

**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**  
**CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN COMPUTACIÓN**

---

**“Estudio de neoplasias malignas utilizando  
dinámica no lineal”**

**TESIS**

*Que para obtener el grado de:*

**Maestro en Ciencias de la Computación**

*Presenta*

**Ing. Erandi Castillo Montiel**

*Director*

**Dr. Juan Carlos Chimal Eguía**

**México, D.F., julio de 2009**





SIP-14

**INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL**  
**SECRETARIA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**  
**ACTA DE REVISIÓN DE TESIS**

En la Ciudad de México, D.F. siendo las 17:00 horas del día 15 del mes de Junio de 2009 se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de Tesis designada por el Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación del:

**Centro de Investigación en Computación**

para examinar la tesis de grado titulada:

**"ESTUDIO DE NEOPLASIAS MALIGNAS UTILIZANDO DINÁMICA NO LINEAL"**

**CASTILLO**  
Apellido paterno

**MONTIEL**  
materno

**ERANDI**  
nombre(s)

Con registro: 

A	0	7	0	2	3	4
---	---	---	---	---	---	---

aspirante al grado de: **MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA COMPUTACIÓN**

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **SU APROBACIÓN DE LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

**LA COMISIÓN REVISORA**

**Presidente**

Dr. Edgardo Manuel Felipe Riverón

**Secretario**

Dra. Elsa Rubio Espino

**Primer vocal**  
(Director de tesis)

Dr. Juan Carlos Chimal Eguía

**Segundo vocal**

Dr. Salvador Godoy Calderón

**Tercer vocal**

M. en C. Germán Téllez Castro

**EL PRESIDENTE DEL COLEGIO**



**INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL**  
**CENTRO DE INVESTIGACION**  
**EN COMPUTACION**  
**DIRECCION**

Dr. Jaime Álvarez Gallegos




**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**  
**SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**

**CARTA CESIÓN DE DERECHOS**

En la Ciudad de México el día 29 del mes junio del año 2009, el (la) que suscribe Erandi Castillo Montiel alumno (a) del Programa de Maestría en Ciencias de la Computación con número de registro A070234, adscrito a Centro de Investigación en Computación, manifiesta que es autor (a) intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección de Dr. Juan Carlos Chimal Egoía y cede los derechos del trabajo intitulado Estudio de neoplasias malignas utilizando dinámica no lineal al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y/o director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección erandicm@gmail.com. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

  
Erandi Castillo Montiel

Nombre y firma

# Resumen

El estudio de las neoplasias malignas ha llevado a descubrir algunas de las características comunes que tienen este grupo de enfermedades, a identificar las consecuencias que puede presentar un paciente e incluso se ha determinado que el comportamiento anormal de las células cancerosas es debido a un desorden en el material genético.

Sin embargo, a pesar de estos logros, existe una gran brecha por recorrer para entender, describir, modelar e incluso simular este tipo de enfermedades. La modelación matemática y el uso de las computadoras han demostrado su eficacia en el campo de la biología del cáncer, al crear modelos matemáticos que simulan de manera parcial el comportamiento y desarrollo de las neoplasias malignas.

En la presente tesis, se muestran dos análisis enfocados a incrementar el conocimiento que se tiene sobre las neoplasias malignas. Ambos análisis se enfocan en el estudio del proceso de angiogénesis que es vital para el desarrollo de las neoplasias malignas.

El primer análisis, estudia las redes vasculares producidas por este proceso en pacientes con cáncer de hígado y brazo, modelándola como una red de nodos y aristas. Esta modelación nos servirá para conocer la geometría y la estructura de este tipo de redes. Los resultados muestran que estas redes poseen características de una red compleja y propiedades fractales. Lo que las hace factibles para obtener una simulación.

El segundo análisis está enfocado a determinar la importancia de los inhibidores y promotores de la angiogénesis en el surgimiento de nuevas neoplasias malignas. Se utiliza para ello, un modelo de ecuaciones diferenciales que simulan el comportamiento del crecimiento celular. Los resultados indican que los inhibidores y promotores son una fuerza que maneja el patrón de comportamiento de las células cancerosas.

# Abstract

The study of diseases such as cancer has lead to discover some features common in this group of diseases, identify the consequences that affect to the patients if not addressed timely and even has been determined that the cells have a abnormal behavior because a genetic disorder in their material. However, despite these achievements, we don't yet completely understand this type of diseases.

The mathematical modeling and computer use have demonstrated its effectiveness in the field of cancer biology by creating mathematical models that simulate the behavior of partial and development of cancer.

In this thesis is show two analyses focused on the study of the process of angiogenesis that is very important for the development of cancer.

The first analysis examined the vascular network produced by this process in patients with cancer; this vascular network has been modeled as a network of nodes and edges, using concepts of fractals and complex networks. This modeling will help us to understand the geometry and structure of such networks. The results show that these networks have features of a complex network and are self-similar. This makes it feasible for modeling.

The second analysis is focused on determining the importance of inhibitors and promoters of angiogenesis in the emergence of new cancers. We used a model of differential equations to simulate the behavior of cell growth. The results indicate that the inhibitors and promoters are a force that controls the behavior of the cancer cells.

# Dedicatoria

*A mis padres:*

*Luciano Castillo Rodríguez y Margarita Montiel Galicia*

# Agradecimientos

Agradezco a mis padres Luciano y Margarita por todo su ejemplo como grandes personas, su apoyo incondicional hacia mí, su amor y cariño.

Agradezco a mis hermanos Ahui, María Dolores, Tania y Emiliano por estar conmigo y por creer en mí. Los quiero y admiro mucho

Agradezco a mis tías Ema e Hilda que siempre han estado junto a mí, cuidándome y apoyándome siempre.

Agradezco a mi asesor el Dr. Juan Carlos Chimal Eguía por su apoyo incondicional, su confianza depositada en mí y sobre todo su paciencia para llevar acabo esta tesis.

A los miembros de mi comité de tesis, el Dr. Edgardo, la Dra. Elsa, el Dr. Salvador y el M.C. Germán por todas sus valiosas sugerencias y observaciones que enriquecieron esta tesis, muchas gracias.

A todos mis amigos y compañeros del CIC, les doy las gracias por sus valiosos comentarios y pláticas que tuvimos durante la maestría en especial a Benjamín, David, Eduardo, Gilberto, Hiram, Joel Omar, Julio, José Adriel, Karinne, Liliana, Mayra, Miguel Ángel, Miguel, Reyna, Samuel, Tlatoani, Vladimir y Víctor.

Finalmente agradezco al Centro de Investigaciones en Computación, al Instituto Politécnico Nacional y en especial a CONACYT por todo el apoyo recibido durante mis estudios de maestría.

# Índice general

Resumen	i
Abstract	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimientos	iv
Índice general	v
Índice de figuras	viii
Índice de tablas	xii
Acrónimos	xiii
Glosario	xiv
Capítulo 1 Introducción	1
1.1 Planteamiento del problema	2
1.2 Solución propuesta	2
1.3 Objetivos	4
1.3.1 Objetivo general	4
1.3.2 Objetivos específicos	4
1.4 Contribución	4
1.5 Trabajos surgidos de la tesis	5
1.6 Organización	5
Capítulo 2 Marco teórico	7
2.1 Neoplasias malignas	7
2.1.1 Proceso de angiogénesis	10
2.2 Redes complejas	11
2.2.1 Estudio de la estructura de una red	12
2.2.2 Características de las redes complejas	15
2.2.3 Estudios realizados con redes complejas	15
2.3 Estudio de la geometría de una red	16
2.3.1 La auto-similitud	16
2.3.2 Escalamiento	17
2.3.3 La dimensión fractal <b><i>d</i></b>	18



