

Matemáticas aplicadas a la biología

Matías Ezequiel Hernández Rodríguez

Fecha de recepción: 26/09/2014

Fecha de aceptación: 11/02/2016

Resumen	<p>En este artículo, después de una introducción histórica a la matemática, presentamos una breve introducción a la biomatemática. Destacamos las áreas donde la matemática contribuye con la biología, y a modo de ejemplo se presentan dos trabajos: Vacunación óptima para un modelo <i>SIRS</i> y Optimización de protocolos de quimioterapia. Por último damos la conclusión del trabajo.</p> <p>Palabras clave: Biomatemática, Cáncer, Optimización, Modelos <i>SIRS</i>.</p>
Abstract	<p>In this work, we present an historical introduction to the mathematics and next we present an short introduction to the biomathematics. We highlight the main areas which the mathematics works with the biology. By way of example, we explain two papers: Optimal vaccination in a <i>SIRS</i> model and Optimal cancer chemotherapy. Finally, conclusion of the paper is presented.</p> <p>Keywords: Biomathematics, Cancer, Optimization, <i>SIRS</i> models.</p>
Resumo	<p>Neste artigo, apresentamos uma introdução histórica à matemática, e uma breve introdução à biomatemática. Destacamos as áreas nas quais a matemática contribui com a biologia, e a título de exemplo e com finalidade pedagógica, trazemos dois trabalhos: Otimização de vacinação para um modelo <i>SIRS</i> e Otimização de protocolos de quimioterapia para o câncer. Por último, apresentamos a conclusão do artigo.</p> <p>Palavras-chave: Biomatemática, Câncer, Otimização, Modelos <i>SIRS</i>.</p>

1. Introducción

La historia de la Matemática es casi tan antigua como la del hombre. Existe evidencia de que ya en la prehistoria, motivado por necesidades prácticas tales como cuantificar el tiempo u objetos (como la cantidad de individuos de una manada), medir el tamaño de terrenos, la decoración con cerámica o un comercio muy trivial, nuestros primitivos antecesores hicieron uso de algún conocimiento muy rudimentario de matemática (Redondo, Martín y Pobes, 2010, pp. 167 – 195; Seidenberg, 1978, pp. 301 – 342; Tabak, 2010, pp. 1 – 18) Tal vez la prueba más célebre de la existencia de la matemática en la prehistoria sea el hueso de Ishango. Fue descubierto por Jean Heinzelin de Bracout en el año 1960 en la región de Ishango, ubicada entre Uganda y el Congo. Con una antigüedad de entre dieciocho mil y veinte mil años, este artefacto consiste de un hueso color marrón, que fue parte del peroné de un babuino, con una serie de muescas (ver Figura 1). Se cree que este artefacto además de contar

permitía realizar algunas operaciones aritméticas (Buriticá, 2010, pp. 167-195; Huylebrouck, 2006, pp. 135-162).



Figura 1. Hueso de Ishango desde distintos ángulos.
Fuente: Ferrer, S. (2014).

La idea de número estuvo entonces siempre ligada al desarrollo de esta ciencia, y a pesar de que tantos siglos nos separan desde aquel entonces, fue en tiempos recientes que la idea de número quedó formalizada de la mano de matemáticos como, entre otros, Peano, Hilbert, Cantor y Frege (Rey Pastor, Pi Calleja, Trejo, 1960, pp. 1 – 152).

A medida que las sociedades se fueron haciendo más complejas, se enfrentaron a problemas más complicados, y esto motivó el desarrollo de métodos matemáticos también más complejos. Además, el comercio extendido entre regiones cada vez más distantes permitió la interacción de matemáticos de distintos lugares, y esto evidentemente también favoreció el desarrollo de la matemática.

Desde las primeras formas tan primigenias hasta lo que en la actualidad se entiende, o mejor dicho se acepta por Matemática han pasado más de setenta mil años. La historia de la Matemática es como vemos muy extensa, y como todos los quehaceres del hombre para nada lineal. Cada civilización ha dejado su impronta característica, y lo siguen haciendo en el desarrollo actual de la matemática a través de diferentes escuelas tales como, entre otras, la francesa, la americana, la inglesa y la alemana, (Huylebrouck, 2006, pp. 135 – 162).

Tanto la historia como la filosofía de la Matemática nos ayudan a comprender en parte su naturaleza así como estudiar cuestiones ontológicas y epistemológicas. En este plano existen diferentes posturas que van desde una visión platónica de la cuestión, inspirada por Kurt Gödel, hasta una visión completamente materialista de la misma. La mirada platónica de la Matemática, en pocas palabras, significa que los objetos de la Matemática tienen una realidad y una existencia por sí mismos, resultando que estos no se inventan sino que se descubren (Ferreirós, 1999, pp. 446 – 473); vale aclarar que muchos científicos tienen una mirada platónica de la ciencia en general y no sólo de la Matemática (Wilber, 2009). La posición materialista sostiene que las teorías de la Matemática, y por lo tanto la Matemática misma son producto de la mente humana (Bunge, 2014, pp. 7 – 8; Russell, 1983).

