = N(t) + \alpha N(t)h - \beta N(t)h, \quad (1.1)$$

donde  $\alpha$  y  $\beta$  denotan respectivamente las tasas de natalidad y mortalidad por individuo. Por lo tanto,  $\alpha N(t)h$  y  $\beta N(t)h$  denotan la cantidad de individuos que nacen y mueren, respectivamente, durante el intervalo de tiempo  $[t, t+h]$ .

La ecuación anterior se puede escribir como

$$\frac{N(t+h) - N(t)}{h} = (\alpha - \beta)N(t). \quad (1.2)$$

Tomando el límite cuando  $h$  tiende a cero obtenemos

$$\frac{dN}{dt} = (\alpha - \beta)N(t), \quad (1.3)$$

donde  $(\alpha - \beta)$  es la tasa neta de crecimiento de la población por individuo.

Si definimos  $k_0 = \alpha - \beta > 0$  y la suponemos constante, entonces

$$\frac{dN}{dt} = k_0N(t). \quad (1.4)$$

La ecuación anterior se conoce como Ley de Malthus (1798)[Ed] para el crecimiento de una población.

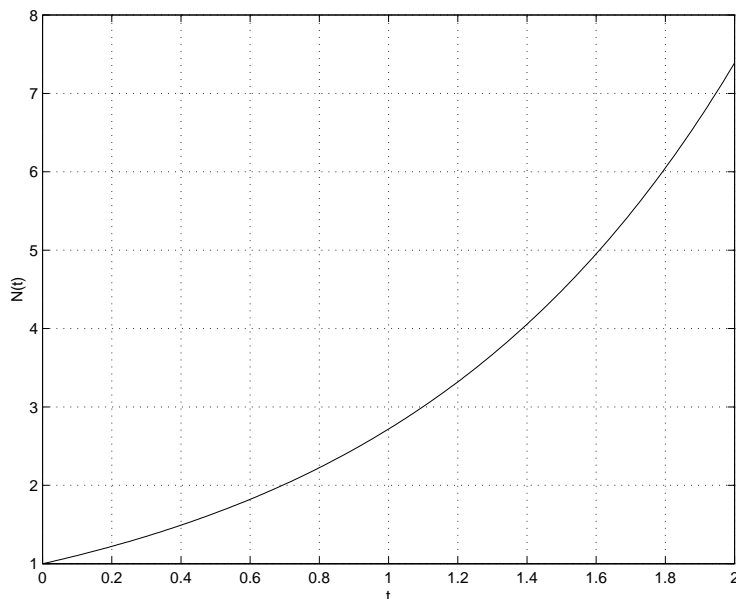
Si la población es  $N_0$  en el tiempo inicial  $t_0$ , entonces  $N(t)$  está dada por

$$N(t) = N_0e^{k_0(t-t_0)}. \quad (1.5)$$

De acuerdo con este modelo, la población de células crece exponencialmente en el tiempo, como lo muestra la ecuación (1.5) y se puede observar en la figura 1.3.1

Sin embargo este modelo no es útil para estimar el crecimiento de cualquier población a tiempos largos. Este modelo lineal es satisfactorio solamente si la población no tiene ningún tipo de limitación.

Cuando la población es demasiado grande, este modelo deja de ser válido. Así pues se tiene que agregar un término que permita considerar



**Figura 1.3.1** Crecimiento exponencial de células.

las limitaciones físicas del problema, como por ejemplo limitaciones de espacio o de alimentos.

Estas limitaciones se reflejan en la capacidad del medio para sustentar a la población. Si la población es muy grande la tasa de crecimiento  $k_0$  es función de la población  $k(N)$ . En este caso se puede suponer que

$$k(N) \approx k_0 - \theta N, \quad \text{donde} \quad 0 < \theta \ll k_0.$$

En esta aproximación lineal el signo menos se debe a que para poblaciones grandes el ritmo de crecimiento disminuye con respecto al de poblaciones pequeñas, por lo tanto el modelo queda como

$$\frac{dN}{dt} = (k_0 - \theta N) N, \quad (1.6)$$

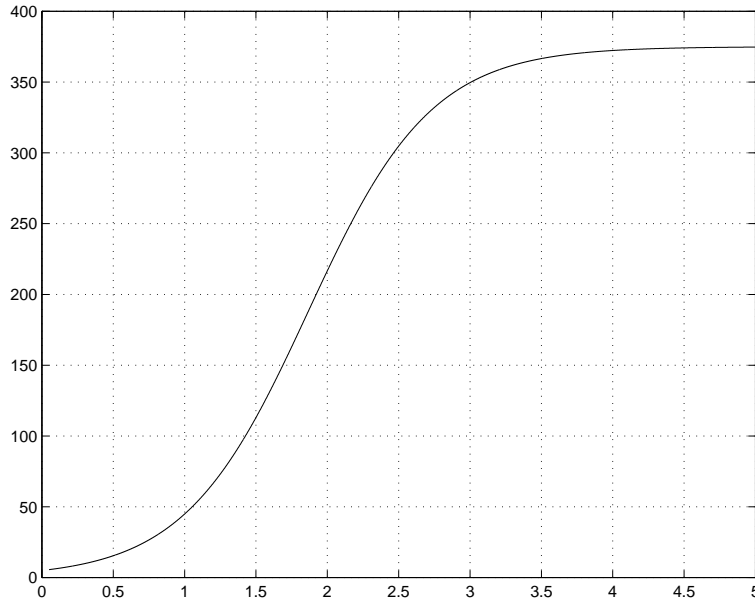
donde  $k_0$  y  $\theta$  son constantes positivas. El *término de saturación* está dado por  $\theta N^2$ .

Para esbozar las curvas integrales de la ecuación (1.6) sin resolverla se encuentran los puntos críticos y la segunda derivada. Un sencillo cálculo nos da

$$N = 0 \quad y \quad N = \frac{k_0}{\theta},$$

$$\frac{d^2N}{dt^2} = (k_0 - 2\theta N)(k_0 - \theta N)N. \quad (1.7)$$

Con esta información se tiene que las curvas integrales tienen forma de S como lo muestra la figura 1.3.2



**Figura 1.3.2** Crecimiento logístico.

Se verifica fácilmente que la solución de la ecuación (1.6) está dada por

$$N = \frac{\theta N_0}{N_0 + e^{-kt}(\theta - N_0)}. \quad (1.8)$$



Esta solución es un caso particular de las soluciones de la ec.(1.1) Como se aprecia en la gráfica 1.3.2, la población de células continuamente se incrementa hasta que tiende al punto estacionario  $\frac{k_0}{\theta}$  en donde se vuelve asintótica, esto ocurre por el agotamiento de nutrientes o por limitaciones de espacio.

En el modelo del crecimiento del tumor es más conveniente medir éste por su volumen  $V(t)$  que por su número de células. En este problema el término de saturación, que en el modelo anterior era cuadrático, se considerará como una potencia más general  $\alpha > 0$ . La ecuación queda así

$$\frac{dV}{dt} = \frac{k}{\alpha} V \left( 1 - \left( \frac{V}{\theta} \right)^\alpha \right). \quad (1.9)$$

Análogamente se puede hacer un análisis cualitativo de las soluciones de esta ecuación, la cual también resolveremos explícitamente. Mediante el cambio de variables

$$\eta = \ln \frac{V}{\theta},$$

se tiene

$$V = \theta e^\eta,$$

de donde se obtiene

$$\frac{d\eta}{dt} = \frac{k}{\alpha} (1 - e^{\alpha\eta}).$$

Separando variables e integrando obtenemos

$$\int \frac{d\eta}{1 - e^{\alpha\eta}} = \frac{k}{\alpha} t + C_0 \quad (1.10)$$

donde  $C_0$  se determina a partir de la condición inicial  $V(0) = V_0$ .

Al realizar la integral se obtiene

$$\int \frac{d\eta}{1 - e^{\alpha\eta}} = \eta - \frac{1}{\alpha} \ln(1 - e^{\alpha\eta}),$$

y al substituir  $\eta$  en términos de  $V$ , usando (1.10) obtenemos

$$\frac{V}{\theta \left(1 - \left(\frac{V}{\theta}\right)^\alpha\right)^{1/\alpha}} = C e^{\frac{kt}{\alpha}}. \quad (1.11)$$

De la condición inicial tenemos que

$$C = \frac{V_0}{\theta \left(1 - \left(\frac{V_0}{\theta}\right)^\alpha\right)^{1/\alpha}},$$

y substituyendo en la ecuación (1.11) se obtiene

$$V^\alpha = \frac{(\theta^\alpha - V_0^\alpha) \theta^\alpha e^{kt}}{(\theta^\alpha - V_0^\alpha + V_0^\alpha e^{kt})} \quad (1.12)$$

lo cual nos conduce a

$$V = \frac{\theta V_0}{(V_0^\alpha + e^{-kt} (\theta^\alpha - 1))^{1/\alpha}} \quad (1.13)$$

Nótese que este resultado incluye la solución logística cuando  $\alpha = 1$ , como la ecuación (1.8).

De la figura 1.3.2 se observa que el punto de inflexión se alcanza a la mitad del valor de la asíntota lo cual es muy restrictivo. En el desarrollo del crecimiento de los tumores en algunas ocasiones se observa el punto de inflexión en valores diferentes por lo cual es necesario estudiar modelos de crecimiento más generales.

Al hacer  $\alpha$  tender a cero en la ecuación (1.9) se obtiene

$$\frac{dV}{dt} = -kV \ln \frac{V}{\theta}. \quad (1.14)$$

Esta ecuación se conoce como la ecuación de Gompertz [Ad].

Separando variables tenemos

$$\frac{dV}{V \ln \frac{V}{\theta}} = -k dt$$

e integrando obtenemos

$$V = \theta \exp \left( c e^{-kt} \right).$$

De la condición inicial  $V(0) = V_0$ , se obtiene que  $c$  satisface

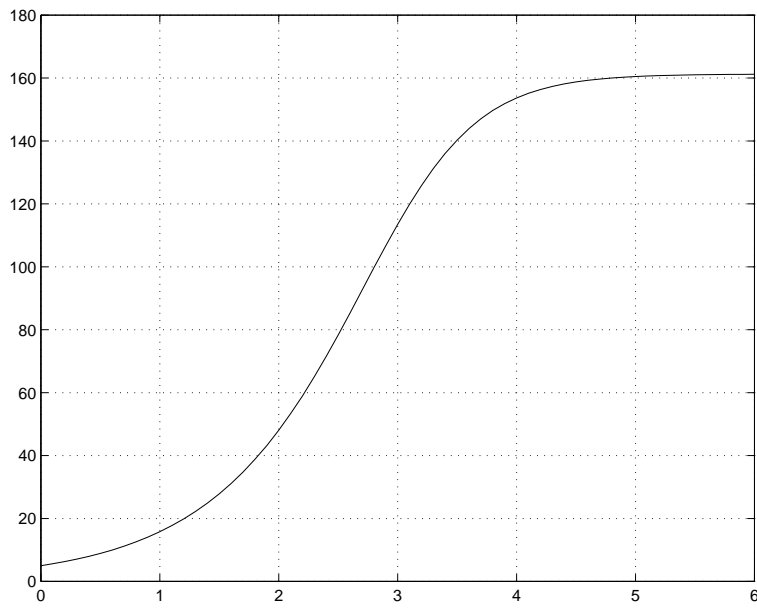
$$V_0 = \theta \exp(c).$$

y por lo tanto

$$V = \theta \exp \left[ \left( \ln \frac{V_0}{\theta} \right) e^{-kt} \right]. \quad (1.15)$$

Las gráficas de estas soluciones pueden verse en la figura 1.3.3

Se observa que cuando  $t$  tiende a infinito, el volumen  $V = \theta$ , es decir no depende de la condición inicial, sólo de  $\theta$ , que se denomina capacidad de carga.



**Figura 1.3.3** Describe la función solución (1.13).



# Capítulo 2

## Núcleo Necrótico

### 2.1 Partes del Tumor

En una segunda etapa del desarrollo de un tumor, las células del centro carecen de nutrientes, por ejemplo, les empieza a faltar oxígeno y comienzan a morir, formando lo que se conoce como núcleo necrótico.