2.3.3.1	Conteo por cajas	19
2.3.4	Fractales y las neoplasias malignas	19
2.4	Sistemas dinámicos	20
2.5	Puntos fijos y estabilidad	21
2.6	Linealización de un sistema no lineal	22
2.7	Estabilidad lineal	23
2.7.1	Clasificación de los puntos fijos	25
Capítulo 3 Desarrollo		27
3.1	Desarrollo del análisis de las redes vasculares generadas por el proceso de angiogénesis en pacientes con cáncer	28
3.1.1	Modelación de una red vascular a partir del esqueleto obtenido del análisis de la imagen de tomografía	28
3.1.2	Modelación de la red	31
3.1.3	Análisis propuesto para estudiar la de estructura y la geometría de las redes	32
3.1.4	Análisis de la estructura de la red modelada	32
3.1.5	Análisis de la geometría de la red modelada	34
3.1.6	Comprobación de la vulnerabilidad de la red obtenida de las imágenes de tomografía.	35
3.1.7	Simulación de la generación las redes vasculares con el nuevo algoritmo propuesto	35
3.1.8	Simulación de la generación las redes vasculares con el algoritmo Invasión-percolación	37
3.1.8.1	Algoritmo	37
3.2	Desarrollo del análisis de estabilidad lineal	38
3.2.1	Obtención de los puntos fijos	39
3.2.1.1	Linealización del sistema	42
Capítulo 4 Análisis de los resultados		47
4.1	Descripción de las imágenes de tomografía utilizadas como conjunto experimental en el primer análisis	48
4.1.1	Recorte de las imágenes de tomografía	49
4.2	Resultados del análisis de las redes vasculares	49
4.2.1	Análisis de la imagen de tomografía del paciente A	50
4.2.2	Análisis de la imagen de tomografía del paciente B	52
4.2.3	Análisis de la imagen de tomografía del paciente C	53
4.2.4	Análisis de la imagen de tomografía del paciente D	55
4.3	Resultados del análisis de vulnerabilidad	57

4.3.1	Ataque aleatorio	57
4.3.2	Ataque dirigido	59
4.4	Análisis de los resultados de las redes obtenidas con el algoritmo propuesto	61
4.5	Análisis de los resultados de las redes obtenidas con el algoritmo de invasión-percolación	64
4.5.1	Comparación de los resultados del análisis de las imágenes de tomografía contra dos algoritmos de simulación	66
4.6	Resultados del análisis de estabilidad lineal	69
Capítulo 5 Conclusiones y trabajo futuro		71
5.1	Conclusiones	71
5.2	Trabajo futuro	74
5.2.1	Nueva modelación de la red vascular	74
5.2.2	Análisis de estabilidad lineal con retardos	75
5.2.3	Modificación del sistema no lineal	75
Referencias		76
Apéndice A		78
Apéndice B		84
Apéndice C		87

# Índice de figuras

Figura 1. División de una célula normal y una célula cancerígena. Las alteraciones en el material genético (ADN) pueden producir mutaciones en una célula normal, afectando su crecimiento y división, lo que favorece la formación de nuevos tejidos también llamados tumores [4].	8
Figura 2. Angiogenesis patológica y normal. Se presenta cuando los estimuladores e inhibidores de la angiogénesis sobre pasan los umbrales normales.	10
Figura 3. Ejemplos de tipos de redes: (a) grafo no dirigido con un solo tipo de nodos y arista; (b) red con un número de nodos y aristas discretos; (c) red con variedad de nodos y aristas con pesos; (d) red dirigida con aristas de una dirección.	11
Figura 4. Ejemplo del cálculo de la distancia más corta.	12
Figura 5. Cálculo del coeficiente de agrupamiento. Las líneas que salen del nodo 1 representan las conexiones entre sus vecinos, las líneas más gruesas indican la conexión entre los vecinos del nodo 1, por último las líneas punteadas muestran la ausencia de conexión.	13
Figura 6. Forma común de la relación de escala. Las relaciones de escala tipo ley de potencia son características de los fractales.	17
Figura 7. Campo vectorial sobre una línea real.	21
Figura 8. Clasificación de los puntos fijos.	25
Figura 9. Imagen de escala de grises, tamaño de la imagen: 128*128 píxeles.	29
Figura 10. Imagen con ajuste de contraste para mejorarla, tamaño de 128*128 píxeles.	29
Figura 11. Umbralado manual. (a)Imagen obtenida después de hacer un umbralado a un nivel de intensidad de gris igual a 165. (b)Histograma de la imagen.	30
Figura 12. Umbralado automático obtenido con el método de Otsu.	30
Figura 13. Imagen segmentada utilizando un umbral automático.	30
Figura 14. Esqueleto de los vasos sanguíneos, tamaño de la imagen de tomografía 126*126.	31
Figura 15. Modelación de la red vascular tumoral. Ejemplo de la modelación de la red vascular tumoral a una red a partir del análisis de las imágenes de tomografía.	31

Figura 16. Distribución de grados. (a) histograma de la distribución de los grados de los nodos. (b) gráfica de la distribución en escala log-log y (c) grafica la distribución en escala semi-log. Donde  $k$  el número de aristas que posee un nodo y  $pk$  es la fracción de nodos que posee esos grados en la red. 33

Figura 17. Coeficiente de agrupamiento. Las líneas punteadas indican la ausencia de conexión entre los nodos vecinos. 33

Figura 18. Gráfica de la dimensión fractal para la imagen A de tamaño 128\*128, en escala log-log, eje X representa la resolución usada para hacer las medidas  $r$ , y el eje Y indica las mediciones hechas a esa resolución  $Q(r)$ , en este caso la dimensión obtenida fue de 1.357. 34

Figura 19. Imágenes utilizadas: (a)Arist zee Biplan system. Tomógrafo computarizado marca Siemens que es utilizado en el INNSZ, (b) ejemplo de una imagen utilizada en el estudio. 49

Figura 20. Obtención de la estructura y geometría de la red, para un recorte de 256\*256 pixeles de la tomografía A. La figura 20(a) muestra el esqueleto obtenido a partir del recorte de la tomografía A, en la figura 20(b) se observa la distribución de los nodos en la red, donde  $Pk$  es el número de nodos que tienen  $k$  conexiones, y en la figura 20(c) se presenta la gráfica del ajuste de una recta para calcular la dimensión fractal, donde  $N(r)$  el número de cuadros que cubre la red dentro una cuadrícula cuyos cuadros son de tamaño  $r$ , ambos ejes están en escala logarítmica. 51

Figura 21. Obtención de la estructura y geometría de la red, para un recorte de 128\*128 pixeles de la tomografía B. La figura 21(a) muestra el esqueleto obtenido a partir del recorte de la tomografía B, en la figura 21(b) se observa la distribución de los nodos en la red, donde  $Pk$  es el número de nodos que tienen  $k$  conexiones, y en la figura 21(c) se presenta la gráfica del ajuste de una recta para calcular la dimensión fractal, donde  $N(r)$  el número de cuadros necesarios para cubrir la red dentro una cuadrícula cuyos cuadros son de tamaño  $r$ , ambos ejes están en escala logarítmica. 53

Figura 22. Obtención de la estructura y geometría de la red, para un recorte de 64\*64 pixeles de la tomografía del paciente C. La figura 22(a) muestra el esqueleto obtenido a partir del recorte de la tomografía del paciente C, en la figura 22(b) se observa la distribución de los nodos en la red, donde  $Pk$  es el número de nodos que tienen  $k$  conexiones, y en la figura 22(c) se presenta la grafica del ajuste de una recta para calcular la dimensión

fractal, donde  $N(r)$  el número de cuadros necesarios para cubrir la red dentro una cuadrícula cuyos cuadros son de tamaño  $r$ , ambos ejes están en escala logarítmica. 55

Figura 23. Obtención de la estructura y geometría de la red, para un recorte de 32\*32 pixeles de la tomografía del paciente D. La figura 23(a) muestra el esqueleto obtenido a partir de este recorte, en la figura 23(b) se observa la distribución de los nodos en la red, donde  $P_k$  es el número de nodos que tienen  $k$  conexiones, y por ultimo en la figura 23(c) se presenta la gráfica del ajuste de una recta para calcular la dimensión fractal, donde  $N(r)$  el número de cuadros necesarios para cubrir la red dentro una cuadrícula cuyos cuadros son de tamaño  $r$ , ambos ejes están en escala logarítmica. 56