Es indiscutible el hecho de que muchas de las teorías matemáticas existentes surgieron por abstracción de problemas concretos de la realidad o de otras disciplinas como, entre otras, la Física, la Ingeniería y la Biología. Luego la teoría puede seguir dos senderos: (a) además de modelar con éxito los fenómenos de interés que la motivaron, continúa desarrollándose hasta llegar incluso a un conocimiento a priori de la realidad; entonces, en este mutuamente enriquecedor ida y vuelta entre las ciencias fácticas y la Matemática, muchos científicos han sentido rayano a lo divino el modo en que la Matemática se ajusta tan perfectamente con los fenómenos de la naturaleza. (b) El otro sendero es mucho menos fructífero desde el punto de vista aplicado y desvía a la teoría de sus fuentes empíricas convirtiéndola en un quehacer puramente teórico. John Von Neumann decía al respecto que:

Cuando una teoría matemática se aleja de sus fuentes empíricas o, más todavía, si pertenece ya a una segunda o tercera generación inspirada sólo de manera indirecta en ideas procedentes de la "realidad", le asechan graves peligros. Irá convirtiéndose cada vez más en algo puramente esteticista, más y más. Esto no es algo necesariamente malo, siempre y cuando esa disciplina esté arropada por temas correlacionados que mantengan más estrechas conexiones empíricas, o esté bajo la influencia de hombres de gusto excepcionalmente bien formado. Ahora bien, entraña un grave riesgo que el tema se desarrolle siguiendo las líneas de menor resistencia, que la corriente, tan lejos ya de sus orígenes, se escinda en multitud de ramales intrascendentes, y que la disciplina acabe desembocando en un cúmulo informe de detalles y complejidades. En otras palabras, a gran distancia de sus fuentes empíricas, o tras excesiva endogamia "abstracta", un tema matemático corre peligro de degeneración (Simmons, 2000, pp. 1).

El debate sobre la naturaleza de la Matemática sigue abierto, más allá de la postura epistemológica que se adopte, a la hora de intentar responder a la pregunta ¿qué es la Matemática?, la siguiente frase de uno de los genios más grande que ha conocido el mundo, nuevamente John Von Neumann, parece ser la más acertada:

En Matemática uno no entiende las cosas, se acostumbra a ellas.

Llegados a este punto, debemos indicar que no es la intención de este artículo seguir adentrándose en la epistemología de la matemática sino más bien explorar un proceso que la misma está atravesando en la actualidad, y que en cierta forma nos revela parte de la naturaleza de susodicha ciencia. Este proceso consiste en una apertura por parte de las ciencias fácticas hacia la Matemática como nunca antes se había observado. La relación existente entre la Matemática y ciencias como la Física, la Astronomía y la Economía es algo bien conocido; pero en la actualidad la Matemática está penetrando de manera sorprendente en ciencias como la Biología, la Psicología, la Historia y la Sociología (Britton, 2002; Burt, 2011; Hernández, 2014; McElreath y Boyd, 2007; Momo y Capurro, 2006; Murray, 2001; Ozores, 2014).

El presente artículo se enfoca en la Biomatemática, que es una interdisciplina destinada a estudiar los fenómenos biológicos a partir de las teorías de la Matemática. El conocimiento de esta moderna ciencia, y en particular algunos de los problemas concretos que trata, como los presentados en este artículo, es de vital importancia para el estudiante de matemática pues le proporciona una imagen de la naturaleza

de la ciencia que estudia así como su relación con las demás disciplinas y por ende su importancia en la sociedad.

El artículo ha sido organizado como se describe a continuación. En el capítulo 2 realizamos una breve introducción a la Biomatemática, luego ofrecemos dos ejemplos motivadores. Así, en el capítulo 3 presentamos el primer ejemplo: Vacunación óptima para una enfermedad contagiosa (Hernández, 2014, pp. 25 – 35). El capítulo 4 está destinado a presentar el segundo ejemplo: Optimización de protocolos de quimioterapia (Hernández, 2014, pp. 12 – 61). Finalmente en el capítulo 5 daremos la conclusión del artículo.

2. Matemáticas aplicadas a la Biología

Es un hecho innegable que en nuestros días la Matemática está atravesando un momento de gloria en el sentido de que además del desarrollo propio de las teorías abstractas de sus diferentes rama, está teniendo una participación crucial en otras disciplinas de las cuales se nutre y a las cuales, después de dotarlas de un marco teórico adecuado, las impulsa haciéndolas avanzar hacia lugares antes inimaginables.

La Biología es una de esas ciencias, y su vínculo con la Matemática ha tomado un impulso decisivo a principio del siglo XX con las ecuaciones de Lotka – Volterra para modelar la dinámica de un sistema de cazadores y presas, y esto se ha acentuado en las últimas décadas. Es menester aclarar que en siglos pasados ya han existido, aunque en forma más fugaz, encuentros entre la Matemática y la Biología tales como el modelo de Fibonacci, para el crecimiento de conejos; el modelo de Malthus, para el crecimiento de la población humana; el modelo de Verhulst y el modelo de Gompertz para el crecimiento poblacional. La fugacidad de estos encuentros no les quita importancia. Por ejemplo, de las investigaciones de Malthus se inspiró Darwin para desarrollar su teoría de la evolución, la cual es fundamental para la Biología moderna. El modelo de Verhulst ha podido explicar el crecimiento de algunos tipos de bacterias y paramecium (Álvarez, 2006, pp. 73 – 112). La ecuación de Gompertz, por su parte, ha logrado modelar con éxito el crecimiento de tumores (Hernández, 2014, pp. 1 – 8).