A continuación se desarrolla una teoría de difusión para un tumor esférico donde el suministro de sangre y por lo tanto de oxígeno se encuentra sobre su superficie. Este oxígeno se propagará en el transcurso del tiempo hacia el centro del tumor.

El modelo matemático que estudiaremos en este capítulo es el de Burton[AdBe], quien fue uno de los primeros en introducir la idea de difusión del oxígeno en un modelo de crecimiento esferoidal.

Las suposiciones para este modelo se harán a partir del equilibrio difusivo y son las siguientes:

- a) Simetría esférica, el tumor se considera esférico de radio  $R$ .
- b) La concentración de cualquier nutriente que se considere importante, en este caso la de oxígeno, se mantiene por la circulación sanguínea en la superficie del tumor a un nivel constante.

El suministro de oxígeno o de cualquier otro nutriente a las regiones más profundas del tumor se realiza por difusión. En esta etapa aún no hay circulación sanguínea dentro del tumor.

- c) La razón de consumo de oxígeno por unidad de volumen de tejido no necrótico se considera constante.

Sea  $X(x, t)$  la distribución de la concentración de oxígeno en el punto  $x$  del tumor en el instante  $t$ . De acuerdo al modelo de Burton [AdBe],  $X$  debe satisfacer la ecuación de difusión. Esta ecuación se obtiene con detalle en el capítulo tres de esta tesis. Suponiendo que  $X$  es radialmente simétrica, la ecuación que  $X = X(r, t)$  debe satisfacer es

$$\frac{\partial X}{\partial t} = D \left( \frac{\partial^2 X}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial X}{\partial r} \right) + f$$

donde  $D > 0$  es la constante de difusión de oxígeno y  $f$  el término de fuente, en este caso de suministro de oxígeno, para el cual se tienen dos tipos:

- i) si  $f > 0$ , entonces se está generando oxígeno.
- ii) si  $f < 0$ , se está consumiendo.

Tomando en cuenta que la escala de tiempo de difusión de los nutrientes, en este caso el oxígeno, es mucho más rápido que el tiempo de crecimiento del tumor, es suficiente considerar el límite estacionario de la ecuación de difusión anterior y por lo tanto podemos suponer que  $X$  es independiente de  $t$ . Así

$$0 = D \left( \frac{d^2 X}{dr^2} + \frac{2}{r} \frac{dX}{dr} \right) + f.$$

Si además suponemos que el consumo por unidad de volumen del tejido necrótico es constante, es decir si  $f = -m$ , para alguna constante  $m > 0$ , entonces la ecuación anterior se reduce a

$$\frac{m}{D} = \frac{d^2 X}{dr^2} + \frac{2}{r} \frac{dX}{dr}.$$

Esta ecuación se puede escribir como

$$\frac{d}{dr} \left( r^2 \frac{dX}{dr} \right) = \frac{m}{D} r^2$$

y definiendo  $K \equiv m/D$  se tiene

$$\frac{d}{dr} \left( r^2 \frac{dX}{dr} \right) = K r^2. \quad (2.1)$$

En este modelo el núcleo necrótico se representa por la esfera de centro en el origen y radio  $R_N \leq R$ . La parte del tumor que queda fuera del núcleo necrótico se denomina capa viable, ver figura 2.1.1

Cuando deja de pasar oxígeno de la capa viable al núcleo necrótico se dice que el flujo es cero. Esto nos permite establecer la condición de frontera  $X'(R_N) = 0$ . Si además suponemos que, tanto en la superficie del núcleo necrótico como en la superficie externa del tumor, la concentración de oxígeno se mantiene constante, entonces  $X(R_N) = X_c$  y  $X(R) = X_m$ . Ver figura 2.1.1

Integrando (2.1), se obtiene

$$X(r) = \frac{K}{6} r^2 - \frac{C_1}{r} + C_2. \quad (2.2)$$

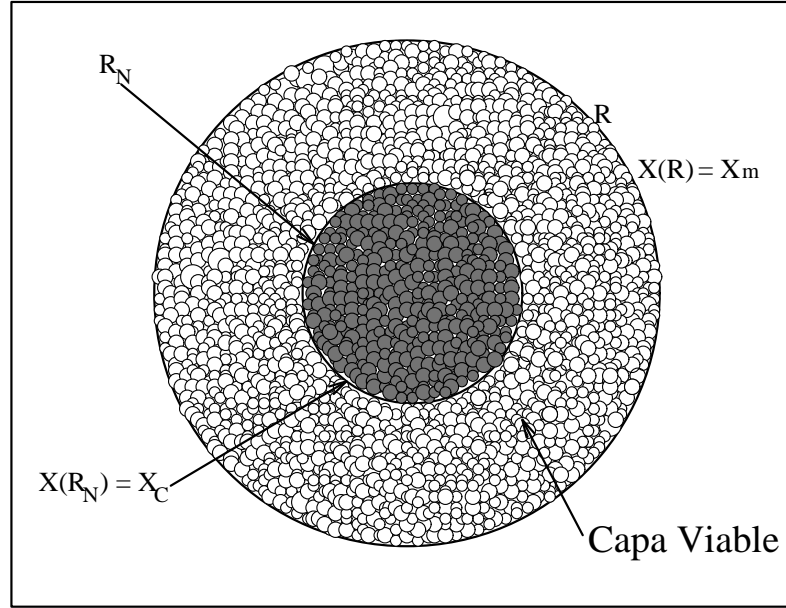
Utilizando la condición de frontera  $X'(R_N) = 0$  obtenemos

$$\frac{1}{3} K R_N + \frac{C_1}{R_N^2} = 0,$$

de donde encontramos

$$C_1 = -\frac{1}{3} K R_N^3.$$





**Figura 2.1.1** Sección transversal de un tumor con núcleo necrótico.

Sustituyendo  $C_1$  en (2.2) tenemos

$$X(r) = \frac{K}{6}r^2 + \frac{K}{3}\frac{R_N^3}{r} + C_2,$$

y usando las condiciones de frontera restantes tenemos

$$\begin{aligned} \frac{K}{6}R^2 + \frac{K}{3}\frac{R_N^3}{R} + C_2 &= X_m \\ \frac{K}{6}R_N^2 + \frac{K}{3}R_N^2 + C_2 &= X_c, \end{aligned}$$

de donde concluimos

$$X_m - X_c = \frac{K}{3} \left( \frac{R^2}{2} + \frac{R_N^3}{R} - \frac{3}{2}R_N^2 \right). \quad (2.3)$$

Para eliminar los parámetros fisiológicos  $X_m$ ,  $X_c$  y  $K$  de esta ecuación introducimos un valor crítico  $R_c$  para el radio del tumor. El valor de

$R_c$  corresponde al radio que tiene el tumor cuando aparece la necrosis, es decir, cuando la primera célula muere. Así,  $R_N = 0$  y  $R = R_c$ .

Por lo tanto haciendo  $R = R_c$  y  $R_N = 0$  en (2.3) se tiene

$$X_m - X_c = \frac{K}{6} R_c^2. \quad (2.4)$$

Ahora, definiendo

$$\rho = \frac{R}{R_c} \quad \text{y} \quad \rho_N = \frac{R_N}{R_c}$$

y utilizando (2.4) encontramos que (2.3) se puede escribir como

$$(\rho^2 - 1) = \rho_N^2 \left( 3 - 2 \frac{\rho_N}{\rho} \right). \quad (2.5)$$

Esta ecuación es el resultado final de la teoría de difusión y nos permite calcular el radio relativo  $\rho_N$  de la corteza necrótica para cualquier valor dado del radio relativo  $\rho$  del tumor.

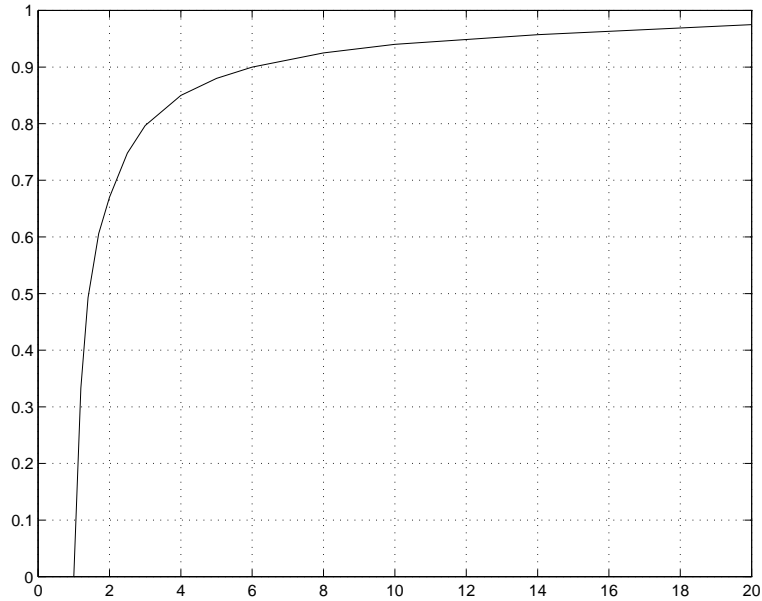
Se encuentra una deficiencia del modelo, y es que no hay límite en principio para el tamaño de la esfera, es decir, no hay nada que le limite el crecimiento a (2.3).

## 2.2 Cálculo de la Capa Viable

En esta sección se calcula el ancho relativo de la parte externa del tumor en la cual las células continúan reproduciéndose. A esta parte se le denomina la capa viable.

En la Tabla 1 de la referencia [Bu], (ver Apéndice II) algunos de los resultados derivados de sus datos experimentales no corresponden a los que predice el modelo, por lo que se corrigieron para calcularlos correctamente y se ilustran en la gráfica 2.2.1. Los datos correctos de la primera parte, la razón  $\rho_N/\rho$  de la penúltima columna es 0.9571, la diferencia  $\rho - \rho_N$  de la última columna es 0.5.

Y de la segunda parte, la razón  $\rho_N^2/\rho^2$  de las dos últimas columnas son respectivamente 0.9161 y 0.9506. La razón  $\rho_N^3/\rho^3$  de la segunda, cuarta y las dos últimas columnas 0.037, 0.2224, 0.8769 y 0.9269 respectivamente. De  $1 - \rho_N^3/\rho^3$  en la segunda y dos últimas columna son 0.963, 0.1231 y 0.0731.



**Figura 2.2.1** Fracción del radio del núcleo necrótico conforme crece el tumor.

La figura 2.2.1. muestra cómo la fracción necrótica se incrementa hasta la unidad cuando el tumor crece, es decir  $\frac{\rho_n}{\rho}$  se aproxima a uno.

Ahora se demostrará analíticamente, que si  $\rho$  es mucho mayor que 1, es decir si  $\rho \gg 1$ , entonces lo es más  $\rho^2 \gg 1$ , por lo que se puede estimar de (2.5) lo siguiente

$$\frac{\rho^2}{\rho_n^2} = 3 - 2\frac{\rho_n}{\rho},$$

haciendo  $\frac{\rho}{\rho_n} = \alpha$ , obtenemos

$$\alpha^3 - 3\alpha + 2 = 0, \quad (2.6)$$

una ecuación cúbica que tiene dos raíces positivas  $\alpha = \alpha_{1,2} = 1$  y una negativa  $\alpha_3 = -2$ .

Se puede observar que cuando  $\rho$  crece a infinito,  $\alpha$  se aproxima a la unidad y  $(\rho - \rho_n)$  se aproxima a un valor límite  $T$ , como se muestra en la figura 2.2.2.