Figura 24. Ejemplo de una taque aleatorio. En la figura 24(a) se muestra el esqueleto del recorte hecho a la tomografía del paciente B de tamaño 128\*128 pixeles, la figura 24(b) muestra la distribución de los nodos en la red modelada a partir del recorte, donde  $P_k$  es el número de nodos que tienen  $k$  conexiones, en la figura 24(c) se observa el esqueleto que queda después de haber eliminado de forma aleatoria el 1% del total de los nodos en la red y en la figura 24(d) se muestra la distribución después de realizado la eliminación de los nodos. 59

Figura 25. Ejemplo de una taque dirigido. En la figura 25(a) se muestra el esqueleto del recorte hecho a la tomografía del paciente A de tamaño 128\*128 pixeles, la figura 25(b) muestra la distribución de los nodos en la red modelada a partir del recorte, donde  $P_k$  es el número de nodos que tienen  $k$  conexiones, en la figura 25(c) se observa el esqueleto que queda después de haber eliminado de forma dirigida los nodos con grado igual a 5 en la red y en la figura 25(d) se muestra la distribución después de realizado la eliminación de los nodos. 61

Figura 26. Red obtenida con el algoritmo propuesto, tamaño de la matriz de 64\*64 celdas: (a) Imagen de la red obtenida, (b) distribución de los nodos donde  $k$  es el número de conexiones que pueden tener los nodos en la red,  $p_k$  son el número de nodos que poseen esas conexiones y (c) gráfica de la dimensión fractal donde  $r$  es el tamaño de la caja y  $Qr$  el número de mediciones hechas por cada caja, en escala log-log. 63

Figura 27. Red obtenida con el nuevo algoritmo, tamaño de la matriz 128\*128. (a) Es la imagen de la red obtenida, (b) es la distribución de los nodos donde  $k$  es el número de conexiones que pueden tener los nodos en la red,  $p_k$  son el número de nodos que poseen esas

conexiones y (c) es gráfica de la dimensión fractal donde  $r$  es el tamaño de la caja y  $Qr$  el número de mediciones hechas por cada caja, en escala log-log. 64

Figura 28. Red obtenida con el algoritmo de Invasión percolación de un tamaño de matriz de 64\*64 celdas. (a)Imagen de la red obtenida, (c) distribución de los nodos y (c) cálculo de la dimensión fractal. 66

Figura 29 Resultados de la comparación del camino más corto. 67

Figura 30. Resultados de la comparación del exponente de distribución. 67

Figura 31. Resultados de la comparación del coeficiente de agrupamiento. 68

Figura 32. Comparación de los resultados de la dimensión fractal. 68

Figura 33. Modelación de la red vascular tumoral. Ejemplo de la modelación de la red vascular tumoral a una red a partir del análisis de las imágenes de tomografía 75

# Índice de tablas

Tabla 1. Clasificación de las neoplasias malignas según su origen.	8
Tabla 2. Marcadores de las neoplasias malignas.	9
Tabla 3. Características de los pacientes estudiados.	48
Tabla 4. Resultados del análisis de estructura y geometría de la tomografía del paciente A.	50
Tabla 5. Resultados del análisis de estructura y geometría de la tomografía del paciente B.	52
Tabla 6. Resultados del análisis de estructura y geometría de la tomografía del paciente C.	54
Tabla 7. Resultados del análisis de estructura y geometría de la tomografía del paciente D.	56
Tabla 8. Resultados del análisis de vulnerabilidad hecho a la tomografía del paciente B, utilizando eliminación aleatoria.	58
Tabla 9. Resultados del estudio de vulnerabilidad para la tomografía del paciente A.	60
Tabla 10. Redes generadas por el nuevo algoritmo	62
Tabla 11 .Redes generadas por el algoritmo de invasión-percolación	65

# Acrónimos

Acrónimo	Significado
<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
$\alpha$	Exponente para una distribución tipo ley de potencia
$a_p$	Tasa de crecimiento de los promotores de la angiogénesis
$b_p$	Tasa de decaimiento de los promotores de la angiogénesis
$\beta$	Exponente para una distribución tipo exponencial
<b>C</b>	Células cancerosas
$C$	Coficiente de agrupamiento
$\delta$	Tasa de mortalidad de las células cancerosas
$\Delta$	Determinante de la matriz Jacobiana
$d$	Dimensión fractal
$\epsilon$	Densidad de células cancerosas
$\varepsilon$	Conjunto de aristas en la red
$E$	Número de aristas que actualmente existen entre los $k_i$ nodos
<b>Error de <math>\alpha</math></b>	Error en el ajuste a la distribución tipo ley de potencia
<b>Error de <math>\beta</math></b>	Error en el ajuste a la distribución tipo exponencial
<b>I</b>	Inhibidores de la angiogénesis
<b>INNSZ</b>	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
$k$	Grado o número de aristas de un nodo
$\lambda$	Valor propio
$\ell$	Longitud del camino más corto de la red
$N$	Total de nodos en una red
<b>P</b>	Promotores de la angiogénesis
$P(k)$	Fracción de nodos que poseen $k$ aristas
$\mathcal{R}$	Red
$r$	Tasa de crecimiento de las células cancerosas
<b>SIDA</b>	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
$\tau$	Traza de la matriz Jacobiana
$V$	Conjunto de nodos en la red
$\vec{V}$	Vector propio
$\xi$	Tasa de producción de los inhibidores por el tejido normal
<b>Z</b>	Promedio de grado



# Glosario

*Angiografía:* La angiografía es un procedimiento radiográfico para examinar los vasos sanguíneos. Antes de tomar las imágenes radiográficas, se inyecta un medio de contraste en una arteria. El medio de contraste define los vasos sanguíneos en las imágenes radiográficas. La angiografía muestra las arterias que suministran sangre a un cáncer del hígado.

*Angiogénesis:* Proceso fisiológico que consiste en la formación de vasos sanguíneos nuevos a partir de los vasos preexistentes.

*Apoptosis:* Forma de muerte celular programada, que está regulada genéticamente.

*Arteria:* En anatomía una arteria es cada uno de los vasos sanguíneos que llevan la sangre desde el corazón a las demás partes del cuerpo.

*Ataque:* Eliminación de nodos de la red, pueden ser aleatorios o dirigidos.

*Auto-similar:* Objeto donde sus partes tienen la misma forma o estructura que el todo, aunque pueden presentarse a diferente escala y pueden estar ligeramente deformadas.

*Auto-similitud estadística.* Es un tipo de auto-similitud que se exige que el fractal tenga medidas numéricas o estadísticas que se preserven con el cambio de escala.

*Centro de una red R:* está formado por todos aquellos vértices cuya excentricidad coincide con el radio de R.

*Coefficiente de Agrupamiento ó Transitividad C:* Probabilidad de que dos nodos conectados directamente a un tercer nodo, estén conectados entre sí.

*Diámetro de una red R:* Es el máximo de las excentricidades de todos sus vértices (la máxima distancia posible entre un par de vértices de R).

*Diferenciación celular:* Es el proceso por el que las células adquieren una forma y una función determinada durante el desarrollo embrionario o la vida de un organismo pluricelular, especializándose en un tipo celular.

*Dimensión fractal.* Nos da una medida cuantitativa de la auto-similitud y el escalamiento. Nos dice cuantas nuevas piezas de un objeto son relevantes como si fueran vistas con un gran aumento.

*Distribución de Grado  $P(k)$ :* Probabilidad de que un nodo escogido al azar tenga  $k$  conexiones.

*Escalamiento.* Propiedad de un objeto que indica que las formas pequeñas del objeto son copias pequeñas de las grandes formas. El valor de esta propiedad depende de la resolución, con la que es medida.

*Esqueleto de una imagen:* Intenta representar la forma de un objeto con un número relativamente pequeño de píxeles, la posición, orientación y longitud de las líneas del esqueleto corresponden a la imagen original.

*Excentricidad de un nodo  $v$ :* La distancia máxima desde un nodo  $v$  a cualquier otro nodo de la red  $R$  siguiendo caminos de longitud mínima.

*Factores de crecimiento:* Son un conjunto de sustancias, la mayoría de naturaleza proteínica cuyas funciones son la estimulación para la proliferación celular, la migración celular, la diferenciación celular e incluso la apoptosis.

*Fractal.* Es un objeto semi-geométrico cuya estructura básica, fragmentada o irregular, se repite a diferentes escalas.