Algunas de las áreas de la Biología en las que los modelos matemáticos han contribuido notablemente son, entre otras, las siguientes: crecimiento tumoral (Barrea y Hernández, 2012; pp. 41 – 49; Barrea y Hernández, 2012, pp. 5789 – 5800; Barrea y Hernández, 2013, pp. 35 – 49; Hernández, 2014; Preziosi, 2003; Wodarz y Komarova, 2005), dinámica de poblaciones (Britton, 2002, pp. 1 – 79; Murray, 2001, pp. 1 – 115; Nowak, 2006), modelos para la determinación del sexo según la temperatura de los huevos (Murray, 2001, pp. 119 – 144), epidemiología (Allen, 2003, pp. 56 – 153; Bürger, 2010, pp. 7 – 62; Hernández, 2014, pp. 25 – 35), biología celular y molecular (Britton, 2002), farmacodinámica y farmacocinética (Bonate y Howard, 2011; Källén, 2008), dinámica de HIV (Nowak, 2006, pp. 167 – 189) y ecología (Momo y Capurro, 2006).

Podríamos ahondar aún más en la historia de la biomatemática, así como glosar con más detalle el proceso interdisciplinario que ambas ciencias están viviendo; sin embargo no hay mejor manera para describir este proceso que mediante ejemplos concretos. Para lo primero, se recomienda la lectura de los siguientes trabajos: Engel (1978) y Ozores (2014, pp. 29-38).

3. Vacunación óptima para un modelo SIRS

Continuamos ahora con un problema de control óptimo presentado en Hernández (2014, pp. 25-35). Allí se considera un modelo SIRS, el cual describe la dinámica de una enfermedad contagiosa sobre una población cuyos individuos pueden estar, respecto a la enfermedad, en uno y solamente uno de los siguientes estados: susceptible, S , infectado, I , y recuperado, R . Las personas susceptibles son aquellas que pueden llegar a enfermarse, las infectadas son las que se encuentran enfermas y las recuperadas son aquellas personas que se curan de la enfermedad. Algunos de estos últimos pueden volver a enfermarse, es decir a ser susceptibles. La retroalimentación de la enfermedad se puede simplificar de la siguiente manera $S \rightarrow I \rightarrow R \rightarrow S$, lo cual da lugar a la notación SIRS.

Para la dinámica de la enfermedad se tiene el modelo que figura en el sistema de ecuaciones siguiente:

$$\begin{cases} \dot{S}(t) = \mu \left(1 - \frac{S(t)}{K} \right) - \beta S(t)I(t) - (\delta + u(t))S(t)R(t) + vR(t) \\ \dot{I}(t) = \beta S(t)I(t) - (\delta + \varepsilon + \gamma)I(t) \\ \dot{R}(t) = \gamma I(t) - (\delta + v)R(t) + u(t)S(t). \end{cases} \quad (1)$$

En el modelo (1) $S(t)$, $I(t)$ y $R(t)$ denotan respectivamente el número de individuos susceptibles, infectados y recuperados en el tiempo t , y está acompañado por las condiciones iniciales $(S(0), I(0), R(0)) = (S_0, I_0, R_0)$, donde $S_0, I_0, R_0 > 0$, y además se supone que $0 \leq t \leq T$.

En el modelo anterior, los individuos susceptibles tienen una tasa de nacimiento, μ ; pero no crecen indefinidamente sino con una capacidad de soporte, K . Debido a los encuentros entre susceptibles e infectados, algunos de primeros pasan a ser infectados, β representa la capacidad de infectar de la enfermedad, y el término $S(t)I(t)$ indica el número de encuentros entre susceptibles e infectados en el tiempo t . Existe además una tasa natural de muerte, δ , y una proporción de susceptibles vacunados en el tiempo t , $u(t)$, que pasan a ser recuperados.

En cuanto a los infectados la tasa de crecimiento se ve afectada positivamente por los individuos susceptibles que pasan a ser infectados, poseen una tasa de muerte natural, δ , una tasa de muerte por la enfermedad, ε , y una cierta proporción, γ , pasa de ser infectado a recuperado.

Finalmente, la población de recuperados posee como fuentes de crecimiento la proporción de infectados que pasan a ser recuperados y la proporción de susceptibles que son vacunados, y por ende pasan a ser recuperados. Tiene la misma mortalidad que los susceptibles y los infectados; pero suponemos que una proporción, v , de recuperados pueden volver a ser susceptibles.

Ahora bien, en un principio se podría pensar en vacunar toda la población de susceptibles con el fin de minimizar el número de individuos infectados, es decir considerar $u(t) = 1$, en el período $[0, T]$. Sin embargo, lamentablemente vacunar tiene un precio económico. Esto da lugar al problema de encontrar una función, u , definida y acotada en $[0, T]$ tal que minimice los siguientes objetivos: (a) el número medio de individuos susceptible, (b) el número medio de individuos infectados, (c) la cantidad media de personas vacunadas y (d) el negativo de la cantidad media de individuos recuperados (o sea que maximice la cantidad media de recuperados). En lenguaje matemático esto se expresa de la siguiente manera:

$$\min_{u \in U_{ad}} J(u), \tag{2}$$

donde

$$J(u) = \int_{[0, T]} (w_1 S(t) + w_2 I(t) - w_3 R(t) + \frac{1}{2} w_4 u^2(t)) dt,$$

$$U_{ad} = \{u : [0, T] \rightarrow [0, 1] \mid u \text{ es medible}\}.$$

Minimizar $J(u)$, significa encontrar una manera de vacunar a la población, expresada por la función $u(t)$ definida en el intervalo de tiempo $[0, T]$ de modo tal que se reduzcan al mínimo el número de personas susceptibles e infectadas y la proporción de personas vacunadas, lo cual viene dado por $\int_{[0, T]} (w_1 S(t) + w_2 I(t) + 0.5w_4 u^2(t)) dt$. Por otra parte minimizar la cantidad $\int_{[0, T]} -w_3 R(t) dt$, es equivalente a maximizar $\int_{[0, T]} w_3 R(t) dt$, es decir la cantidad de personas recuperadas. Las constantes w_1 , w_2 , w_3 y w_4 en cierta forma representan el peso que se le da a cada objetivo. Además w_4 habrá de ser un número lo suficientemente grande como para que los integrandos de $J(u)$ sean todos del mismo orden de magnitud.