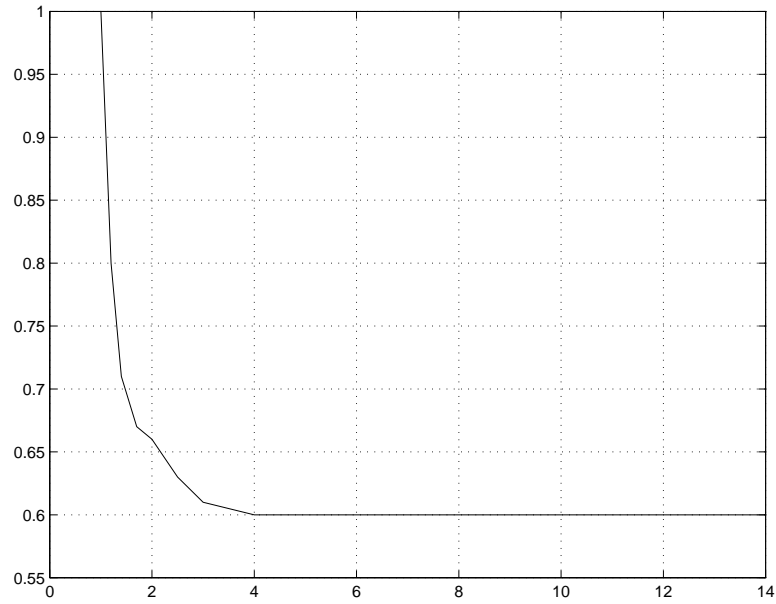
Esto analíticamente también se obtiene sustituyendo  $\rho_n = \rho - T$  en la ecuación (2.5) donde  $T$  es el grosor absoluto dividido entre  $R_c$ , obteniendo

$$\rho = 3\rho T^2 - 2T^3,$$

dividiendo por  $\rho^3$

$$\frac{1}{\rho^2} = 3\left(\frac{T}{\rho}\right)^2 - 2\left(\frac{T}{\rho}\right)^3. \quad (2.7)$$

Si  $\frac{T}{\rho}$ , es pequeño comparado con la unidad, es decir  $\frac{T}{\rho} \ll 1$  se puede despreciar el último término, así de la ecuación anterior tenemos



**Figura 2.2.2** Grosor de la capa viable  $T$ , en términos del radio crítico  $R_c$ .

$$\frac{1}{\rho^2} = \frac{3T^2}{\rho^2},$$

donde el valor de  $T = \frac{(R-R_N)}{R_c}$  esta dado por

$$T \approx \frac{1}{\sqrt{3}} \approx 0.58,$$

Concluyendo que los tumores que son mayores que cinco veces el radio crítico del tumor en necrosis, la capa viable se aproxima a un grosor o espesor constante igual al 58% del radio crítico del tumor.

# Capítulo 3

## La Ecuación de Difusión.

### 3.1 Deducción de la Ecuación de Difusión

En muchos problemas biológicos o físicos importantes se tienen dos o más variables independientes, por lo que los modelos matemáticos correspondientes incluyen ecuaciones diferenciales parciales, en vez de ordinarias. En este capítulo se presentará la deducción de la ecuación de difusión en tres dimensiones que se ocupará en el capítulo siguiente para modelar una sustancia que inhibe el crecimiento del tumor. La ecuación de difusión (o del calor) nos permitirá entender como se difunden ciertas sustancias dentro del tejido tumoral. El material de este capítulo está basado en [Ha], [Co] y [Ma].

Consideremos un cuerpo sólido que ocupa un dominio  $\Omega \subset \mathbb{R}^3$ . El estado térmico del cuerpo se caracteriza por el campo de temperaturas

$$T = T(x, t), \quad x = (x_1, x_2, x_3) \in \Omega.$$

Si  $c = c(x)$  y  $\rho = \rho(x)$  denotan, respectivamente, el calor específico y la densidad del cuerpo en  $x \in \Omega$ , entonces para cualquier  $V \subset \Omega$ , la cantidad total de calor  $Q(t)$  en  $V$  en el instante  $t$  está dada por

$$Q(t) = \int_V c(x)\rho(x)T(x, t)dx.$$

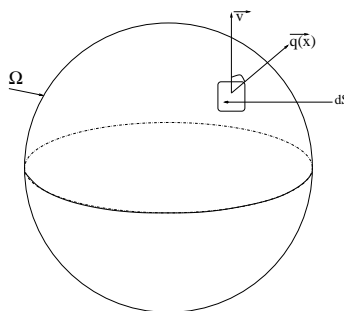
Si el cuerpo es homogéneo  $c$  y  $\rho$  son constantes, entonces

$$Q(t) = c\rho \int_V T(x, t) dx.$$

El flujo de calor en el cuerpo se describe por un campo vectorial

$$\vec{q}(x, t) = (q_1(x, t), q_2(x, t), q_3(x, t)).$$

Para interpretar  $\vec{q}$ , sea  $dS$  un elemento pequeño de superficie en  $\partial\Omega$  con vector unitario normal  $\vec{\nu}$ , como se muestra en la figura 3.1.1



**Figura 3.1.1** Cuerpo sólido en tres dimensiones.

Entonces el producto punto  $\vec{q}(x, t) \cdot \vec{\nu}(x) dS$  es la cantidad de calor que atraviesa  $dS$  por unidad de tiempo en el instante  $t$ .

En particular, para cualquier  $V \subset \Omega$ , con frontera  $\partial V$  y con vector normal unitario exterior  $\vec{\nu}(x)$ , la cantidad de calor que sale de  $V$  por unidad de tiempo en el instante  $t$  está dada por

$$\int_{\partial V} \vec{q}(x, t) \cdot \vec{\nu}(x) ds.$$

Por lo tanto, la conservación de energía calorífica se puede expresar como

$$\frac{d}{dt} Q(t) = - \int_{\partial V} \vec{q} \cdot \vec{\nu} ds + \int_V F(x, t) dx,$$

donde  $F(x, t)$  representa las fuentes de calor, que combinada con (3.1) nos da

$$\frac{d}{dt} \int_V c(x)\rho(x)T(x, t)dx = - \int_{\partial V} \vec{q} \cdot \vec{\nu} ds + \int_V F(x, t)dx$$

Utilizando el Teorema de la Divergencia de Gauss obtenemos

$$\int_V \nabla \cdot \vec{q}(x, t)dx + \int_V c(x)\rho(x) \frac{\partial T(x, t)}{\partial t} dx - \int_V F(x, t)dx = 0.$$

Por lo tanto

$$\int_V \left( \nabla \cdot \vec{q}(x, t) + c(x)\rho(x) \frac{\partial T(x, t)}{\partial t} - F(x, t) \right) dx = 0. \quad (3.1)$$

Como esta identidad es válida para cualquier  $V \subset \Omega$  y el integrando es continuo, se concluye que

$$c(x)\rho(x) \frac{\partial T(x, t)}{\partial t} + \nabla \cdot \vec{q}(x, t) - F(x, t) = 0, \quad (3.2)$$

para toda  $x \in \Omega$  y  $t \in \mathbb{R}$ . Esta ecuación es la forma diferencial del principio de conservación de energía.

Ahora necesitamos una relación entre la temperatura  $T$  y el flujo de calor  $\vec{q}$ . Esta nos la da la Ley de Fourier de Conducción de Calor, la cual se expresa como

$$\vec{q}(x, t) = -K\nabla T(x, t), \quad (3.3)$$

donde  $K > 0$  es la conductividad térmica. Entre otras cosas esta ley nos dice que el calor fluye de regiones calientes a regiones frías. Esta ley es una versión de la ley de enfriamiento de Newton.



Sustituyendo (3.3) en (3.2) obtenemos

$$c\rho\frac{\partial T}{\partial t} = K\Delta T + F(x, t). \quad (3.4)$$

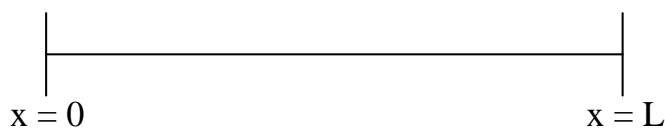
Esta ecuación se conoce como la ecuación de difusión.

## 3.2 Soluciones en una dimensión

### 3.2.1 Separación de variables

En esta sección resolveremos el problema de valores iniciales de la ecuación de difusión en una dimensión en un intervalo compacto. Usaremos el método de separación de variables.

Comenzaremos por resolver un problema de flujo de calor en una barra unidimensional, en el intervalo  $0 < x < L$ , sin fuentes y con sus extremos “congelados”. Ver la figura 3.2.1.1



**Figura 3.2.1.1** Barra de longitud  $L$ .

La ecuación de difusión a resolver es

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D\frac{\partial^2 u}{\partial x^2}, \quad (3.5)$$

con las condiciones de frontera

$$u(0, t) = 0 \quad \text{y} \quad u(L, t) = 0 \quad (3.6)$$

y la condición inicial

$$u(x, 0) = f(x). \quad (3.7)$$

Utilizando el método de separación de variables, buscamos soluciones no triviales de la forma

$$u(x, t) = \Phi(x)G(t). \quad (3.8)$$

Sustituyendo (3.8) en (3.5) se tiene

$$\Phi(x) \frac{dG}{dt} = D \frac{d^2\Phi}{dx^2} G(t).$$

Al dividir por  $\Phi(x)G(t)$ , se llega a

$$\frac{1}{DG(t)} \frac{dG}{dt} = \frac{1}{\Phi(x)} \frac{d^2\Phi}{dx^2} = -\lambda. \quad (3.9)$$

Las relaciones anteriores se igualan a una constante dado que son dos relaciones con diferente variable independiente. Ya que la temperatura como función del tiempo tiene que decaer, tal constante debe ser negativa y la denotaremos con  $-\lambda$ , con  $\lambda > 0$ .

La ecuación (3.9) produce las dos ecuaciones diferenciales ordinarias siguientes

$$\frac{d^2\Phi}{dx^2} = -\lambda\Phi, \quad (3.10)$$

$$\frac{dG}{dt} = -\lambda DG(t). \quad (3.11)$$

La ecuación (3.11) tiene como solución

$$G(t) = Ce^{-\lambda Dt}.$$

Por otra parte,  $\Phi(x)$  satisface la ecuación diferencial

$$\frac{d^2\Phi}{dx^2} + \lambda\Phi = 0, \quad (3.12)$$

sujeta a las condiciones de frontera  $\Phi(0) = 0$  y  $\Phi(L) = 0$ .

La solución general de (3.12) está dada por

$$\Phi(x) = C_1 \cos \sqrt{\lambda}x + C_2 \operatorname{sen} \sqrt{\lambda}x.$$

Utilizando las condiciones de frontera obtenemos  $C_1 = 0$  y por lo tanto

$$\Phi(x) = C_2 \operatorname{sen} \sqrt{\lambda}x.$$

Para satisfacer la condición de frontera en  $x = L$ , esto es  $\Phi(L) = 0$ , se debe tener

$$0 = C_2 \operatorname{sen} \sqrt{\lambda}L.$$

Como queremos soluciones no triviales debemos tener necesariamente

$$\operatorname{sen} \sqrt{\lambda}L = 0,$$

de donde obtenemos  $\sqrt{\lambda}L = n\pi$ , con  $n$  entero positivo, y por lo tanto

$$\lambda = \left(\frac{n\pi}{L}\right)^2, \quad n = 1, 2, 3, \dots$$

Las funciones propias correspondientes son

$$\Phi_n(x) = C_n \operatorname{sen} \frac{n\pi x}{L}, \quad n = 1, 2, 3, \dots,$$

donde las  $C_n$  son constantes arbitrarias.

Como  $u(x, t) = \Phi(x)G(t)$ , para cada entero  $n$  tenemos

$$u_n(x, t) = C_n \operatorname{sen} \frac{n\pi x}{L} e^{-D(n\pi/L)^2 t}.$$

Por el principio de superposición la solución general es

$$u(x, t) = \sum_{n=1}^{\infty} C_n \operatorname{sen} \frac{n\pi x}{L} e^{-D(n\pi/L)^2 t}.$$

Si  $t = 0$ , entonces

$$u(x, 0) = \sum_{n=1}^{\infty} C_n \operatorname{sen} \frac{n\pi x}{L}.$$

Como parte del problema tenemos la condición inicial dada por

$$u(x, 0) = f(x).$$

¿Podrá la función  $f(x)$  verse como una suma de senos ?

Si la función  $f(x)$  es periódica y lo suficientemente suave, es posible expresarla como una serie trigonométrica[Co]. En este caso  $f(0) = f(L) = 0$ , por lo que  $f(x)$  se puede expresar como una serie sólo de senos

$$f(x) = \sum_{n=1}^{\infty} A_n \operatorname{sen} \frac{n\pi x}{L}. \quad (3.13)$$

Para encontrar los coeficientes  $A_n$ , se multiplica la ecuación anterior (3.13) por la función  $\operatorname{sen} \frac{m\pi x}{L}$  y se integra de 0 a  $L$ . De esta manera tenemos

$$\int_0^L \operatorname{sen} \frac{m\pi x}{L} f(x) dx = \sum_{n=1}^{\infty} A_n \int_0^L \operatorname{sen} \frac{n\pi x}{L} \operatorname{sen} \frac{m\pi x}{L} dx,$$

donde  $n$  y  $m$  son enteros positivos.