*Grado:* Es el número de aristas o conexiones incidentes en un nodo y se denota  $p(k)$ .

*Linealización:* El proceso de obtención de un modelo lineal a partir de uno no lineal.

*Longitud Mínima  $\ell_{ij}$  entre dos nodos  $v_i$  y  $v_j$ :* Número mínimo de saltos necesarios para llegar de un nodo  $v_i$  a otro nodo  $v_j$  de la red.

*Longitud Promedio de la red  $R$ :* Promedio de las longitudes mínimas entre todas las posibles parejas de nodos  $(v_i, v_j)$  de la red  $R$ .

*Neoplasia.* Tumor producido por la multiplicación incontrolada de células. Según el grado de diferenciación de sus células y la capacidad invasiva y metastásica se dividen en benignas y malignas.

*Neoplasia maligna:* también llamada tumor maligno o cáncer es un grupo de enfermedades caracterizado por el desbalance en la replicación y muerte celular, lo que provoca la formación de nuevos tejidos. Estas células también llamadas células cancerosas tiene la capacidad de invadir el tejido a su alrededor y diseminarse a otros órganos dentro del cuerpo.

*Metástasis:* Es la propagación de las células cancerosas a un órgano distinto de aquel en el que se originaron.

*Percolación:* Percolación se refiere al movimiento y filtración de fluidos a través de materiales porosos no saturados. Por ejemplo el movimiento de un solvente a través de papel filtro (cromatografía) y el movimiento de petróleo a través de una roca fracturada.

*Plano fase.* Son las soluciones del sistema de dos dimensiones y se pueden representar como curvas en el plano, que llamaremos también órbitas.

*Punto de equilibrio:* Un punto  $x = x^*$  en el espacio de estados se llama punto de equilibrio para el sistema  $\dot{x} = f(x)$ , cuando el estado (trayectoria o solución) del sistema comienza en  $x^*$ , permanece en  $x^*$  para todo tiempo futuro, también se le llama punto fijo o punto estacionario. Para sistemas los autónomos los puntos de equilibrio son las raíces reales de la ecuación  $f(x) = 0$ .

*Punto de equilibrio inestable.* Si todas las posibles perturbaciones crecen con el tiempo. La estabilidad está representada geométricamente por puntos fijos inestables

*Punto de equilibrio estable.* Si todas las posibles perturbaciones disminuyen con el tiempo. La estabilidad está representada geométricamente por puntos fijos estables.

*Tamaño:* Es el número de aristas en el grafo.

*Radio de R:* es el mínimo de las excentricidades de todos sus vértices.

*Robustez:* Es el grado de capacidad que presenta un sistema o un componente para funcionar correctamente frente a entradas de información erróneas, o carga de trabajo elevada.

*Segmentación:* Etapa del análisis de una imagen digital, consistente en subdividir la imagen digital en sus partes constituyentes u objetos.

*Sistema autónomo o invariante en el tiempo:* Es aquél en el que el campo vectorial  $f$  no depende explícitamente del tiempo  $t$ ,  $\dot{x} = f(x)$ .

*Sistemas de dimensión dos o sistemas de dos variables de estado:* Se representan por dos ecuaciones diferenciales escalares.

*Vaso sanguíneo:* Es una estructura hueca y tubular con una acción o efecto que hace conducir la sangre impulsada por la acción del corazón. Se clasifica en tres grupos: Arterias, capilares y venas.

*Vena:* Es un vaso sanguíneo que conduce la sangre desde los capilares al corazón y lleva, generalmente, dióxido de carbono y desechos de los organismos, aunque hay venas que llevan sangre oxigenada.

# Capítulo 1

## Introducción

---

Las neoplasias malignas también llamadas tumores malignos o cáncer es un grupo de enfermedades caracterizado por el desbalance en la replicación y muerte celular, lo que provoca la formación de nuevos tejidos. Estas células también llamadas células cancerosas tiene la capacidad de invadir el tejido a su alrededor y diseminarse a otros órganos dentro del cuerpo, impidiendo el correcto funcionamiento de los órganos donde se encuentran.

Este grupo de enfermedades pueden causar la muerte de las personas si no son tratadas adecuadamente y a pesar de que cada día se conoce más sobre la forma de prevenir y tratar a las neoplasias malignas, cada año aumenta el número de personas que las padecen.

En los países altos ingresos, son la segunda causa de muerte, mientras que en los países de bajos ingresos se encuentra entre las primeras tres causas de muerte. En el año 2004, 7.4 millones de personas murieron por su causa. Lo que significa el 13% del total de las muertes en todo el mundo. Estudios realizados por la *World Health Organization*, calcula que este porcentaje se verá incrementado de un 2% aun 4% para el 2030[1].

En México, las neoplasias malignas fueron la tercera causa de muerte, tan solo en el año 2005, 63, 128 personas fallecieron por este grupo de enfermedades, lo que representa el 12.7% del total de las defunciones registradas [2].

El estudio del desarrollo de las neoplasias malignas ha llevado a identificar al menos 100 tipos de éstas, sin embargo a pesar de su diversidad existen características similares y distintivas en su crecimiento.

Una de estas características es el proceso de angiogénesis, proceso que es fundamental para la supervivencia la neoplasia maligna en su sitio primario, al proveerle de nutrientes y oxígeno para mantener vivas a las células cancerosas.

Este proceso también es fundamental para la formación de nuevas neoplasias malignas en otras partes del cuerpo, al ofrecer un canal de escape a las células cancerosas a través del torrente sanguíneo, lo que les permite viajar fuera de su sitio primario e invadir otras partes del cuerpo. Investigaciones recientes consideran que si se llegasen a entender los mecanismos de formación del proceso de angiogénesis se podrían elaborar nuevas estrategias terapéuticas que inhiban el desarrollo de las neoplasias malignas [4].

## **1.1 Planteamiento del problema**

Entendiendo la importancia que tiene el proceso de angiogénesis en el crecimiento de las neoplasias malignas y a pesar de los grandes logros hasta ahora obtenidos sobre el conocimiento de los factores que provocan su aparición, aún se desconoce la estructura y geometría de la red vascular producida por el proceso de angiogénesis o el porque de la importancia de los inhibidores y promotores de la angiogénesis en el crecimiento de las neoplasias malignas. Lo que hace necesaria la utilización de otros enfoques que incrementen este conocimiento, para así poder diseñar nuevas terapias.

La aparición de la geometría fractal, de las redes complejas y el estudio los sistemas no lineales ha permitido analizar y caracterizar fenómenos naturales que hasta ahora no se podían analizar con las técnicas de análisis clásicas. Por esta razón, se propone utilizar los conceptos de geometría fractal y redes complejas para analizar las redes vasculares producidas por el proceso de angiogénesis y utilizar el análisis de un sistema no lineal para analizar el papel que juegan los factores de inhibición y promoción del angiogénesis en el crecimiento celular.

## **1.2 Solución propuesta**

La tesis que se presenta, muestra los resultados obtenidos de dos análisis enfocados al proceso de la angiogénesis y al crecimiento celular.

El primer análisis se encuentra enfocado a estudiar la red vascular producida por el proceso de angiogénesis utilizando conceptos de redes complejas y geometría fractal. Modelando la red vascular a partir de imágenes de tomografía (en pacientes que desarrollaron neoplasia malignas) como una red de nodos y aristas. El análisis mide algunas características de estructura y de geometría de estas redes vasculares.

Para la caracterización de la estructura de la red se utilizaron conceptos relacionados con redes complejas como son: el promedio de la distancia más corta, el coeficiente de agrupamiento y la distribución de los nodos en la red. En cuanto a la caracterización de la geometría de la red se utilizó la

dimensión fractal, pues suponemos que la red es un objeto fractal y que si la dividimos en pequeñas partes, estas son parecidas a las partes más grandes de la red aunque no sean copias exactas de las grandes partes. Estudios anteriores mostraron que la red vascular tumoral en ratones posee características de un objeto fractal, dicho análisis solo estudia la geometría de la red vascular [17].

Una vez modelada la red vascular como una red nodos y aristas se busca conocer su vulnerabilidad a la pérdida de nodos, lo que nos podría ayudar a diseñar nuevas terapias diseñadas para destruir la nueva vasculatura y así detener el desarrollo o crecimiento de la neoplasia maligna, evitando el suministro de oxígeno y nutrientes.