Un problema como el (2), se denomina problema de control óptimo ya que a la función u , con la cual en cierta manera controlamos el sistema, se la denomina control. Se busca un control, u^* , que sea óptimo en el sentido de que resuelva (2).

Existen dos maneras de resolver el problema (2): (a) una consiste en discretizar el problema y luego optimizar, que fue el seguido por nosotros luego de haber probado unicidad y existencia de (1) y (2) (Hernández, 2014, pp. 25-35); (b) optimizar y luego discretizar (Hinze, Pinnau y Ulbrich, 2009).

3.1 Resultados numéricos del trabajo

En el artículo Hernández (2014, pp. 25-35) se discretizó el problema, para eso se discretizó el intervalo $[0, T]$, y luego S , I , R , u , y $J(u)$. El problema (2) se transforma

en lo que se conoce como un problema de optimización finito dimensional que puede ser resuelto utilizando la función `fmincon` de *MATLAB R2009a*. Allí se considera las siguientes condiciones iniciales: $S(0) = 1000$, $I(0) = 110$, $R(0) = 61$.

K	M	β	Δ	N	E
8.000	150	0.0023	0.21	0.1	0.4
Γ	T	w_1	w_2	w_3	w_4
0.08	70	10	100	10	10^5

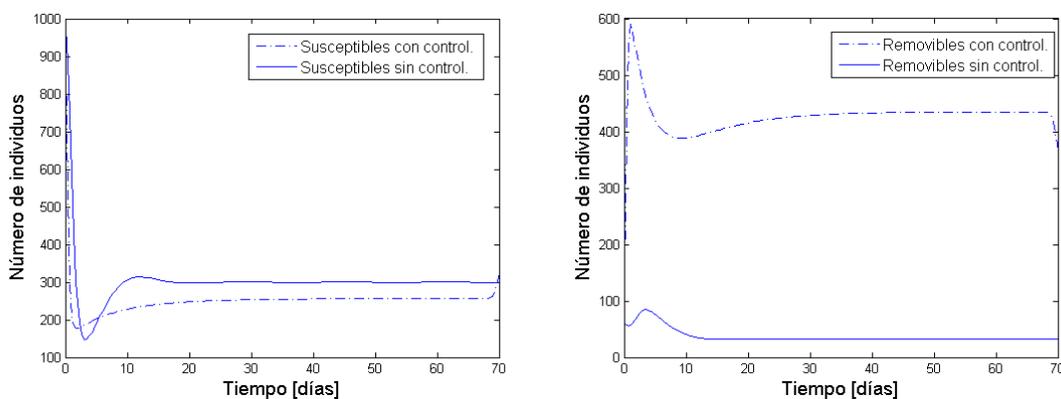
Tabla 1. Parámetros del modelo.

La figura 2 muestra el control óptimo, u^* , la dinámica de la enfermedad sin control, es decir sin vacunar y cuando se vacuna siguiendo u^* .

Como se puede observar en la Figura 2, cuando no se vacuna la población (línea continua), la enfermedad alcanza un estado de equilibrio. En dicho equilibrio la población de infectados se estabiliza cerca de los 125 individuos, la población de susceptibles hace lo propio cerca de los 300 individuos, y la población de recuperados será cercana a los 30 individuos.

Por el contrario, cuando se vacuna siguiendo el control óptimo, la población se estabiliza alrededor de valores bien distintos (línea discontinua). Los susceptibles lo hacen cerca de los 250 individuos, los recuperados superan los 400 individuos, y lo más importante es que la población de infectados desaparece.

Si se observa el control óptimo, este sugiere que inicialmente deben ser vacunados todos los individuos susceptibles; pero cuando la enfermedad evoluciona rápidamente la proporción de individuos a ser vacunados debe ser cercana a 0.55. Esto se mantiene así prácticamente hasta el día 66, donde la proporción desciende abruptamente hasta llegar a cero en el día 70. Se puede observar como a partir de un control que dista de la función constante $u = 1$, la enfermedad también se puede erradicar, y esto evidentemente a un menor costo.