Nótese que se intercambiaron la suma y la integral. Esto se puede hacer bajo hipótesis bastante generales sobre la suavidad de la función  $f(x)$  [Co].

Aplicando la propiedad de ortogonalidad, es decir

$$\int_0^L \operatorname{sen} \frac{n\pi x}{L} \operatorname{sen} \frac{m\pi x}{L} dx = \begin{cases} 0 & \text{si } m \neq n; \\ L/2 & \text{si } m = n, \end{cases}$$

donde  $m$  y  $n$  son enteros positivos, se tiene que

$$\int_0^L f(x) \operatorname{sen} \frac{m\pi x}{L} dx = A_m \frac{L}{2},$$

de donde obtenemos

$$A_m = \frac{2}{L} \int_0^L f(x) \operatorname{sen} \frac{m\pi x}{L} dx.$$

De este modo se encuentran las constantes  $A_n$  a partir de la condición inicial  $f(x)$

Por lo tanto al comparar la serie de  $f(x)$  con la de  $u(x, 0)$  se obtiene que la solución del problema es

$$u(x, t) = \sum_{n=1}^{\infty} \frac{2}{L} \left( \int_0^L f(\tau) \operatorname{sen} \frac{n\pi\tau}{L} d\tau \right) \operatorname{sen} \frac{n\pi x}{L} e^{-D(\frac{n\pi}{L})^2 t}.$$

### 3.2.2 La Ecuación de difusión con fuente en una dimensión.

En el siguiente ejemplo consideramos el problema de difusión de calor en una barra de longitud  $L$  con extremos congelados y con una fuente de calor independiente del tiempo. Esto quiere decir que debemos resolver la ecuación diferencial

$$\frac{\partial v}{\partial t} = D \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + F(x), \quad (3.14)$$

sujeta a las condiciones de frontera

$$v(0, t) = 0 \quad \text{y} \quad v(L, t) = 0 \quad (3.15)$$

y a la condición inicial

$$v(x, 0) = f(x). \quad (3.16)$$

Este problema se resolverá por el método de desarrollo en funciones propias.

En la primera sección de este capítulo encontramos que la solución del problema homogéneo asociado

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}, \quad (3.17)$$

con las condiciones de frontera

$$u(0) = 0 \quad \text{y} \quad u(L) = 0 \quad (3.18)$$

y la condición inicial

$$u(x, 0) = f(x), \quad (3.19)$$

se puede expandir en una serie de la forma

$$u(x, t) = \sum_{n=1}^{\infty} A_n \exp(-D(\frac{n\pi}{L})^2 t) \operatorname{sen} \frac{n\pi x}{L},$$

lo cual sugiere que para encontrar la solución general  $v(x, t)$  de (3.14) debemos proponer una expansión de la forma

$$v(x, t) = \sum_{n=1}^{\infty} a_n(t) \operatorname{sen} \frac{n\pi x}{L}. \quad (3.20)$$

Por lo tanto la condición inicial  $v(x, 0) = f(x)$  se debe poder escribir como

$$f(x) = \sum_{n=1}^{\infty} a_n(0) \operatorname{sen} \frac{n\pi x}{L},$$

donde  $a_n$  es el coeficiente de la serie de senos de Fourier y está dado por

$$a_n(0) = \frac{2}{L} \int_0^L f(x) \operatorname{sen} \frac{n\pi x}{L} dx. \quad (3.21)$$

Un sencillo cálculo nos da

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} &= - \sum_{n=1}^{\infty} \left( \frac{n\pi}{L} \right)^2 a_n(t) \operatorname{sen} \frac{n\pi x}{L}, \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= \sum_{n=1}^{\infty} \frac{da_n}{dt} \operatorname{sen} \frac{n\pi x}{L}. \end{aligned}$$

Además, como  $F(x)$  se supone una función suave por tramos entonces se expande en términos de series de senos

$$F(x) = \sum_{n=1}^{\infty} b_n \operatorname{sen} \frac{n\pi x}{L},$$

donde  $b_n$  está dado por

$$b_n = \frac{2}{L} \int_0^L F(x) \operatorname{sen} \frac{n\pi x}{L} dx.$$

Sustituyendo las expresiones para  $\partial^2 v / \partial x^2$ ,  $\partial v / \partial t$  y  $F(x)$  en (3.14) tenemos que

$$\sum_{n=1}^{\infty} \frac{da_n}{dt} \operatorname{sen} \frac{n\pi x}{L} = -D \sum_{n=1}^{\infty} \left( \frac{n\pi}{L} \right)^2 a_n(t) \operatorname{sen} \frac{n\pi x}{L} + \sum_{n=1}^{\infty} b_n \operatorname{sen} \frac{n\pi x}{L}.$$

Reordenando términos obtenemos

$$\sum_{n=1}^{\infty} \left[ \frac{da_n}{dt} + D \left( \frac{n\pi}{L} \right)^2 a_n(t) - b_n \right] \operatorname{sen} \left( \frac{n\pi x}{L} \right) = 0.$$

Para que esta suma infinita sea cero para toda  $x$ , necesariamente debemos tener

$$\frac{da_n}{dt} + D \left( \frac{n\pi}{L} \right)^2 a_n(t) - b_n = 0. \quad (3.22)$$

Resolviendo esta ecuación diferencial encontramos que

$$a_n(t) = \frac{b_n L^2}{D n^2 \pi^2} + C e^{-D \left( \frac{n\pi}{L} \right)^2 t}.$$

Haciendo  $t = 0$  encontramos que

$$C = a_n(0) - \frac{b_n L^2}{D n^2 \pi^2},$$

donde  $a_n(0)$  está dada en (3.22).

Se sigue de esto que

$$a_n(t) = \frac{b_n L^2}{D n^2 \pi^2} \left( 1 - e^{-D \left( \frac{n\pi}{L} \right)^2 t} \right) + a_n(0) e^{-D \left( \frac{n\pi}{L} \right)^2 t}.$$

Finalmente sustituyendo en (3.21) tenemos que la solución del problema no homogéneo es

$$v(x, t) = \sum_{n=1}^{\infty} \left[ \frac{b_n L^2}{D n^2 \pi^2} \left( 1 - e^{-D \left( \frac{n\pi}{L} \right)^2 t} \right) + a_n(0) e^{-D \left( \frac{n\pi}{L} \right)^2 t} \right] \text{sen} \frac{n\pi x}{L}.$$

Tomando el límite de  $v(x, t)$  cuando  $t$  tiende a infinito se observa que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} v(x, t) = \sum_{n=1}^{\infty} \frac{b_n L^2}{D n^2 \pi^2} \text{sen} \frac{n\pi x}{L}.$$

Nótese que si  $F(x) \equiv 0$  entonces  $b_n = 0$  para toda  $n$  y el límite anterior es cero, lo cual concuerda con el resultado de la sección precedente.



### 3.2.3 Difusión en dos dimensiones

Como un ejemplo más de la técnica de separación de variables resolvemos la ecuación de difusión

$$\frac{\partial U}{\partial t} = D \left( \frac{\partial^2 U}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 U}{\partial y^2} \right) \quad (3.23)$$

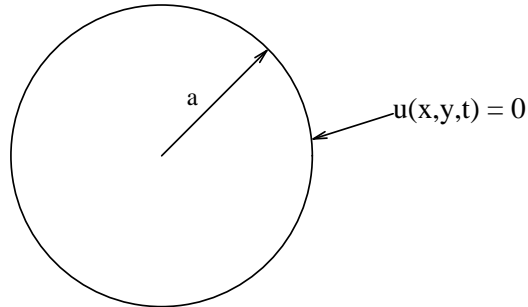
en el disco  $x^2 + y^2 \leq a^2$  (ver figura 3.2.3.1), sujeta a la condición de frontera

$$U(x, y, t) = 0, \quad \text{si } x^2 + y^2 = a^2$$

y a la condición inicial

$$U(x, y, 0) = g(x, y),$$

donde  $g(x, y)$  es una función dada que representa la temperatura del disco en el tiempo  $t = 0$ .



**Figura 3.2.3.1** Disco con  $r = a$ .

Como en toda la superficie del disco no debe existir temperatura infinita también supondremos que

$$|U(x, y, t)| < \infty,$$

para toda  $(x, y)$  en el disco y  $t > 0$ .

Como la geometría es circular es conveniente escribir la ecuación (3.23) en coordenadas polares. Un cálculo sencillo nos da

$$\frac{\partial U}{\partial t} = D \left( \frac{\partial^2 U}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial U}{\partial r} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 U}{\partial \theta^2} \right). \quad (3.24)$$

Para resolver esta ecuación buscaremos soluciones no triviales de la forma

$$U(r, \theta, t) = R(r)\Phi(\theta)T(t). \quad (3.25)$$

Sustituyendo  $U = R\Phi T$  en (3.24) se tiene

$$R\Phi T' = D \left[ R''\Phi T + \frac{1}{r} (R'\Phi T) + \frac{1}{r^2} (R\Phi''T) \right].$$

Si se dividen ambos lados entre  $R\Phi T$  obtenemos

$$\frac{T'}{T} = D \left[ \frac{R''}{R} + \frac{1}{r} \left( \frac{R'}{R} \right) + \frac{1}{r^2} \left( \frac{\Phi''}{\Phi} \right) \right].$$

Para que estas dos relaciones de diferentes variables independientes sean iguales, necesariamente deben ser una constante, la cual será  $-\lambda$ , siendo  $\lambda > 0$ , ya que la temperatura como función del tiempo tiene que descender y no aumentar. Esto produce las dos ecuaciones diferenciales siguientes

$$\begin{aligned} T' + \lambda T &= 0 \\ D \left[ \frac{R''}{R} + \frac{1}{r} \left( \frac{R'}{R} \right) + \frac{1}{r^2} \left( \frac{\Phi''}{\Phi} \right) \right] &= -\lambda. \end{aligned}$$

Resolviendo la primera de estas ecuaciones encontramos que

$$T(t) = C_\lambda e^{-\lambda t}.$$

Separando las variables en la segunda ecuación tenemos

$$\left( r^2 \frac{R''}{R} + r \frac{R'}{R} \right) + \frac{\lambda r^2}{D} = -\frac{\Phi''}{\Phi} = \mu,$$

donde  $\mu$  es otra constante de separación. De aquí se obtiene

$$\begin{aligned}\Phi'' + \mu\Phi &= 0 \\ r^2 \frac{R''}{R} + r \frac{R'}{R} + \frac{\lambda r^2}{D} &= \mu.\end{aligned}$$

Como  $\Phi$  debe ser periódica necesariamente  $\mu > 0$ ; por lo tanto resolviendo la ecuación para  $\Phi$  obtenemos

$$\Phi(\theta) = A_m \cos(\sqrt{\mu}\theta) + B_m \operatorname{sen}(\sqrt{\mu}\theta).$$

Además, como  $\Phi$  debe tener periodo  $2\pi$  debemos tener  $\mu = m^2$ , con  $m = 1, 2, \dots$ . Luego la ecuación para  $R(r)$  es

$$r^2 R'' + rR' + \left( \frac{\lambda r^2}{D} - m^2 \right) R = 0. \quad (3.26)$$

Con el cambio de variables

$$z = \sqrt{\frac{\lambda}{D}} r$$

la ecuación anterior se transforma en

$$z^2 \frac{d^2 R}{dz^2} + z \frac{dR}{dz} + (z^2 - m^2) R = 0. \quad (3.27)$$

Esta ecuación se conoce como ecuación de Bessel de orden  $m$ .

Como cero es un punto singular regular de esta ecuación, utilizando el método de Frobenius obtenemos el siguiente sistema fundamental de soluciones

$$J_m(z) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{(-1)^k (z/2)^{2k+m}}{k!(k+m)!},$$

$$Y_m(z) = \frac{2}{\pi} \left[ \left( \log \frac{z}{2} + \gamma \right) J_m(z) - \frac{1}{2} \sum_{k=0}^{m-1} \frac{(m-k-1)!(z/2)^{2k-m}}{k!} + \frac{1}{2} \sum_{k=0}^{\infty} (-1)^{k+1} [\varphi(k) + \varphi(k+m)] \frac{(z/2)^{2k+m}}{k!(m+k!)} \right],$$

donde  $\varphi(k)$  ver [Ha].