Con base en las mediciones obtenidas de la estructura y la geometría de las redes vasculares, se realizó una aproximación para la generación de redes que puedan emular las características de éstas, utilizando un nuevo algoritmo. Para evaluar este algoritmo, se realizó una comparación las medidas obtenidas de redes reales contra el algoritmo propuesto y el algoritmo de invasión-percolación, algoritmo que es utilizado para simular el comportamiento que presentan las redes vasculares [17].

El segundo análisis que se presenta es un análisis de estabilidad lineal a un modelo matemático propuesto por Wodarz e Iwasa [20]. Lo que nos permitirá examinar la dinámica del proceso del crecimiento celular, tomando en cuenta solo tres variables, las células cancerosas  $C$ , los promotores  $P$  y los inhibidores  $I$ .

La idea general se basa en la existencia varios tumores como lesiones dentro de un tejido. Estas lesiones pueden surgir independientemente o pudieron ser monoclonales [20]. En este análisis se usa un modelo matemático para analizar el surgimiento de las lesiones múltiples relacionadas dentro del tejido. Nos referiremos a estas como cánceres multifocales. Se pueden demostrar que los cánceres multifocales pueden surgir a través de analizar la dinámica entre la promoción tumoral y los factores de inhibición. Esto requiere que los promotores tumorales actúen localmente, mientras que los inhibidores tumorales pueden tener mayor rango de acción. Un ejemplo de tales factores de promoción e inhibición podrían ser aquellos que surgen en la angiogénesis.

El modelo surge de los cánceres multifocales que representan una etapa intermedia en las progresión del cáncer conforme el tumor evoluciona fuera de la inhibición hacia la promoción. Por lo tanto, se puede establecer la dinámica entre tres variables de interés que nos indiquen el crecimiento de una población de células cancerosas, asumiendo que la cantidad de suministro sanguíneo al tumor influencia la tasa de división celular por medio de la dinámica entre promotores e inhibidores.

Si el nivel de promotores es alto comparado con el de los inhibidores la población de célula cancerosas crecen, si el nivel es cero ó a favor de los inhibidores las células cancerosas no pueden crecer y permanecen dormidas. Lo anterior es posible de analizar si hacemos un estudio de estabilidad lineal a partir de las ecuaciones dinámicas para las tres variables de interés (células cancerosas  $C$ , promotores  $P$  e inhibidores  $I$ ). Por medio de este análisis, descubriremos el comportamiento de la población de células cancerosas en un régimen estacionario, consideraremos la estabilidad de los puntos fijos encontrados así como la robustez de ellos para obtener finalmente conclusiones biológicas de éstos.

## 1.3 Objetivos

### 1.3.1 Objetivo general

Analizar algunas de las características más importantes de las neoplasias malignas desde otro punto de vista diferente a la biología.

El análisis de estas características se llevará a cabo realizando dos análisis que utilizan la modelación matemática y la simulación de sistemas como herramientas.

### 1.3.2 Objetivos específicos

1. Estudiar la red vascular producida por el proceso de angiogénesis en pacientes con cáncer, analizando su estructura y geometría
  - a. Verificar la robustez de la red vascular realizando un estudio de vulnerabilidad.
  - b. Realizar una aproximación a las características obtenidas de las redes vasculares, a través de un nuevo algoritmo.
  - c. Realizar una comparación de las redes vasculares contra las redes generadas por el algoritmo propuesto y las redes generadas por el algoritmo de invasión-percolación [22].
2. Estudiar la influencia que tienen los inhibidores y promotores de la angiogénesis sobre el crecimiento de las células cancerosas. Realizando un análisis de estabilidad lineal a un sistema de ecuaciones propuesto por Wodarz e Iwasa [20]
  - a. Obtener los puntos fijos del sistema de ecuaciones y determinar su naturaleza.

## 1.4 Contribución

De los resultados obtenidos del primer análisis realizado en la tesis se tienen las siguientes contribuciones:

Se muestra un análisis más completo que el realizado por James Baish y Rakesh Jain [17], para estudiar las redes vasculares producidas por el proceso de angiogénesis al incluir conceptos de redes complejas y fractales.

Los resultados de estos análisis nos permitieron concluir que este tipo de redes son factibles para su modelación, por lo que se propuso un algoritmo que simula las redes vasculares. Los resultados

muestran que las redes generadas con este algoritmo tienen propiedades de una red compleja y de un objeto fractal, logrando simular algunas de las características de las redes vasculares.

Como parte del análisis a las redes vasculares se presentó un estudio sobre la vulnerabilidad de la red modelada, para determinar la robustez de la red. Este estudio es muy importante porque puede ser utilizado para generar nuevas terapias enfocadas a la eliminación de nodos muy conectados con el fin de detener el crecimiento de la neoplasia maligna.

Finalmente, los resultados arrojados del segundo análisis hecho a un sistema de ecuaciones no lineal nos permiten verificar la importancia del balance entre inhibidores y promotores de la angiogénesis para el crecimiento de nuevas neoplasias malignas.

## 1.5 Trabajos surgidos de la tesis

- ❖ Poster:
  - Analysis of tumor vascular networks using nonlinear dynamic, Erandi Castillo Montiel and Juan Carlos Chimal Eguía, SMB 2008, Toronto Canada.
- ❖ Conferencia:
  - Redes complejas, Erandi Castillo Montiel, 15° Semana Nacional de la Ciencia y Tecnología, CETIS No.7, D.F. México 2008.
- ❖ Artículo:
  - Comparación de algunas de las propiedades de las redes vasculares producidas por angiogénesis en pacientes con cáncer de hígado, Erandi Castillo Montiel y Juan Carlos Chimal Eguía, Roc&c'2008, Acapulco México.

## 1.6 Organización

La estructura de la tesis queda definida de la siguiente manera:

En el Capítulo I, se encuentran el objetivo general de la tesis, los objetivos específicos, la contribución y los trabajos surgidos de esta tesis.

En el Capítulo II, se define los fundamentos teóricos utilizados a lo largo de la tesis, como son el concepto de neoplasias malignas, sus características principales y el proceso de angiogénesis indicado la importancia de su estudio. Se estudian conceptos sobre redes complejas, auto-similitud y dinámica no lineal que nos ayudarán a entender los análisis que se proponen. En este mismo capítulo se introduce el estado del arte en cuanto a modelación matemática utilizando redes complejas y fractales para el estudio de las neoplasias malignas.

En el Capítulo III, se describen de forma detallada el desarrollo de los dos análisis propuestos. Para el primer análisis se describe la metodología para el análisis digital de las imágenes de tomografía, se incluyen la forma en que se modelo red vascular, el análisis de estructura y geometría propuestos, la



metodología para estudiar la vulnerabilidad de la red y por último se muestra el algoritmo propuesto para la simulación y el algoritmo de invasión-percolación [20], algoritmo que nos será útil para la comparación de los resultados. En cuanto al segundo análisis se muestra el desarrollo del análisis de estabilidad lineal, la obtención de los puntos fijos y la linealización del sistema.

En el Capítulo IV se describe las características de las imágenes de tomografía que fueron utilizadas como conjunto experimental para el primer análisis, se muestran los resultados del análisis hecho a las redes vasculares incluyendo algunas tablas de resultados, se muestra también los resultados obtenidos del estudio de vulnerabilidad y los resultados de la comparación entre los dos algoritmos de simulación. Por último se muestran los puntos fijos obtenidos del análisis de estabilidad lineal.

Finalmente en el Capítulo V, se presentan las conclusiones y el trabajo futuro surgidos de esta tesis.

## Capítulo 2

# Marco teórico

---

La idea de estudiar a las neoplasias malignas desde otro punto de vista nos lleva a utilizar conceptos que si bien si han sido utilizados para estudiar las neoplasias malignas, lo han hecho desde otro punto de vista y en algunos casos solo se utilizan de forma parcial.