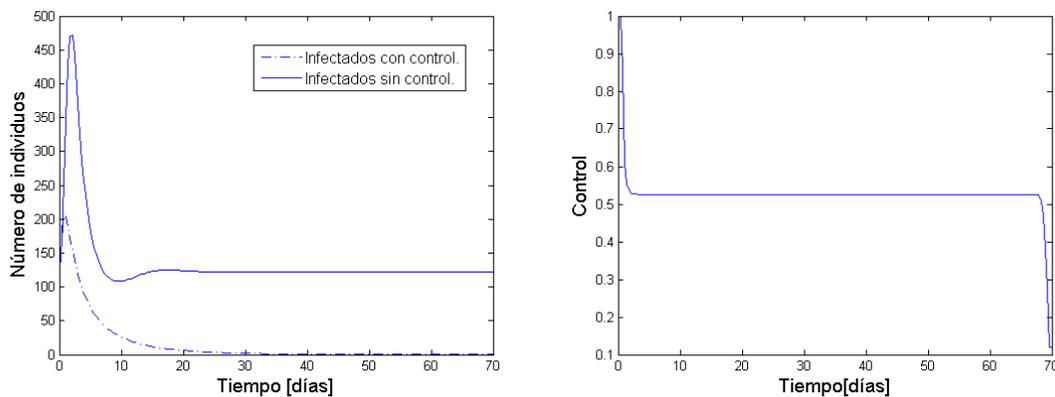


Figura 2. Dinámica de la enfermedad sin control (línea continua) y con el control óptimo.
Fuente: Hernández, M. (2014, pp. 25-35).

Por medio de este ejemplo vemos como la matemática puede contribuir a la biología desde diferentes aspectos. El sistema de ecuaciones diferenciales (1) ha probado ser muy efectivo para modelar la propagación de una enfermedad contagiosa, por otro lado la teoría de control óptimo establece la forma de vacunar la población si se desea minimizar los objetivos mencionados anteriormente.

4 Optimización de protocolos de quimioterapia

El último ejemplo que deseamos compartir se refiere a la optimización de protocolos de quimioterapia (Hernández, 2014, pp. 12 – 61). La quimioterapia es una de las técnicas más utilizadas en la lucha contra el cáncer, generalmente los protocolos utilizados, que consisten en la administración de un cóctel de drogas en ciertos instantes de tiempo, están destinados a erradicar la enfermedad, o lo que es lo mismo a eliminar la mayor cantidad de células cancerosas posibles. Esta forma de proceder resulta contraproducente desde varios ángulos, por ejemplo las drogas utilizadas también eliminan células sanas y esto tiene graves efectos secundarios sobre el paciente. Por otro lado, los protocolos destinados a erradicar la enfermedad lo que en realidad eliminan son las células sensibles a la quimioterapia; pero resulta que existe un pequeño grupo de células que son resistentes, y después del tratamiento queda un tumor constituido principalmente por células resistentes. Ese tumor resistente podrá crecer sin que la terapia le haga efecto, el resultado de esto es la muerte del paciente. En la Figura 3 observamos la dinámica de un tumor heterogéneo sometido a una terapia destinada a erradicarlo. El tumor está constituido por células sensibles (verdes) y resistentes (rojas). Inicialmente la mayor parte del tumor está constituida de células sensibles, la terapia tiene efectos sobre estas células y aunque en principio el tumor disminuye después de un tiempo comienza a crecer. Finalmente queda un tumor constituido principalmente por células resistentes.

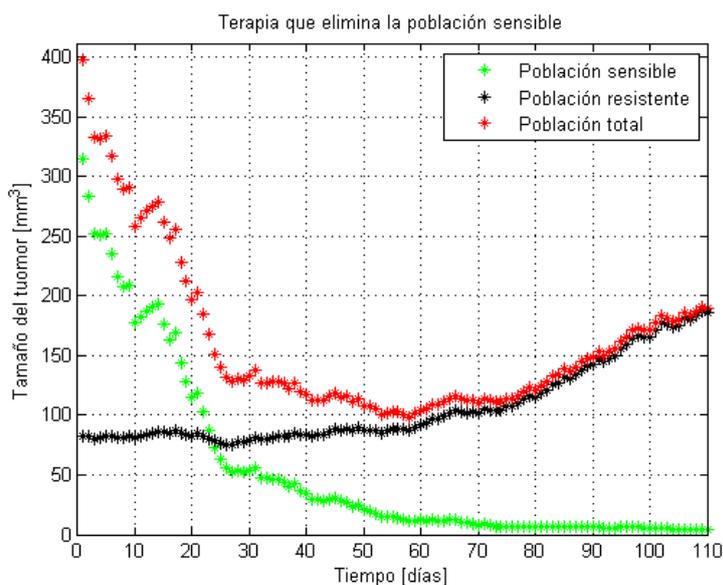


Figura 3. Dinámica de un tumor cuando se aplica una terapia destinada a erradicarlo.
Fuente: Hernández, M. (2014).

Se acaba de comentar, son interesantes aquellos protocolos que contemplan no sólo erradicar la enfermedad sino también minimizar la cantidad de drogas utilizadas. Es aquí donde entra en juego la matemática. Lo primero de lo que se debe disponer es de un modelo que describa la dinámica del tumor sometido a terapia. El modelo de Gompertz modela muy bien el crecimiento de tumores (Hernández, 2014, pp. 14) suponiendo un cóctel de d drogas que se suministran en los instantes de tiempo t_1, \dots, t_n , el modelo adopta la siguiente forma:

$$\begin{cases} \dot{N}(t) = N(t) \left\{ \lambda \ln \left(\frac{N_\infty}{N(t)} \right) - \alpha(C, t) \right\} \\ N(0) = N_0, \end{cases} \quad (2)$$

donde λ es la tasa de crecimiento del tumor, N_∞ la capacidad de soporte más allá de la cual el tumor no podrá crecer, y C es una matriz en la cual el elemento C_{ij} representa la concentración de la droga j suministrada en el tiempo t_i , concentración que se mide en mg/kg. Además α está definida como sigue:

$$\alpha(C, t) = \sum_{j=1}^d \sum_{i=1}^n \kappa_j C_{ij} e^{-\mu_j \Delta t},$$

donde κ_j representa la efectividad de la droga j , c es tal que $t_c \leq t \leq t_{c+1}$ o $c = n$ si $t > t_n$, μ_j representa el decaimiento en el cuerpo de la concentración C_{ij} , y $\Delta t = t - t_i$.