La solución general de la ecuación de Bessel está dada por

$$R = EJ_m(z) + DY_m(z) \quad (3.28)$$

Las funciones  $J_m$  y  $Y_m$  se conocen, respectivamente, como funciones de Bessel de primera y segunda clase de orden  $m$ . Nótese que  $J_m$  es acotada mientras que  $Y_m(z)$  tiende a infinito cuando  $z$  tiende a cero.

La condición  $|U(x, y, t)| < \infty$  implica que en (3.28) se debe tener  $D = 0$ . Por lo tanto

$$R(r) = E_m J_m \left( \sqrt{\frac{\lambda}{D}} r \right).$$

Además, como  $R(a) = 0$  entonces tenemos

$$E_m J_m \left( \sqrt{\frac{\lambda}{D}} a \right) = 0,$$

de donde concluimos que

$$J_m \left( \sqrt{\frac{\lambda}{D}} a \right) = 0.$$

Es decir

$$\sqrt{\frac{\lambda}{D}} a = Z_{mn}, \quad n = 0, 1, 2, \dots,$$

donde  $Z_{mn}$  es la  $n$ -ésima raíz de  $J_m$ .

Así pues  $\lambda$  toma los valores

$$\lambda_{mn} = \left( \frac{Z_{mn}}{a} \right)^2 D, \quad m = 0, 1, 2, \dots$$

De lo anterior obtenemos

$$\begin{aligned} T(t) &= C_n e^{-\lambda_{mn} t}, \\ \Phi(\theta) &= A_m \cos(m\theta) + B_m \sin(m\theta), \\ R(r) &= E_m J_m \left( \frac{Z_{mn}}{a} r \right). \end{aligned}$$

Sustituyendo estos valores en  $U(r, \theta, t) = R(r)\Phi(\theta)T(t)$  tenemos

$$U(r, \theta, t) = \left[ E_m J_m \left( \frac{Z_{mn}}{a} r \right) \right] [A_m \cos(m\theta) + B_m \sin(m\theta)] [C_n e^{-\lambda_{mn} D t}].$$

Por el principio de superposición se tiene

$$U(r, \theta, t) = \sum_{m=1}^{\infty} \sum_{n=1}^{\infty} e^{-\lambda_{mn} D t} J_m \left( \frac{Z_{mn}}{a} r \right) [A_{mn} \cos(m\theta) + B_{mn} \sin(m\theta)]$$

donde  $A_{mn}$  y  $B_{mn}$  son constantes a determinar.

Para encontrar  $A_{mn}$  y  $B_{mn}$  se evalúa la solución en  $t = 0$  y utilizando la condición inicial  $U(r, \theta, 0) = g(r, \theta)$  obtenemos

$$g(r, \theta) = \sum_{m=1}^{\infty} \sum_{n=1}^{\infty} J_m \left( \frac{Z_{mn}}{a} r \right) [A_{mn} \cos(m\theta) + B_{mn} \sin(m\theta)].$$

Es decir la función  $g(r, \theta)$  se puede representar de esta forma y las constantes  $A_{mn}$  y  $B_{mn}$  dependen de la forma de  $g(r, \theta)$ .

El hecho de que una función suave en el disco se pueda representar de esta forma no es trivial, para una demostración ver [Ha]. Para encontrar  $A_{mn}$  y  $B_{mn}$  se usa la ortogonalidad de la función de Bessel  $J_m$  y de las funciones trigonométricas. En forma similar al caso de una dimensión obtenemos

$$A_{mn} = \frac{\int_0^a \int_0^{2\pi} g(r, \theta) J_m \left( \frac{Z_{mn}}{a} r \right) \cos(m\theta) r d\theta dr}{\int_0^a \int_0^{2\pi} J_m^2 \left( \frac{Z_{mn}}{a} r \right) \cos^2(m\theta) r d\theta dr}$$

$$B_{mn} = \frac{\int_0^a \int_0^{2\pi} g(r, \theta) J_m \left( \frac{Z_{mn}}{a} r \right) \operatorname{sen}(m\theta) r d\theta dr}{\int_0^a \int_0^{2\pi} J_m^2 \left( \frac{Z_{mn}}{a} r \right) \operatorname{sen}^2(m\theta) r d\theta dr}.$$

### 3.3 Ecuación de difusión en tres dimensiones con simetría esférica

Se presentará a continuación la solución de la ecuación de difusión con simetría esférica.

Consideremos que se tiene una esfera homogénea de radio  $L$ , en la que toda su superficie exterior está térmicamente aislada. Se busca una función  $u(x, y, z, t)$ , que representa la temperatura en el punto  $(x, y, z)$  en el tiempo  $t$ , que satisfaga

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D \nabla^2 u + F(r).$$

Como la esfera es homogénea el coeficiente de difusión  $D$  es una constante y depende solamente del material de la esfera. Para resolver este problema usaremos la simetría esférica, para esto recordemos que el laplaciano en coordenadas esféricas está dado por

$$\nabla^2 u = \frac{\partial^2 u}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial u}{\partial r} + \left( \frac{1}{r^2 \operatorname{sen} \varphi} \right) \frac{\partial^2 u}{\partial \theta^2} + \left( \frac{1}{r^2} \right) \frac{\partial^2 u}{\partial \varphi^2} + \left( \frac{1}{r^2} \right) \cot \varphi \frac{\partial u}{\partial \varphi} = 0.$$

Como la fuente sólo depende de  $r = \sqrt{x^2 + y^2 + z^2}$ , con  $0 \leq r \leq L$ , entonces buscaremos soluciones radiales  $u(r)$ . Así, la ecuación de difusión adquiere la forma

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D \left[ \frac{\partial^2 u}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial u}{\partial r} \right] + F(r). \quad (3.29)$$

De esta manera se simplifica el problema en  $\mathbb{R}^3$  con coordenadas esféricas a un problema con una sola variable espacial más la variable temporal.

Haciendo el cambio de variable

$$v(r, t) = ru(r, t) \quad (3.30)$$

y sustituyendo en (3.29) se obtiene

$$\frac{\partial v}{\partial t} = D \left[ \frac{\partial^2 v}{\partial r^2} \right] + rF(r). \quad (3.31)$$

Como  $u$  es continua  $v(0, t) = 0$  y como la superficie está aislada térmicamente entonces tenemos  $v(L, t) = 0$ . Además cuando  $t = 0$  se tiene

$$v(r, 0) = g(r),$$

donde  $g(r)$  es una función dada que representa la distribución inicial de temperaturas.

Así, el problema se ha reducido a resolver la ecuación de difusión en una dimensión que ya fue resuelta en la sección (3.2.1). Por lo tanto la solución es

$$v(r, t) = \sum_{n=1}^{\infty} C_n \operatorname{sen} \frac{n\pi r}{L} e^{-D\left(\frac{n\pi}{L}\right)^2 t}.$$

Finalmente, la solución de la ecuación de difusión en tres dimensiones con simetría esférica es

$$u(r, t) = \frac{1}{r} \sum_{n=1}^{\infty} C_n \operatorname{sen} \frac{n\pi r}{L} e^{-D\left(\frac{n\pi}{L}\right)^2 t}.$$

# Capítulo 4

## Ecuaciones de Reacción y Difusión

### 4.1 Difusión de partículas

En una agrupación de partículas, por ejemplo de células, de bacterias, de sustancias químicas o de animales, si se supone que cada partícula se mueve en una forma aleatoria, las partículas se dispersarán como resultado de este movimiento individual irregular. Cuando este movimiento microscópico irregular da lugar a un movimiento macroscópico de todo el grupo de partículas se le denomina difusión [Mu]. Un ejemplo típico de difusión es la dispersión de tinta que se deja caer en agua, papel o tela.

En el capítulo 3 se estudió la difusión del calor. En este capítulo estudiaremos la difusión de una sustancia. En este caso el equivalente a la temperatura será la concentración de la sustancia que se difunde por unidad de volumen. A la relación de la concentración de la sustancia que se difunde y su flujo, es decir al equivalente de la Ley de Fourier, se le conoce como la Ley de Fick. En el apéndice I de esta tesis se presenta una deducción detallada de la ecuación de difusión utilizando la Ley de Fick.



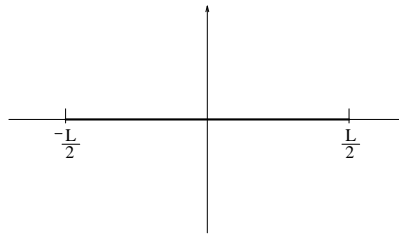
## 4.2 La difusión unidimensional de una sustancia inhibidora

En las últimas décadas se han desarrollado varios modelos matemáticos determinísticos de crecimiento de tumores por difusión. El objetivo principal de la mayoría de esos modelos ha sido describir en una manera cualitativa los estados prevasculares del crecimiento del tejido, principalmente del tejido del tumor. Quizás el más simple y esquemático de ellos ha sido el de Glass[AdBe] estudiado desde 1973.

El mecanismo básico en el modelo de Glass consiste en la regulación del tamaño del tejido del tumor a través de una retroalimentación negativa del tejido en si mismo. El agente de la retroalimentación negativa es un inhibidor mitótico producido por el tejido, es decir el tejido del tumor produce una sustancia que inhibe su crecimiento.

En esta sección se considera un modelo unidimensional, con término de fuente.

Sea  $C(x, t)$  la concentración de la sustancia inhibidora en el punto  $x$  en el instante  $t$ . Suponemos que en su etapa de crecimiento lento la porción del tejido tumoral ocupa la región limitada por  $|x| \leq \frac{L}{2}$ , ver figura 4.2.1.



**Figura 4.2.1** Tamaño del tumor.

La razón de decaimiento de la concentración inhibidora se denotará con  $\lambda$  y el coeficiente de difusión para el inhibidor con  $D$ . Ambos  $\lambda$  y  $D$  se suponen constantes positivas. En el modelo consideraremos un término fuente de la forma  $PS(x)$  donde  $P > 0$  es una constante y  $S(x)$  una

## 4.2. LA DIFUSIÓN UNIDIMENSIONAL DE UNA SUSTANCIA INHIBIDORA 49

función que se especificará más adelante. Estudiaremos solamente el caso estacionario.

La ecuación diferencial que describe la evolución de la sustancia inhibidora dentro de este tumor unidimensional está dada por

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} - \lambda C + PS(x). \quad (4.1)$$

Para analizar el comportamiento de este inhibidor consideraremos el equilibrio difusivo, como en el capítulo 2. Por lo tanto (4.1) se reduce a

$$D \frac{d^2 C}{dx^2} - \lambda C = -PS(x), \quad (4.2)$$

donde el término fuente está dado por:

$$S(x) = \begin{cases} 1 & \text{si } |x| \leq L/2; \\ 0 & \text{si } |x| > L/2. \end{cases}$$

Resolveremos la ecuación (4.2) en el intervalo  $-\infty < x < \infty$ . Como la concentración se consume gradualmente, es natural demandar que  $C(x)$  y  $C'(x)$  sean continuas en la frontera del tumor; es decir en  $x = \pm L/2$ . Por simetría supondremos que  $C'(0) = 0$ . Además supondremos que  $C(x)$  es acotada.

Haciendo  $\alpha = \sqrt{\frac{\lambda}{D}}$  se obtiene

$$\frac{d^2 C}{dx^2} - \alpha^2 C = -\frac{P}{D} S(x). \quad (4.3)$$

Para resolver esta ecuación subdividimos el intervalo  $-\infty < x < \infty$  en las regiones  $I = -\infty < x < -L/2$ ,  $II = -L/2 < x < L/2$  y  $III = L/2 < x < \infty$ .