En este capítulo mostramos conceptos que serán utilizados en el desarrollo de la tesis. Conceptos fundamentales sobre las neoplasias malignas y el proceso de angiogénesis, para entender la importancia de los dos análisis propuestos, conceptos relacionados como redes complejas y fractales que serán necesarios para el desarrollo del primer análisis. Se explica además la metodología de conteo por cajas para determinar la dimensión fractal. También se incluyen conceptos de dinámica no lineal, que nos servirán para realizar el segundo análisis, nos enfocamos en la linealización de un sistema y la obtención de los puntos fijos para determinar su naturaleza y así conocer la estabilidad del sistema.

### 2.1 Neoplasias malignas

Las neoplasias malignas o también llamadas cáncer es un grupo de enfermedades [ver tabla 1] caracterizadas por un crecimiento celular irregular y por la invasión y proliferación de estas células (llamadas células cancerosas) dentro de su sitio de origen (o sitio primario) y otros sitios dentro del cuerpo [6].

Tabla 1. Clasificación de las neoplasias malignas según su origen.

Tipo	Origen
Carcinomas	La neoplasia maligna se encuentra en las células epiteliales
Sarcomas	La neoplasia maligna deriva de células mesodermas (ej. Hueso, músculo)
Adenocarcinomas	La neoplasia maligna se desarrolla en el tejido glandular (ej. cáncer de Mama)

Los organismos pluricelulares como el hombre, se encuentran formados por millones de células. Estas células realizan tres procesos importantes durante su vida, el primero es la proliferación (división y crecimiento celular), el segundo es la eliminación programada de las células (apoptosis). Y por último, el proceso de diferenciación donde las células pueden entrar en una fase inactiva en la etapa de crecimiento (la célula no muere ni se divide). Estos tres procesos se encuentran regulados genéticamente dentro del ADN de cada célula. Así cada tipo de célula sabe qué proceso debe seguir y en qué lugar donde debe permanecer.

Muchos de los agentes que causan el cáncer son agentes que producen alteraciones en la secuencia del ADN de las células normales, y si estas alteraciones no son reparadas antes de la siguiente división, entonces éstas son pasadas a sus células hijas en la siguiente generación.

Estas alteraciones permiten el desbalance entre la división celular y la diferenciación de una célula normal. Dando como resultado también un desbalance en la replicación celular y la muerte celular, favoreciendo el crecimiento de la población de células cancerosas y a su vez el crecimiento de un nuevo tejido o tumor [ver figura 1].

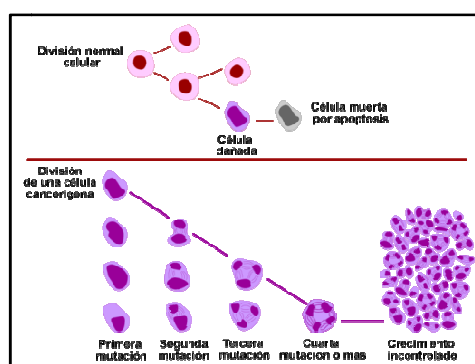


Figura 1. División de una célula normal y una célula cancerígena. Las alteraciones en el material genético (ADN) pueden producir mutaciones en una célula normal, afectando su crecimiento y división, lo que favorece la formación de nuevos tejidos también llamados tumores [4].

En el año 2000 Hanahan y Weinberg [5], definieron seis características o marcadores que las células deberán presentar para que sean consideradas células cancerosas [ver tabla 2].

Tabla 2. Marcadores de las neoplasias malignas.

Marcador	Células normales	Células tumorales
Señales de crecimiento autónomas.	Son necesarias señales externas de crecimiento para poder dividirse.	No depende de estas señales externas.
Evasión del crecimiento, inhibiendo las señales de crecimiento.	Responden a las señales de inhibición para mantener la homeostasis (muchas de las células del cuerpo no son divididas).	No responden a las señales de inhibición del crecimiento. Adquieren mutaciones que interfieren con el camino de la inhibición.
Evasión de la Apoptosis (muerte programada de la célula).	Son removidas por apoptosis, con frecuencia en respuesta de un daño en el ADN.	Evaden las señales de la Apoptosis.
Potencial ilimitado de replicación.	Células normales tienen un mecanismo autónomo de conteo que define el número de duplicaciones por célula antes de la senescencia. Este mecanismo de conteo se encuentra al final de los cromosomas (telómeros) y ocurre durante la replicación del ADN.	Células cancerosas, mantienen la longitud de los telómeros. Una regulación alterada de los telómeros resulta en una limitada replicación potencial.
Angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos).	Dependen de los vasos sanguíneos pues les proveen de oxígeno y nutrientes la arquitectura vascular es más o menos constante en un adulto.	Inducen angiogénesis, el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos, pues los necesitan para que el tumor sobreviva y se expanda.
Invasión y metástasis.	Mantiene su localización dentro del cuerpo y generalmente no emigran.	El movimiento de las células cancerosas a otra parte del cuerpo es la mayor causa de muertes por cáncer.

## 2.1.1 Proceso de angiogénesis

La angiogénesis es un proceso que conduce a la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de la vasculatura pre-existente, a esta nueva vasculatura también se le conoce como red vascular.

Este proceso es normal durante toda la vida de los seres humanos [6], por ejemplo: se lleva a cabo durante el crecimiento y desarrollo embrionario, continuando después del nacimiento del feto, para proveer de manera adecuada el oxígeno y los nutrientes requeridos por los órganos en crecimiento. También ocurre en las mujeres menstruantes dentro de sus ovarios y en la placenta durante el embarazo. Incluso puede darse durante la reparación y cicatrización de algunas heridas.

Sin embargo, es un paso fundamental entre la transición de un tumor en estado benigno a un estado maligno, ya que la proliferación de células cancerosas hace posible que el equilibrio entre los estimuladores e inhibidores que promueven el proceso angiogénesis, cambien para favorecer la obtención del oxígeno y los nutrientes necesarios para sobrevivir [ver figura 2]. El proceso de angiogénesis también se encuentra asociado a enfermedades tales como la obesidad, asma, diabetes, cirrosis, esclerosis múltiple, endometriosis, SIDA, infecciones bacterianas y enfermedades auto-inmunes.

La importancia del estudio sobre el proceso de angiogénesis en el desarrollo de las neoplasias malignas tiene dos motivos principales, el primero de ellos es un estudio realizado en los años 70s, por Judah Folkman quién descubre que al inhibir la angiogénesis, la expansión tumoral solo podría alcanzar un tamaño de 1-2 mm de diámetro [3], el segundo motivo es que la angiogénesis también es un elemento fundamental para la formación de metástasis al proveer un sitio de entrada al torrente sanguíneo. En resumen su estudio es una estrategia clave para atacar el crecimiento tumoral y el desarrollo de metástasis [7].

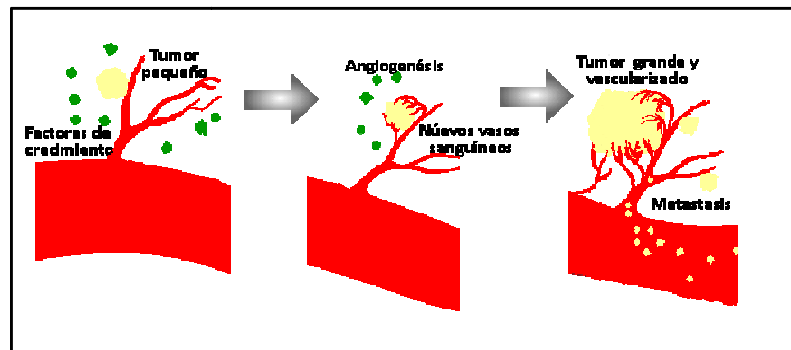


Figura 2. Angiogenesis patológica y normal. Se presenta cuando los estimuladores e inhibidores de la angiogénesis sobre pasan los umbrales normales.

La angiogénesis puede conducir a un tumor rodeado de una red vascular que le permitirá alimentarse. Esta nueva red vasculatura es irregular, tortuosa y poco organizada, en apariencia es ineficiente para flujo sanguíneo. Sin embargo no lo es ya que a pesar de estas desventajas el tumor puede crecer y desarrollar metástasis [7].

La vasculatura aparentemente se encuentra en una constante remodelación que envuelve simultáneamente la formación y regresión de vasos sanguíneos, se cree que el desbalance entre los

promotores e inhibidores de la angiogénesis son la causa principal de la activación e inhibición de este comportamiento atípico [29].