Sobre los posibles protocolos, C , se imponen ciertas restricciones que no vamos a describir en detalle para no complicar en demasía lo que queremos explicar; pero si podemos decir que están relacionadas con la cantidad máxima permitida de cada droga en cada instante de tiempo, la cantidad máxima acumulada de cada droga a lo largo de la terapia y el tamaño máximo permitido del tumor. De todos los protocolos

que satisfacen esas restricciones, se busca aquel, C^* , junto con un vector de tiempos t^* (cuyas componentes son los instantes de tiempo en los cuales se suministran drogas) que minimicen el funcional $J(C) = w_1 f_1(C) + w_2 f_2(C)$, donde:

$$f_1(C) = \int_0^T N(t) dt,$$

$$f_2(C) = \sum_{j=1}^d \sum_{i=1}^n C_{ij}.$$

El objetivo f_1 representa el tamaño promedio del tumor a lo largo de la terapia, existen motivos biológicos por el cual elegirlo (Hernández, 2014, pp. 16), y el segundo objetivo, f_2 , representa la cantidad total de drogas utilizadas durante la terapia. Entonces, C^* es un protocolo que minimiza el tamaño medio del tumor y la cantidad de drogas utilizadas durante la terapia, cuando se aplica en los instantes de tiempo descritos por las coordenadas de t^* .

Las constantes w_1 y w_2 representan el peso que se le da a cada objetivo, son números entre 0 y 1, y verifican la siguiente igualdad

$$w_1 + w_2 = 1.$$

4.1 Resultados numéricos del trabajo

El cáncer de vejiga es una de las principales neoplasias en el aparato urinario, para el mismo existe el siguiente protocolo quimioterapia estándar, C_0 :

	<i>Methotrexate</i>	<i>Vinblastine</i>	<i>Doxorubibin</i>	<i>Cisplatin</i>
$t = 0$	30	0	0	0
$t = 1$	0	3	30	70
$T = 14$	30	3	0	0
$T = 21$	30	3	0	0

Tabla 2. Protocolo estándar C_0

En la tabla anterior el tiempo se mide en días, al primer día en que se suministra drogas se lo considera el día cero.

Puede probarse que este protocolo corresponde a minimizar el funcional $J(C)$ cuando $w_2 = 0$ (Hernández, 2014, pp. 29 – 31, 55), o sea que el protocolo estándar está destinado a erradicar el tumor. La idea es encontrar un par (C^*, t^*) que nos diga cuanta droga suministrar y en qué momento hacerlo con el objetivo de minimizar los objetivos definidos anteriormente. Sobre el vector t^* se supone que su componente inicial es 0, pues es el momento en que comienza a realizarse la terapia, y que, por razones biológicas, su componente final también está fija, y vale $T = 28$. Esto último significa que se considera la dinámica de la enfermedad durante los 21 días de terapia más una semana de descanso. El papel de las constantes w_1 y w_2 es muy importante,

pues permite ponderar con diferentes pesos los objetivos antes definidos. De este modo los protocolos óptimos que encontremos tendrán en cuenta la situación del paciente. Por ejemplo ante un paciente muy sensible a las drogas podría utilizar un protocolo que provenga de ponderar el objetivo f_1 por sobre el objetivo f_2 , y viceversa.

El siguiente protocolo, C_1 , se obtiene cuando $w_1 = 0.7$ y $w_2 = 0.3$. Es un protocolo que pondera erradicar el tumor por sobre minimizar la cantidad de drogas utilizadas, y puede ser útil ante un paciente que tolere el tratamiento.

	<i>Methotrexate</i>	<i>Vinblastine</i>	<i>Doxorubibin</i>	<i>Cisplatin</i>
$t = 0$	3.45	4.95	6.46	33.70
$T = 4.31$	0.76	1.09	1.43	7.25
$T = 6.58$	0.71	1.02	1.34	6.91
$T = 8.90$	0.66	0.97	1.27	6.61

Tabla 3. Protocolo C_1

El protocolo, C_2 , que figura a continuación proviene de darle igual importancia a ambos objetivos, es decir cuando $w_1 = w_2 = 0.5$.

	<i>Methotrexate</i>	<i>Vinblastine</i>	<i>Doxorubibin</i>	<i>Cisplatin</i>
$t = 0$	4.49	6.14	7.86	38.33
$T = 5.45$	1.13	1.52	1.93	8.84
$T = 7.91$	1.10	1.43	1.82	8.41
$T = 11.01$	1.02	1.37	1.75	8.05

Tabla 4. Protocolo C_2

Por último se presenta el protocolo, C_3 , obtenido cuando $w_1 = 0.3$, $w_2 = 0.7$. Este protocolo podría ser útil para un paciente que sea muy sensible a las drogas.