Resolviendo la siguiente ecuación homogénea

$$\frac{d^2 C_1}{dx^2} - \alpha^2 C_1 = 0$$

cuya ecuación característica está dada por

$$\begin{aligned} r^2 - \alpha^2 &= 0 \\ r &= \pm\alpha \end{aligned}$$

donde las soluciones son

$$e^{\alpha x} \quad \text{y} \quad e^{-\alpha x}$$

y también es solución la combinación lineal de ambas:

$$C_h(x) = A_1 e^{\alpha x} + A_2 e^{-\alpha x}.$$

A partir de la condición de simetría  $C'(0) = 0$  y factorizando  $\alpha$ , se tiene

$$\begin{aligned} C'_h(x) &= \alpha (A_1 e^{\alpha x} - A_2 e^{-\alpha x}) \\ C'_h(0) &= \alpha (A_1 - A_2) = 0. \end{aligned}$$

Como  $\alpha \neq 0$ , entonces  $(A_1 - A_2) = 0$ , así

$A_1 = A_2 = A$  por lo cual

$$\begin{aligned} C_h(x) &= A (e^{\alpha x} + e^{-\alpha x}) \\ C_h(x) &= \frac{2A (e^{\alpha x} + e^{-\alpha x})}{2} \\ C_h(x) &= 2A \cosh \alpha x \end{aligned} \tag{4.4}$$

ahora se resuelve la ecuación no homogénea, es decir cuando  $(S(x) = 1)$ ,

$$\frac{d^2 C}{dx^2} - \alpha^2 C = \frac{-P}{D}.$$

## 4.2. LA DIFUSIÓN UNIDIMENSIONAL DE UNA SUSTANCIA INHIBIDORA 51

Como el término no homogéneo es un cociente de constantes, se propone una solución particular igual a una constante

$$C_p(x) = E.$$

Se sustituye en la ecuación no homogénea

$$\begin{aligned} 0 - \alpha^2 E &= \frac{-P}{D} \\ E &= \frac{P}{D\alpha^2}. \end{aligned}$$

Recordando que  $\alpha^2 = \frac{\lambda}{D}$ , se obtiene que

$$C_p(x) = \frac{P}{\lambda} \quad (4.5)$$

por lo que la solución general a (4.2), en esta región II, es la suma de (4.4) y (4.5)

$$C_2(x) = 2A \cosh \alpha x + \frac{P}{\lambda}. \quad (4.6)$$

Se define a la región I, cuando la concentración  $C(x)$  está en el intervalo  $(-\infty, \frac{-L}{2}]$ .

La ecuación homogénea para este caso está dada por

$$\frac{d^2 C_2}{dx^2} - \alpha^2 C_2 = 0.$$

La solución en la región I es

$$C_2(x) = B_1 e^{\alpha x} + B_2 e^{-\alpha x}.$$

Como la concentración de la sustancia inhibidora es finita se requieren soluciones acotadas, es decir que

$$B_2 = 0$$

por lo que

$$C_1(x) = Be^{\alpha x}.$$

Lo mismo ocurre con la región III, formada en el intervalo  $[\frac{L}{2}, +\infty)$ , donde la solución es

$$C_3 = K_1 e^{\alpha x} + K_2 e^{-\alpha x}.$$

Como la solución debe ser finita entonces  $K_1 = 0$ , por lo que tenemos

$$C_3 = K_2 e^{-\alpha x},$$

en la región III.

El paso siguiente es igualar las soluciones que se obtuvieron para cada región I,II y III en los puntos  $x = \pm\frac{L}{2}$  que es la condición de continuidad.

En el punto  $(-\frac{L}{2})$  se van a igualar las siguientes soluciones

$$C_2\left(-\frac{L}{2}\right) = C\left(-\frac{L}{2}\right) \quad y \quad C_2'\left(-\frac{L}{2}\right) = C'\left(-\frac{L}{2}\right)$$

$$C_1\left(-\frac{L}{2}\right) = Be^{-\frac{\alpha L}{2}}$$

$$C_2\left(-\frac{L}{2}\right) = 2A \cosh\left(\frac{\alpha L}{2}\right) + \frac{P}{\lambda}$$

$$C_2'\left(-\frac{L}{2}\right) = -\alpha Be^{-\frac{\alpha L}{2}}$$

$$C'\left(-\frac{L}{2}\right) = 2A\alpha \operatorname{senh}\left(\frac{\alpha L}{2}\right).$$

## 4.2. LA DIFUSIÓN UNIDIMENSIONAL DE UNA SUSTANCIA INHIBIDORA 53

En el punto  $\left(\frac{L}{2}\right)$  se igualan las soluciones

$$C\left(\frac{L}{2}\right) = C_3\left(\frac{L}{2}\right) \quad y \quad C'\left(\frac{L}{2}\right) = C'_3\left(\frac{L}{2}\right)$$

$$C\left(\frac{L}{2}\right) = 2A \cosh\left(\frac{\alpha L}{2}\right) + \frac{P}{\lambda}$$

$$C_3\left(\frac{L}{2}\right) = Ke^{-\frac{\alpha L}{2}}$$

$$C'_2\left(\frac{L}{2}\right) = 2A\alpha \sinh\left(\frac{\alpha L}{2}\right)$$

$$C'_3\left(\frac{L}{2}\right) = -\alpha Ke^{-\frac{\alpha L}{2}}.$$

Igualando se tiene el siguiente sistema de ecuaciones

$$Be^{-\frac{\alpha L}{2}} = 2A \cosh\left(\frac{\alpha L}{2}\right) + \frac{P}{\lambda}$$

$$Ke^{-\frac{\alpha L}{2}} = 2A \cosh\left(\frac{\alpha L}{2}\right) + \frac{P}{\lambda}$$

$$-\alpha Be^{-\frac{\alpha L}{2}} = 2A\alpha \sinh\left(\frac{\alpha L}{2}\right)$$

$$-\alpha Ke^{-\frac{\alpha L}{2}} = 2A\alpha \sinh\left(\frac{\alpha L}{2}\right).$$

Se buscan los valores de las constantes  $A, B$  y  $K$ , pero anteriormente se comprobó que

$$B = K$$

así quedarían solamente por buscar las constantes  $A$  y  $K$ . Para esto se resuelve el siguiente sistema

$$\begin{aligned} K e^{-\frac{\alpha L}{2}} &= 2A \cosh\left(\frac{\alpha L}{2}\right) + \frac{P}{\lambda} \\ -\alpha K e^{-\frac{\alpha L}{2}} &= 2A\alpha \sinh\left(\frac{\alpha L}{2}\right) \end{aligned} \quad (4.7)$$

Por lo tanto

$$0 = 2A \cosh\left(\frac{\alpha L}{2}\right) + \frac{P}{\lambda} + 2A \sinh\left(\frac{\alpha L}{2}\right),$$

es decir

$$-\frac{P}{\lambda} = 2A \left( \cosh\left(\frac{\alpha L}{2}\right) + \sinh\left(\frac{\alpha L}{2}\right) \right) \quad (4.8)$$

donde  $\cosh\left(\frac{\alpha L}{2}\right) + \sinh\left(\frac{\alpha L}{2}\right)$  expresados en términos de exponenciales tienen la siguiente igualdad

$$\cosh\left(\frac{\alpha L}{2}\right) + \sinh\left(\frac{\alpha L}{2}\right) = \frac{e^{\frac{\alpha L}{2}} + e^{-\frac{\alpha L}{2}}}{2} + \frac{e^{\frac{\alpha L}{2}} - e^{-\frac{\alpha L}{2}}}{2} = e^{\frac{\alpha L}{2}}$$

por lo que la ecuación (4.8) se reescribe como

$$-\frac{P}{\lambda} = 2A e^{\frac{\alpha L}{2}}.$$

El valor de la constante  $A$  es el siguiente

$$A = -\frac{P}{2\lambda e^{\frac{\alpha L}{2}}}$$

y el valor de  $K$ , se determina por

$$\begin{aligned} K e^{-\frac{\alpha L}{2}} &= 2A \cosh\left(\frac{\alpha L}{2}\right) + \frac{P}{\lambda} \\ K &= \frac{2A \cosh\left(\frac{\alpha L}{2}\right)}{e^{-\frac{\alpha L}{2}}} + \frac{P}{\lambda e^{-\frac{\alpha L}{2}}} \end{aligned}$$

## 4.2. LA DIFUSIÓN UNIDIMENSIONAL DE UNA SUSTANCIA INHIBIDORA 55

Si se sustituye el valor de  $A$  encontrado anteriormente obtenemos que

$$K = \frac{2 \left( -\frac{P}{2\lambda e^{\frac{\alpha L}{2}}} \right) \cosh \left( \frac{\alpha L}{2} \right)}{e^{-\frac{\alpha L}{2}}} + \frac{P}{\lambda e^{-\frac{\alpha L}{2}}}$$

$$K = -\frac{P}{\lambda} \cosh \left( \frac{\alpha L}{2} \right) + \frac{P}{\lambda} e^{\frac{\alpha L}{2}}$$

quedando así

$$K = \frac{P}{\lambda} \left( e^{\frac{\alpha L}{2}} - \cosh \left( \frac{\alpha L}{2} \right) \right) = \frac{P}{\lambda} \sinh \frac{\alpha L}{2}$$

Haciendo la comprobación se puede verificar que efectivamente los valores encontrados a las constantes  $A$  y  $K$ , satisfacen el sistema de ecuaciones (4.7).

Sustituyendo el valor de la constante  $A$  se tienen que las soluciones a la ecuación (4.2) son

$$C(x) = -\frac{P}{\lambda} e^{-\frac{\alpha L}{2}} \cosh(\alpha x) + \frac{P}{\lambda}$$

$$C(x) = \frac{P}{\lambda} \left( 1 - e^{-\frac{\alpha L}{2}} \cosh(\alpha x) \right), \quad (4.9)$$

para  $|x| \leq \frac{L}{2}$ .

Para resolver el caso  $|x| > \frac{L}{2}$  se hace el siguiente análisis:

$$C_2(x) = B_2 e^{-\alpha x} \quad y \quad C_3(x) = K_2 e^{-\alpha x}$$

se ocupan las condiciones de frontera mencionadas anteriormente, y se llega a la conclusión de que

$$B = K$$

por lo que



$$C(x) = Ke^{-\alpha x}$$

sustituyendo el valor de la constante  $K$

$$C(x) = \frac{P}{\lambda} \left( e^{\frac{\alpha L}{2}} - \cosh \left( \frac{\alpha L}{2} \right) \right) e^{-\alpha x},$$

para  $|x| > \frac{L}{2}$ .

Sustituyendo al coseno hiperbólico en términos de exponenciales, se tiene que

$$C(x) = \frac{P}{\lambda} \left( e^{\frac{\alpha L}{2}} - \frac{e^{\frac{\alpha L}{2}} - e^{-\frac{\alpha L}{2}}}{2} \right) e^{-\alpha x}$$

$$C(x) = \frac{P}{\lambda} \left( \frac{e^{\frac{\alpha L}{2}} - e^{-\frac{\alpha L}{2}}}{2} \right) e^{-\alpha x}.$$

Por lo tanto, la solución para el intervalo de  $|x| > \frac{L}{2}$  es

$$C(x) = \frac{P}{\lambda} \sinh \left( \frac{\alpha L}{2} \right) e^{-\alpha x}. \quad (4.10)$$

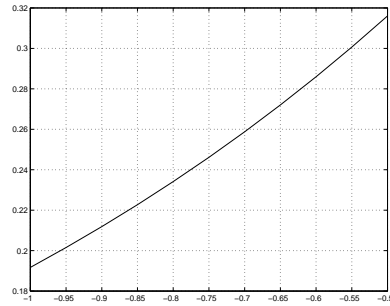
Las gráficas de las soluciones en las tres regiones son las que se muestran en las figuras 4.2.2 , 4.2.3 y 4.2.4, ya que

$$C'(x) = \frac{-\alpha P}{\lambda} e^{-\frac{\alpha L}{2}} \sinh(\alpha x) < 0,$$

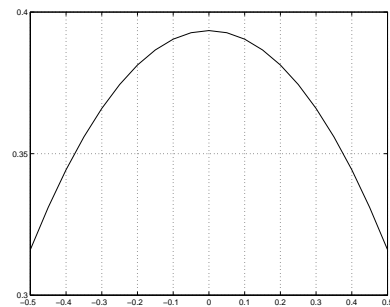
como se verifica fácilmente, se sigue que  $C(x)$  decrece monótonamente de su valor central de

$$C(0) = \frac{P}{\lambda} \left( 1 - e^{-\frac{\alpha L}{2}} \right)$$

## 4.2. LA DIFUSIÓN UNIDIMENSIONAL DE UNA SUSTANCIA INHIBIDORA 57



**Figura 4.2.2.**



**Figura 4.2.3 .**

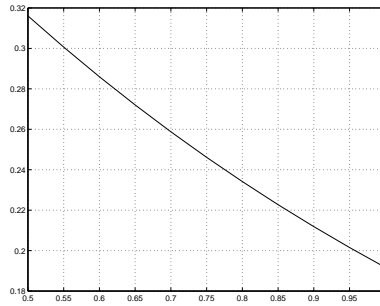
a su valor en los extremos

$$C\left(\pm\frac{L}{2}\right) = \frac{P}{2\lambda} (1 - e^{-\alpha L}) \quad (4.11)$$

Según Glass[AdBe], existe un mecanismo regulador de manera que el crecimiento cesa en aquellas partes del tumor donde la concentración de la sustancia inhibidora iguala o excede cierta concentración crítica  $\theta$ . Por lo tanto para que el crecimiento del tumor cese se debe tener

$$C\left(\frac{L}{2}\right) \geq \theta.$$

Esto es debido a que la concentración de la sustancia inhibidora como se puede apreciar de la solución (4.9) es monótona decreciente en el intervalo  $[0, L/2]$

**Figura 4.2.4 .**

En caso contrario, si

$$C\left(\frac{L}{2}\right) < \theta,$$

puede haber crecimiento del tejido tumoral frenado un poco por la sustancia inhibidora.