## 2.2 Redes complejas

Algunos sistemas en la naturaleza pueden modelarse como una red compleja, donde sus componentes e interacciones entre ellos pueden ser abstraídos como un conjunto de nodos conectados entre ellos, lo que permite analizar el comportamiento general del sistema [21].

Ejemplos de estos sistemas modelados como una red compleja incluyen el internet, las redes sociales, redes de negocios (relación entre compañías), redes tróficas, las redes vasculares y muchas otras más.

El estudio matemático de las redes, se realiza tradicionalmente a través de la teoría de grafos, Euler al encontrar la solución de los puentes de Königsberg fue el primero en utilizar esta teoría [14].

Utilizando esta teoría podemos definir a una red utilizando la definición de un grafo, entonces los nodos de una red también se les llama nodos o vértices, representados por los símbolos  $v_1, v_2, \dots, v_N$  donde  $N$  es el número total de nodos en la red. Si un nodo  $v_i$  está conectado con otro nodo  $v_j$ , esta conexión se representa con la pareja ordenada  $(v_i, v_j)$ . Formalmente,

Una red  $\mathcal{R}$  consiste de un conjunto de nodos  $V = \{v_1, v_2, \dots, v_N\}$ , y un conjunto de parejas ordenadas (aristas)  $\epsilon = \{(v_i, v_j) \in V \times V\}$ . Cada pareja ordenada  $(v_i, v_j)$  se llama conexión dirigida del nodo  $v_i$  al nodo  $v_j$ .

La red  $\mathcal{R}$  se llama no dirigida si para cada pareja  $(v_i, v_j) \in \epsilon$  también existe la pareja  $(v_j, v_i) \in \epsilon$ . De lo contrario, la red se denomina dirigida. Llamaremos a todos los nodos que estén conectados directamente a un nodo  $v_i$ , los vecinos de  $v_i$  [ver figura 3] [14]

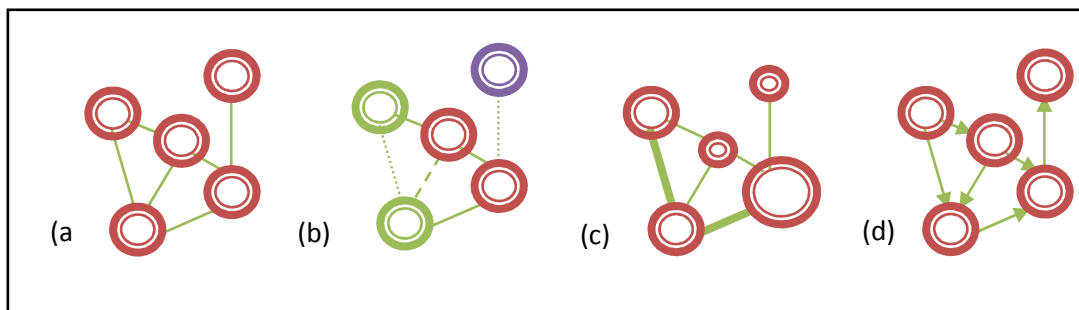


Figura 3. Ejemplos de tipos de redes: (a) grafo no dirigido con un solo tipo de nodos y arista; (b) red con un número de nodos y aristas discretos; (c) red con variedad de nodos y aristas con pesos; (d) red dirigida con aristas de una dirección.

Finalmente, el número  $k_i$  de vecinos del nodo  $v_i$  (número de conexiones de  $v_i$ ) se llama la conectividad o grado del  $v_i$ , y el promedio de estas conectividad o promedio de grado, es la conectividad de la red (ecuación 1).

$$\langle z \rangle = \frac{\sum_{i=1}^N k_i}{N} \quad (1)$$

El estudio de las redes puede dividirse en tres campos diferentes y complementarios:

- I. Estructura.** Determina las propiedades de estructura (o topológicas) de la red, es decir las propiedades que nos dicen como están conectados los nodos unos con otros.
- II. Geometría.** Estudia las propiedades del espacio que ocupa la red.
- III. Dinámica.** Una vez determinada la estructura y geometría de una red es posible hacer un estudio sobre su dinámica. Estos estudios incluyen la sincronización de la red, su evolución en el tiempo, los cambios de transición, el modo de su transmisión de un estado a otro, etc.

El estudio propuesto solo determina la estructura y geometría de la red, por lo que los conceptos sobre el estudio del Dinámica no se explican en la tesis.

## 2.2.1 Estudio de la estructura de una red

El estudio de la estructura de las redes de termina sus propiedades topológicas, tradicionalmente se estudian tres de ellas [14] las cuales son:

La longitud del camino más corto de la red que es el promedio de las longitudes mínimas  $\ell_{ij}$  entre todas las posibles parejas de nodos  $(v_i, v_j)$  de la red, y está dada por la ecuación 2, también es llamada distancia geodésica.

$$\ell = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i \geq j} d_{ij} \quad (2)$$

Donde  $d_{ij}$  es la distancia más corta del nodo  $i$  al nodo  $j$ .

Este concepto es fundamental en la teoría de grafos y se define como la distancia entre dos nodos (el número de aristas a lo largo del camino más corto entre ellos), lo que es lo mismo el número de aristas mínimas por las que se encuentran unidos [ver figura.4].

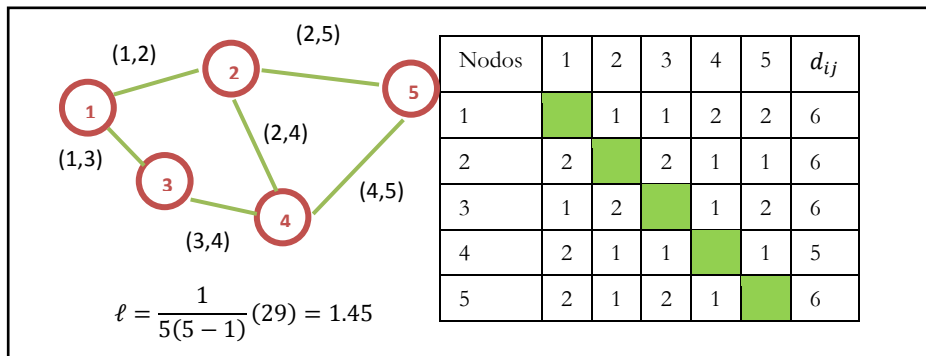


Figura 4. Ejemplo del cálculo de la distancia más corta.

La segunda características es el coeficiente de agrupamiento, que nos indica la probabilidad de que dos nodos conectados directamente a un tercer nodo, estén conectados entre sí. Si se selecciona un nodo  $i$  de la red, teniendo  $k_i$  aristas que es conectado a  $k_i$  nodos, los vecinos cercanos al nodo original serán parte de un clique [14] y podrán existir  $k_i(k_i - 1)/2$  aristas entre ellos. Entonces el valor del coeficiente de agrupamiento para el nodo  $i$  está dado por el radio  $E_i$  (número de aristas que actualmente existen entre esos  $k_i$  nodos) y número total de aristas  $k_i(k_i - 1)/2$  (ecuación 3).

$$C_i = \frac{2|\{E_{ij}\}|}{k_i(k_i - 1)} \quad (3)$$

En la figura 5, se muestra un ejemplo para el cálculo del coeficiente de agrupación del nodo  $i = 1$ , el radio será igual al número las aristas existentes entre los nodos vecinos del nodo  $i$ .