	<i>Methotrexate</i>	<i>Vinblastine</i>	<i>Doxorubibin</i>	<i>Cisplatin</i>
$t = 0$	5.39	7.28	9.28	44.09
$T = 6.97$	1.47	1.91	2.42	10.86
$T = 9.68$	1.34	1.80	2.28	10.30
$T = 12.53$	1.28	1.72	2.18	9.81

Tabla 5. Protocolo C_3

Cuando se hace variar w_1 desde 0 hasta 1, con lo cual w_2 varía desde 1 hasta 0, y se va resolviendo el problema de optimización, entonces se obtiene lo que se conoce como frente de Pareto. El frente de Pareto contiene todos los posibles protocolos óptimos. Este se observa en la curva que se muestra en la Figura 4, junto con los protocolos óptimos C_1 , C_2 y C_3 .

Como se acaba de indicar para calcular numéricamente el frente de Pareto, se hace variar w_1 desde 0 a hasta 1, el paso considerado fue de $h = 1 / 300$.

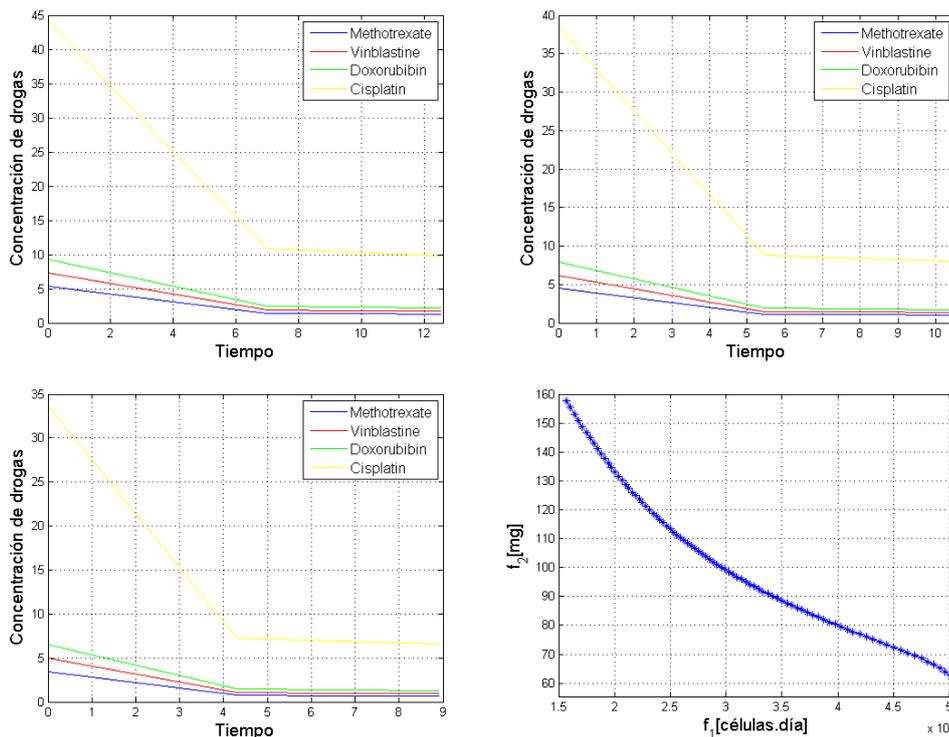


Figura 4. De izquierda a derecha, y de arriba hacia abajo, C_1 , C_2 , C_3 y el frente de Pareto.
Fuente: Hernández, M. (2014).

De manera muy particular, este ejemplo ilustra otra aplicación de la matemática a la biología, en este caso más bien a la medicina. Por ejemplo los protocolos obtenidos indican que las drogas deben suministrarse en dosis de mayor a menor, esto es acorde con la experiencia clínica. Además nos dicen cuanta droga exacta suministrar y cuando hacerlo con el fin de minimizar los objetivos que hemos definido anteriormente.

5. Conclusiones

Desde antes del siglo XX han existido encuentros más bien efímeros entre la matemática y la biología tales como el modelo de Fibonacci, para el crecimiento de una población de conejos y los modelos de Malthus, Verhulst y Gompertz para el crecimiento de la población humana. La fugacidad de estos encuentros no les resta importancia en absoluto. Por ejemplo las teorías de Malthus inspiraron a Darwin a formular su teoría de la evolución, el modelo de Verhulst permite explicar el crecimiento de ciertas bacterias y paramecium, y la ecuación de Gompertz describe con exactitud el crecimiento de los tumores.

Desde comienzo del siglo XX, con la aparición de las ecuaciones de Lotka-Volterra, hasta la actualidad, la matemática ha penetrado en ciencias tan diversas como, entre otras, la sociología, la epidemiología, la biología, la psicología y la historia.

En este artículo no hemos entrado en el aspecto fenomenológico ni epistemológico de la biomatemática, sino que después de una breve introducción a la misma presentamos dos ejemplos concretos con el objeto de ilustrar de qué manera la matemática, mediante sus diversas teorías, colabora con la biología.

El primer ejemplo versa sobre como vacunar de manera óptima una población sobre la cual se propaga una enfermedad contagiosa descrita por un modelo *SIRS*. Como pudimos observar es posible erradicar la enfermedad en 70 días sobre los cuales la mayor parte del tiempo solo se necesita vacunar aproximadamente la mitad de los individuos susceptibles.

El segundo ejemplo presentado tiene que ver con la optimización de protocolos de quimioterapia. Los resultados numéricos para un cáncer de vejiga nos brindan protocolos que no sólo están destinados a erradicar la enfermedad sino también a minimizar la cantidad de drogas utilizadas. De esta manera se puede atender las necesidades del paciente dependiendo de su resistencia a las drogas utilizadas. Otra cuestión interesante que los resultados numéricos proporcionan es que las drogas se administran en dosis que van de mayor a menor, y esto coincide con los estudios clínicos.