Sustituyendo  $\frac{L}{2}$  en la ecuación (4.11) obtenemos que la condición para que el tumor deje de crecer es

$$\frac{P}{2\lambda} (1 - e^{-\alpha L}) \geq \theta.$$

### 4.3 Difusión del inhibidor en tres dimensiones

Se presentará en esta sección el mecanismo de desarrollo de un tumor, cómo crece, cómo se alimenta y qué lo inhibe; en particular de un esferoide multicelular ya que sólo en su primera etapa de crecimiento conserva una forma esférica.

En el año de 1995 H.M. Byrne y M.A.J. Chaplain [ByCh] propusieron un modelo para el crecimiento de un tumor en el que consideraban a la masa como una esfera.

Se propone un modelo que explica el desarrollo del tumor que aún no presenta núcleo necrótico.

En particular se estudia una ecuación de reacción y difusión, la que corresponde a la difusión del inhibidor cuando está creciendo el tumor.

Para este modelo es suficiente saber cómo se comporta la frontera del tumor para en determinado momento conocer si el tumor crece o no.

El mecanismo del desarrollo del tumor está dado por

- i) el suministro de nutrientes (externo)
- ii) la difusión de concentración del inhibidor de crecimiento

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D\nabla^2 C + g(N, C) \quad (4.12)$$

donde  $N$  son los nutrientes y  $C$  son los inhibidores.

- iii) la evolución del radio del tumor:  $R(t)$ .

Se presenta el caso particular de simetría radial

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{D}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 \frac{\partial C}{\partial r} \right) + g(C). \quad (4.13)$$

Con  $C(r, t)$  la concentración de la sustancia inhibidora.

El tejido tumoral está limitado al dominio:  $0 \leq r \leq R$ .

La razón de decaimiento de la concentración inhibidora será  $\lambda$ .

$D$  es el coeficiente de difusión constante.

$S(r)$  es un término de fuente producido a una razón  $P$ .

El término  $g(C)$  para este modelo está dado por:

$$g(C) = -\lambda C + PS(r).$$

Así el modelo será

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left( \frac{\partial^2 C}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial C}{\partial r} \right) - \lambda C + PS(r). \quad (4.14)$$

Dado que el tumor crece lentamente comparado con la rapidez con que se difunde la sustancia inhibidora, será suficiente estudiarlo en estado estacionario, es decir

$$\frac{\partial C}{\partial t} \equiv 0$$

por lo que se reduce a una ecuación diferencial ordinaria

$$D \left( \frac{d^2 C}{dr^2} + \frac{2}{r} \frac{dC}{dr} \right) - \lambda C = -PS(r) \quad (4.15)$$

donde el término de fuente está dado por

$$S(r) = \begin{cases} 1 & \text{si } r \leq R; \\ 0 & \text{si } r > R. \end{cases}$$

con las siguientes condiciones de frontera y continuidad:

- i) La concentración de la sustancia inhibidora en el centro del tumor, por lo menos tiene que ser finita, es decir

$$|C(0)| < \infty$$

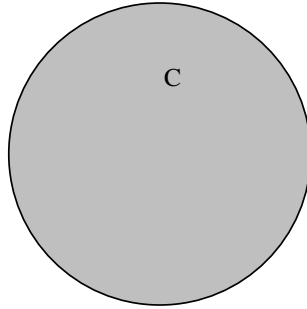
ii) debe existir continuidad en la frontera del tumor

$$\begin{aligned} C(R) &= C_H(R) \\ C'(R) &= C'_H(R) \end{aligned}$$

haciendo  $\alpha = \sqrt{\frac{\lambda}{D}}$  se tiene que la ecuación que describe la difusión de la sustancia inhibidora dentro del tumor, con una fuente constante está dada por

$$\frac{d^2C}{dr^2} + \frac{2}{r} \frac{dC}{dr} - \alpha^2 C = -\frac{P}{D}, \text{ para } r \leq R, \quad (4.16)$$

como lo muestra la siguiente figura:



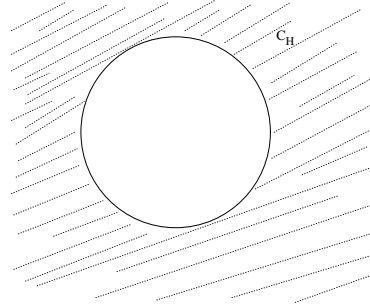
**Figura 4.3.1** Sustancia inhibidora dentro del tumor.

Cuando la fuente no existe, esto es fuera del tumor

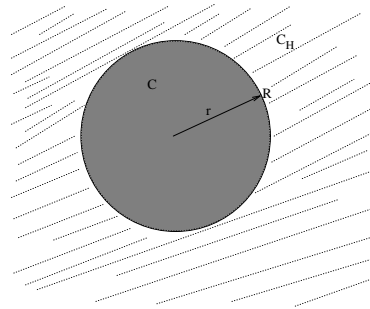
$$\frac{d^2C}{dr^2} + \frac{2}{r} \frac{dC}{dr} - \alpha^2 C = 0, \text{ para } r > R \quad (4.17)$$

su ilustración correspondiente está dada en la figura 4.3.2.

El esquema completo del tumor con la sustancia inhibidora se presenta en la ilustración 4.3.3.



**Figura 4.3.2.** donde  $C$  es la solución de la ecuación no homogénea.



**Figura 4.3.3** donde  $C_H$  es la solución de la ecuación homogénea.

La ecuación homogénea

$$\frac{d^2C}{dr^2} + \frac{2}{r} \frac{dC}{dr} - \alpha^2 C = 0 \quad (4.18)$$

se resuelve mediante un cambio de variable

$$C_H(r) = r^{-1}V(r)$$

la primera y segunda derivadas son las siguientes

$$\begin{aligned} \frac{dC_H}{dr} &= -r^{-2}V + r^{-1} \frac{dV}{dr} \\ \frac{d^2C_H}{dr^2} &= 2r^{-3}V - 2r^{-2} \frac{dV}{dr} + r^{-1} \frac{d^2V}{dr^2}. \end{aligned}$$

Si se sustituyen en la ecuación (4.14),

$$\begin{aligned}
2r^{-3}V - 2r^{-2}\frac{dV}{dr} + r^{-1}\frac{d^2V}{dr^2} + \frac{2}{r}\left(-r^{-2}V + r^{-1}\frac{dV}{dr}\right) - \alpha^2r^{-1}V &= 0 \\
r^{-1}\frac{d^2V}{dr^2} - \alpha^2r^{-1}V &= 0
\end{aligned}$$

y si se multiplica por  $r$ , se llega a

$$\frac{d^2V}{dr^2} - \alpha^2V = 0,$$

donde la solución está dada por

$$V(r) = \tilde{C}_1e^{\alpha r} + \tilde{C}_2e^{-\alpha r}.$$

Si se sustituye este valor, con el cambio de variable

$$C_H(r) = \frac{1}{r}\left(\tilde{C}_1e^{\alpha r} + \tilde{C}_2e^{-\alpha r}\right).$$

Esta ecuación es la solución homogénea fuera del tumor.

Cuando el término de fuente es constante ( $S(r) = 1$ ), la ecuación a resolver es la no homogénea

$$\frac{d^2C}{dr^2} + \frac{2}{r}\frac{dC}{dr} - \alpha^2C = -\frac{P}{D}. \quad (4.19)$$

Por el método de los coeficientes indeterminados se propone una solución particular, ya que el término no homogéneo es un cociente de constantes, esta solución es igual a una constante

$$C_p(r) = H, \quad H > 0$$

Si se sustituye en la ecuación no homogénea se tendrá que

$$H = \frac{P}{D\alpha^2}.$$



Como  $\alpha^2 = \frac{\lambda}{D}$ , entonces  $H = \frac{P}{\lambda}$  y por lo tanto,

$$C_p = \frac{P}{\lambda}$$

es la solución particular de la ecuación no homogénea.

Así, la solución para la ecuación dentro del tumor, está dada por

$$C(r) = \frac{1}{r} (C_1 e^{\alpha r} + C_2 e^{-\alpha r}) + \frac{P}{\lambda}.$$

Para determinar los valores de las constantes, se ocupan las condiciones de frontera y continuidad.

De la solución fuera del tumor vamos a tener que

$$C_H(r) = \frac{1}{r} (\tilde{C}_1 e^{\alpha r} + \tilde{C}_2 e^{-\alpha r}).$$

Como la concentración en infinito debe tender a cero y

$$\lim_{r \rightarrow \infty} \frac{1}{r} e^{\alpha r} = \infty,$$

necesariamente  $\tilde{C}_1 \equiv 0$  por lo que

$$C_H(r) = \frac{1}{r} \tilde{C}_2 e^{-\alpha r}.$$

Ahora, la concentración en el centro del tumor ( $r = 0$ ) tiene que ser finita, es decir  $|C(0)| < \infty$  por lo que

$$\lim_{r \rightarrow 0} \frac{1}{r} (C_1 e^{\alpha r} + C_2 e^{-\alpha r})$$

debe estar acotada.

Por lo tanto

$$C_1 + C_2 = 0$$

así

$$C_1 = -C_2$$

con ésto el límite es finito

$$\lim_{r \rightarrow 0} \frac{1}{r} (-C_2 e^{\alpha r} + C_2 e^{-\alpha r}) = -2\alpha C_2.$$

Así la solución dentro del tumor es

$$C(r) = \frac{C_1}{r} (e^{\alpha r} - e^{-\alpha r}) + \frac{P}{\lambda}$$

Escrita en términos de funciones hiperbólicas

$$C(r) = \frac{K}{r} \operatorname{senh}(\alpha r) + \frac{P}{\lambda}$$

donde  $K = 2C_1$ .

Las soluciones dentro y fuera del tumor son respectivamente

$$\begin{aligned} C(r) &= \frac{K}{r} \operatorname{senh}(\alpha r) + \frac{P}{\lambda} \\ C_H(r) &= \frac{\tilde{C}_2}{r} e^{-\alpha r}. \end{aligned}$$

Ocupando las condiciones de continuidad en la frontera, cuando  $r = R$ , se obtienen los valores de las constantes  $K$  y  $\tilde{C}_2$

$$C(R) = C_H(R) \quad y \quad C'(R) = C'_H(R)$$

$$\frac{K}{R} \operatorname{senh}(\alpha R) + \frac{P}{\lambda} = \frac{\tilde{C}_2}{R} e^{-\alpha R}$$

y

$$-KR^{-2} \operatorname{senh}(\alpha R) + KR^{-1} \alpha \operatorname{cosh}(\alpha R) = -\tilde{C}_2 R^{-2} e^{-\alpha R} - \tilde{C}_2 R^{-1} \alpha e^{-\alpha R}$$

se obtiene un sistema de ecuaciones con dos incógnitas.