Bibliografía

- Allen, L. (2003). *An introduction to Stochastic Processes with applications to biology*. Pearson, New Jersey. USA.
- Barrea, A., y Hernández, M. (2012). *Fuzzy multiobjective optimization for chemotherapy schedules*. *Mathematics Applied in Science and Technology*, (4), 1, 41-49.
- Barrea, A. y Hernández, M. (2012). *Pareto front for chemotherapy schedules*. *Applied Mathematical Sciences*,(6), 116, 5789-5800.
- Barrea, A. y Hernández, M. (2013). *La teoría de control aplicada a la quimioterapia contra el cáncer*. *Simposio Argentino de Investigación Operativa*, 35-49.
- Bonate, P. y Howard, R. (2011). *Pharmacokinetics in drug development: advance and applications*. Springer, New York. USA.
- Britton, N. (2002). *Essential Mathematical Biology*. Springer, New York. USA.
- Bunge, M. (2014). *La ciencia, su método y su filosofía*. Penguin Random House Grupo Editorial, Bs. As. Argentina.
- Bürger, R. (2010). *Introducción al modelamiento en biomatemática*. Universidad de Concepción, Concepción. Chile.
- Buriticá, O. (2010). *Determinación simple de un número primo aplicando programación funcional a través de DRSCHEME*. *Scientia et Technica*, 2(45), 155-160.
- Burt, G. (2011). *Conflict, complexity and mathematical social sciences*. Emerald Group Publishing Limited, London. United Kingdom.
- Engel, A. (1978). *Elementos de biomatemática*. Universidad Estadual de Campinas, Campinas. Brasil.
- Ferreirós, J. (1999). *Matemática y platonismo*. *Gaceta de la Real Matemática Española*, 2, 446-473.

- Ferrer, S. (2014). Un viaje en el tiempo en busca de la primera calculadora científica. Sección: Matemáticas, Física y Química. *SINC. La ciencia es noticia* [en línea]. Recuperado el 21 de septiembre de 2014, de <http://www.agenciasinc.es/Reportajes/Un-viaje-en-el-tiempo-en-busca-de-la-primera-calculadora-de-la-humanidad>.
- Hinze, M, Pinnau, R. y Ulbrich, M. (2009). *Optimization with PDE constraints*. Springer, New York. USA.
- Hernández, M. (2014). *Optimización y sustentabilidad de protocolos de quimioterapia*. Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba. Argentina.
- Hernández, M. (2014). *Vacunación óptima de un modelo SIRS*. *Revista de Educación Matemática Argentina*, (29) 2, 25-35.
- Huylebrouck, D. (2006). *Mathematics in (central) Africa before colonization*. *Anthropologica et praehistorica*, 117, 135-162.
- Källén, A. (2014). *Computational pharmacokinetics*. Chapman & Hall/CRC, New York. USA.
- McElreath, R., Boyd, R. y Trejo, C. (2007). *Mathematical models of social evolution: a guide for the perplexed*. The University of Chicago Press, Chicago. USA.
- Momo, F. y Capurro, A. (2006). *Ecología matemática: principios y aplicaciones*. Ediciones Cooperativas, Bs. As. Argentina.
- Murray, J. (2001). *Mathematical Biology: an introduction*. Springer, New York. USA.
- Nowak, M. (2006). *Evolutionary dynamics: exploring the equations of life*. Harvard University Press, Cambridge. USA.
- Ozores, A. (2014). *Un vistazo a la Biomatemática*. *Revista de Didáctica de la matemática Números*, 86, 29-38.
- Presiozi, L. (2003). *Cancer modelling and simulation*. Chapman & Hall/CRC, Florida. USA.
- Redondo, F., Martín, M. y Pobes, E. (2010). *Prehistoria de la matemática y la mente moderna: Pensamiento matemático y recursividad en el Paleolítico franco-cantábrico*. *Dynamis*, 30, 167-195.
- Rey Pastor, J., Pi Calleja, P. y Trejo, C. (1960). *Análisis Matemático I*. Kapeluz, Bs. As. Argentina.
- Russell, B. (1983). *El conocimiento humano*. Orbis S.A., Bs. As. Argentina.
- Seidenberg, A. (1978). *The origin of mathematics*. *Archive for History of Exact Sciences*, 18(4), 301-342.
- Simmons, G. (2000). *Ecuaciones diferenciales. Con aplicaciones y notas históricas*. McGraw-Hill, Madrid. España.
- Tabak, J. (2010). *Mathematics and the laws of nature: developing the language of science*. Facts on File, New York. USA.
- Wilber, K. (2009). *Cuestiones cuánticas: escritos místicos de los físicos más famosos del mundo*. Kairós S.A., Barcelona. España.
- Wodarz, D. y Komarova, L. (2005). *Computational biology of cancer: lecture notes and mathematical modeling*. World Scientific Publishing, London. United Kingdom.

Autores:

Matías Ezequiel Hernández Rodríguez: Doctor en Matemática por la Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. Investiga problemas relacionados a la optimización de quimioterapia contra el cáncer y es catedrático en la Facultad de Ciencias Físico Matemáticas y Naturales de la Universidad Nacional de San Luis, Argentina.

mehernandez@unsl.com.ar