Por determinantes se obtienen los valores para las constantes  $K$  y  $\tilde{C}_2$ .

$$K = \frac{-P}{\lambda\alpha} \left[ \frac{(1 + \alpha R)}{(\sinh(\alpha R) + \cosh(\alpha R))} \right]$$

$$\tilde{C}_2 = \frac{P}{\lambda\alpha} [(\alpha R \cosh(\alpha R) - \sinh(\alpha R))].$$

Si se sustituyen estos valores en las soluciones correspondientes vamos a tener que

$$C(r) = \frac{P}{\lambda} \left[ 1 - \frac{(1 + \alpha R)\sinh(\alpha r)}{\alpha r(\sinh(\alpha R) + \cosh(\alpha R))} \right],$$

para  $r \leq R$ , y

$$C_H(r) = \frac{P}{\lambda} \left[ \frac{(\alpha R \cosh(\alpha R) - \sinh(\alpha R))}{\alpha r} \right] e^{-\alpha r},$$

para  $r > R$ .

Ahora, si la concentración de la sustancia inhibidora se iguala o excede de cierta concentración crítica  $\theta_0$ , sucede que la cantidad de este inhibidor es suficiente para frenar el crecimiento del tumor, que en principio es lo que se desea, es decir

$$C(R) \geq \theta_0,$$

en caso contrario si

$$C(R) < \theta_0,$$

habrá crecimiento continuo del tumor pero lentamente, y quizás necesite más cantidad de sustancia inhibidora para cesar el crecimiento.

En el modelo de tres dimensiones, para que el tumor deje de crecer la condición es la siguiente

$$\frac{P}{\lambda} \left[ 1 - \frac{(1 + \alpha R) \operatorname{senh}(\alpha r)}{\alpha r (\operatorname{senh}(\alpha R) + \operatorname{cosh}(\alpha R))} \right] \geq \theta_0$$

Este modelo, permite entender y estudiar uno de los mecanismos del desarrollo de un tumor, en sus primeras etapas de crecimiento. El considerar una fuente radialmente simétrica permitió estudiar este caso que de otra manera es mucho más complicado como se puede ver en la sec. 3.2 del Capítulo 3.



# Conclusiones

En el capítulo uno se describe la primera etapa del crecimiento del tumor por el comportamiento de una población de células que crece en forma exponencial. A continuación se dan algunos modelos clásicos que incluyen términos de saturación del medio, lo cual hace que la población frene su crecimiento y tienda a un estado de equilibrio. Estos términos corresponden al modelo logístico clásico con el término no lineal cuadrático, mismo que se modifica para incluir efectos de saturación mas general con otros exponentes. Estos modelos tienen como caso límite el modelo de Gompertz que corresponde a una razón de crecimiento variable, de forma logarítmica.

Del capítulo dos se concluye que, mediante el proceso de difusión del oxígeno y bajo la hipótesis de simetría esférica se observa que se forma un núcleo necrótico el cual se mide de manera relativa respecto al radio de todo el tumor. También se concluye que la capa viable del tumor, es decir donde las células aún se pueden reproducir, llega a un valor del 58% del tamaño de todo el tumor.

En el capítulo tres, se estudian mediante ejemplos, los diferentes casos de la ecuación de difusión en una, dos y tres dimensiones.

En el capítulo cuatro se utiliza un modelo de difusión más un término que modela la reacción del tumor a la sustancia inhibidora que él mismo produce. Para entender mejor este modelo se resolvió primero en una dimensión y después en tres dimensiones con simetría esférica. En ambos casos se calcula el umbral para el cual el tumor frena su crecimiento debido a la sustancia inhibidora.

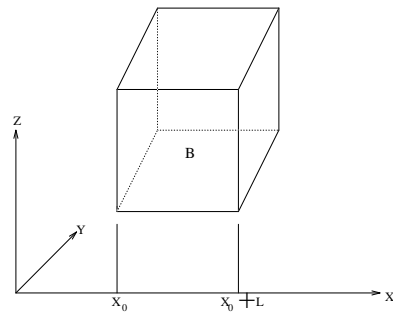


# Apéndice I

Sea  $C(x, t)$  la función de concentración de partículas o bacterias en el punto  $x$  y al tiempo  $t$ , y se quiere saber su cambio de acuerdo a leyes preestablecidas a partir de las cuales se establece un modelo continuo.

## La ley de Balance General o Ecuación de Conservación

Para describir los cambios en la distribución espacial de  $C(x, t)$ , se considera el número de partículas localizadas dentro de una caja  $B$ , que tiene como lados a  $x = x_0$  y  $x = x_0 + L$  de área unitaria, como lo muestra la figura 1.



**Figura 1.** Caja unitaria.

En palabras la ley de balance [Se I] establece que:

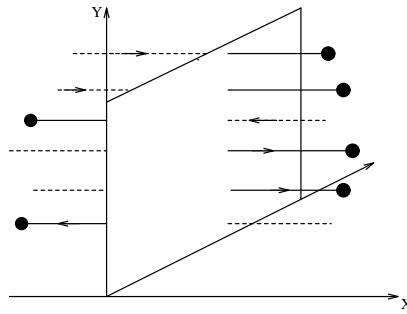
La razón de cambio de las partículas en B es igual a la razón neta a la cual las partículas fluyen a través de las fronteras de B más la razón neta de creación de partículas en B, es decir los nacimientos y las muertes existentes.



Sea  $Q(x, t)$  la razón neta de creación, es decir la razón de nacimientos por unidad de volumen menos la razón de muertes correspondientes.

También se define la densidad de flujo o corriente,  $J(b, t)$  como la razón neta a la cual las partículas atraviesan una unidad de área en el plano  $x = b$  (donde  $b$  es cualquier número), es decir las partículas que atraviesan en la dirección en que  $x$  aumenta por unidad de tiempo. Un ejemplo sencillo sería el siguiente

Si van seis partículas hacia la derecha menos dos que van hacia la izquierda, cuatro partículas permanecen, como lo muestra gráficamente la figura 2.



**Figura 2.** Trayectorias de las partículas pasando a través de una área unitaria que es perpendicular al eje  $x$ .

De las definiciones anteriores, la ecuación de balance general toma la forma matemática:

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_{x_0}^{x_0+L} C(x, t) dx = \int_{x_0}^{x_0+L} Q(x, t) dx + J(x_0, t) - J(x_0 + L, t)$$

donde  $x_0$  y  $L$  son constantes arbitrarias.

Usando el Teorema del Valor medio para integrales [Segel I] queda:

$$\frac{\partial}{\partial t} C(\xi_1, t) L = Q(\xi_2, t) L + J(x_0, t) - J(x_0 + L, t).$$

Como  $\xi_1$  y  $\xi_2$  son tales que  $x_0 \leq \xi_1, \xi_2 \leq x_0 + L$  esta ecuación es válida para toda  $L > 0$ , de aquí que dividiendo entre  $L$  y tomando

el límite  $L \rightarrow 0$ , los puntos  $\xi_1$  y  $\xi_2$  están cada vez más cerca de  $x_0$ ; además hay que suponer que  $C(x, t)$  es una función continua, quedando que

$$\frac{\partial C(x_0, t)}{\partial t} = Q(x_0, t) - \frac{\partial J(x_0, t)}{\partial x}.$$

Ahora bien, este planteamiento fue para  $x_0$  arbitraria, por lo que es válido para cualquier  $x$

$$\frac{\partial C(x, t)}{\partial t} = Q(x, t) - \frac{\partial J(x, t)}{\partial x}$$

que es la ley de balance unidimensional.

Es importante encontrar la relación entre el flujo y la concentración, que está dada por la Ley de Fick.

Esta ley dice que el flujo es proporcional localmente al gradiente de la concentración. (Es el equivalente a la Ley de enfriamiento de Newton para el caso de la difusión del calor). Se puede obtener desarrollando en serie de Taylor a la concentración  $C(x, t)$

$$C(x + L, t) = C(x, t) + L \frac{\partial C(x, t)}{\partial x} + \frac{L^2}{2!} \frac{\partial^2 C(x, t)}{\partial x^2}$$

donde  $0 < x < \xi < x + L$ .

La razón de cambio de la concentración está dada por

$$\frac{[C(x + L, t) - C(x, t)]}{L} = \frac{\partial C(x, t)}{\partial x} + \frac{L}{2} \frac{\partial^2 C(x, t)}{\partial x^2}$$

y como el flujo es proporcional a esta razón de cambio se tiene,

$$J(x, t) = -D \frac{\partial C(x, t)}{\partial x} + o(L)$$

donde  $D$  es la constante de proporcionalidad y el término  $o(L)$ , quiere decir que son los términos de orden  $L$ , que cuando es suficientemente pequeña se desprecian. El coeficiente  $D$  en general depende de la concentración  $D(C)$  y es una cantidad positiva.

La aproximación para  $J(x, t)$  se sustituye en la ecuación de balance, con lo que se obtiene la ecuación de difusión

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left[ D(C) \frac{\partial C}{\partial x} \right] + Q(x, t).$$

Para  $D$  constante se tiene que

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + Q(x, t).$$

# Apéndice II



# Bibliografía

- [Ad I] Adam, John A. “*A Mathematical Model of Tumor Growth. II. Effects of Geometry and Spatial Nonuniformity on Stability*”, *Mathematical Biosciences*, Vol. 86 (1987), pp. 183–211.
- [Ad II] Adam, John A. “*A Simplified Mathematical Model of Tumor Growth*”, *Mathematical Biosciences*, Vol. 81 (1986), pp. 229–244.
- [AdBe] Adam, J.A. and Bellomó, N. “*A survey of Models for Tumor-Immune System Dynamics*”, *Birkhäuser* (1997), pp. 15–229, pp. 335–344.
- [Bu] Burton Alan C. “*Rate of Growth of solid tumors as a problem of diffusion*”, *Growth*, Vol. 30 (1966), pp. 157–176.
- [ByCh] Byrne H.M. and Chaplain M.A.J. “*Growth of Nonnecrotic Tumors in the Presence and Absence of Inhibitors*”, *Mathematical Biosciences*, Vol. 130 (1995), pp. 151–181.
- [Cr] Cruywagen Gerhard C., Woodward Diana E., Tracqui P., Bartoo Grace T., Murray J.D., Alvord Ellsworth C. “*The Modelling of diffusive Tumours*”, *Journal of Biological Systems*, Vol. 3, No. 4, (1995), pp. 937–945
- [Ad] Adam, John A. and Bellomó, N. “*A survey of Models for Tumor-Immune System Dynamics*”, *Birkhäuser* (1997),

- [Br] Braun Martin “*Differential Equations and Their Applications*”, Springer-Verlag, (1993)
- [Co] Courant Richard y John Fritz “*Introducción al Cálculo y al Análisis Matemático*”, Vol. I y II, Limusa S.A. de C.V., (1998)
- [Ed] Edelstein-Keshet Leah “*Mathematical Models in Biology*”, Random House, Inc, (1988)
- [Ha] Haberman Richard “*Elementary Applied Partial Differential Equations with Fourier Series and Boundary Value Problems*”, Prentice-Hall, INC. (1987)
- [Ma] Marsden Jerrold E. and Tromba Anthony J. “*Cálculo Vectorial*”, Addison-Wesley Iberoamericana, (1991)
- [MuJD] Murray J.D. “*Mathematical Biology*”, Springer-Verlag, (1989)
- [MuRS] Murray R. Spiegel “*Manual de fórmulas y Tablas Matemáticas*”, McGraw-Hill, (1991)
- [Ro] Robbins Stanley L. “*Patología estructural y funcional*”, (1975), pp 105.
- [Se I] Segel Lee A. “*Mathematical models in molecular and cellular biology*”, Cambridge University Press, (1980)
- [Se II] Segel Lee A. “*Modeling dynamic phenomena in molecular and cellular biology*”, Cambridge University Press, (1984)
- [Si] Simmons George F. y Robertson John S. “*Ecuaciones Diferenciales con aplicaciones y notas históricas*”, McGraw-Hill, (1993)
- [Ti] Tijonov A.N. and Samarsky A.A “*Ecuaciones de la Física Matemática*”, MIR Moscú, (1980)
- [Wa] Watson G.N. “*A Treatise on the theory of Bessel Functions*”, Cambridge at the University Press, (1966)

- [Za] Zachmanoglov E.C and Dale W. Thoe "*Introduction to Partial Differential Equations with Applications*", **Dover Publications, Inc., New York, (1976)**
- [Zi] Zill Dennis G. "*Ecuaciones Diferenciales con Aplicaciones*", **Grupo Editorial Iberoamérica, (1988)**