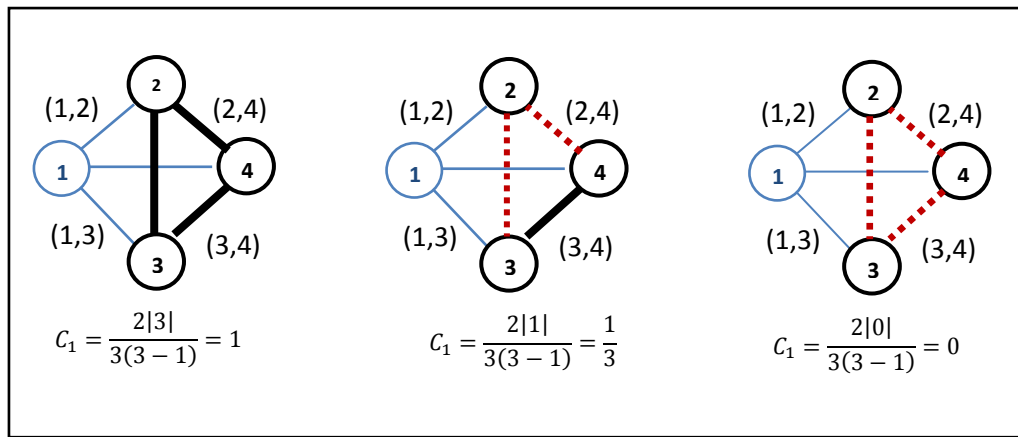


Figura 5. Cálculo del coeficiente de agrupamiento. Las líneas que salen del nodo 1 representan las conexiones entre sus vecinos, las líneas más gruesas indican la conexión entre los vecinos del nodo 1, por último las líneas punteadas muestran la ausencia de conexión.

El coeficiente de agrupamiento de todo el grafo es el promedio de todos los coeficientes de agrupamiento de los nodos del grafo.

$$C = \frac{1}{N} \sum_{i \in R} C_i \quad (4)$$

La tercera característica, es el tipo de distribución de grado que tienen los nodos en red. Esta característica nos indica que no todos los nodos en la red tiene el mismo número de aristas (el mismo grado por cada nodo). Si graficamos el grado de los nodos ( $k$ ) contra la fracción de nodos  $P(k)$  que poseen esos grados en la red se puede formar un histograma que muestra la distribución de grado de los nodos en la red [13].

La forma en que el grado de los nodos está distribuido es caracterizada por la función de distribución  $P(k)$ , que es la probabilidad de que un nodo seleccionado al azar tenga exactamente  $k$  aristas. Existen tres tipos de distribuciones muy importantes, las cuales determinan tres estructuras o topología diferentes de las redes,



Topología de Poisson	$P(k) = e^{-z} \frac{z^k}{k!}$	(5)
----------------------	--------------------------------	-----

Topología Exponencial	$P(k) = Ce^{-\alpha k}$	(6)
-----------------------	-------------------------	-----

Topología Libre de escala	$P(k) = Ck^{-\alpha}$	(7)
---------------------------	-----------------------	-----

Las redes con topología tipo Poisson también son llamadas Erdős-Rényi en honor a los matemáticos húngaros que las estudiaron por primera vez en la década de los 50s, este tipo de redes poseen número similar de aristas, es decir, las aristas están distribuidas homogéneamente entre sus nodos.

Desafortunadamente, se ha descubierto que la mayoría de las redes en la naturaleza no poseen una distribución de tipo Poisson, si no que su distribución se encuentra sesgada hacia la derecha, lo que significa que su distribución está muy por encima de la media. Este tipo de distribución es característica de las distribuciones de tipo ley de potencia y exponencial.

Las redes que presentan una distribución tipo ley de potencia son llamadas de libres de escala. Estas redes surgen del contexto del crecimiento de las redes, en el cual cada nuevo nodo se conecta preferentemente a los nodos que se encuentren conectados con el mayor número de nodos en la red. Las redes libres de escala también son redes del mundo pequeño, porque tienen un coeficiente de agrupamiento más grande que una red aleatoria y el promedio de la distancia más corta se incrementa logarítmicamente con el número de nodos  $N$  [20].

Si se grafica de forma logarítmica el valor de una propiedad encontrada un número de veces contra el logaritmo de ese valor de esa propiedad, el resultado es una línea recta que tiene por nombre ley de potencia. En esencia lo que se dice es que, hay una distribución de los resultados tal que, cuando mayor es el efecto menor es la frecuencia con la que se muestra.

Su forma matemática es:

$$P(k) = Ak^{-\alpha} \quad (7)$$

Donde  $P(k)$  es el número de eventos con tamaño  $k$  y  $\alpha$  es el exponente (el signo menos indica el decaimiento cuando incrementa  $k$ )

Aplicando logaritmos a ambos lados tenemos,

$$\log P(k) = -\alpha \log k + \log A \quad (8)$$

## 2.2.2 Características de las redes complejas

Las redes complejas presentan las siguientes características:

- Heterogeneidad en el conexionado. Se refiere a la existencia en la red de nodos con pocas, medias y muchas conexiones. No existe una conectividad característica.
- Efecto mundo pequeño. El fenómeno *Small World*, o Mundo Pequeño, indica que la distancia media entre cualquier par de nodos no conectados directamente es pequeña. Esta propiedad dota a las redes de alta eficiencia en la transmisión de información [14].
- A este respecto, el psicólogo S. Milgram, realizó un experimento pionero en redes sociales, donde cada individuo constituye un nodo que se conecta a otro si son conocidos mutuos. El número de nodos intermedios, que separan en promedio a dos personas escogidas al azar de entre la población, es de seis personas, este resultado se conoce como “seis grados” [28].
- Alto coeficiente de agrupamiento. Indica elevada transitividad en la red.
- Alta modularidad. Los módulos de la red son conjuntos de nodos muy interconectados. Algunas redes complejas presentan elevada modularidad. En estos casos, los módulos suelen organizarse jerárquicamente con una baja interconectividad.

## 2.2.3 Estudios realizados con redes complejas

El interés en las redes complejas radica en dichas redes abundan en la naturaleza, son parte de nuestra vida diaria y se presentan a diferentes niveles de organización. Por ejemplo, algunas redes biológicas que encontramos en el nivel microscópico son las redes de regulación genética, redes de proteínas, redes neuronales, redes metabólicas. Por otro lado, a un nivel de organización mucho mayor, encontramos redes de comunicación e informáticas (la red internet, la red www, redes telefónicas, etc.), redes sociales (amistades, contactos sexuales, colaboradores científicos, propagación de enfermedades, etc.), redes ecológicas (interacciones tróficas en un ecosistema).

Numerosos sistemas biológicos pueden representarse utilizando las redes complejas. Uno de los más exitosos modelos teóricos de los efectos de la estructura de la red y el comportamiento del sistema en red es el de vasos sanguíneos y su equivalente en las redes vasculares de plantas. Sin embargo, aún no se tiene estudios cuantitativos de las estadísticas de la estructura de estas redes [24, 25,26].

Este tipo de redes, tan diferentes en naturaleza y en tamaño, poseen características estructurales similares. Este hecho, tan simple como sorprendente, hace posible que pueda formular modelos matemáticos para entender y explicar las propiedades estructurales (y en algunos casos también las propiedades dinámicas) de las redes complejas.

## 2.3 Estudio de la geometría de una red

La geometría tradicional se encarga de las propiedades y de las mediciones de objetos tales como puntos, líneas, planos y volúmenes. A diferencia de estos objetos geométricos clásicos, que poseen propiedades de continuidad, existen otros objetos geométricos irregulares que presentan estructura a cualquier escala y tienen un número infinito de singularidades (puntos no diferenciables). Ejemplos de estos objetos son las formas encontradas en la naturaleza, como montañas, franjas costeras, sistemas hidrográficos, nubes, hojas, árboles, vegetales, copos de nieve, y un sin número de otros objetos entre ellos las redes que no son fácilmente descritos por la geometría tradicional. La geometría fractal provee una descripción matemática de estas formas irregulares que se denominan *fractales*.

Un fractal se encuentra formado por pequeñas piezas que su vez forman una estructura más grande con características similares a las piezas pequeñas. Las propiedades de los fractales son la auto-similitud, el escalamiento y la dimensión fractal.

### 2.3.1 La auto-similitud

Un sistema es geoméricamente auto-similar si pequeñas partes de un objeto son exactas copias pequeñas de todo el objeto [15].

En los sistemas biológicos estas partes no son exactamente pequeñas copias de todo el objeto. Entonces, esto no puede decirse que sea geoméricamente auto-similar. Sin embargo, las pequeñas piezas de los sistemas biológicos pueden verse como un tipo parecido a las piezas más grandes. Las propiedades estadísticas de las pequeñas piezas pueden ser geoméricamente similares a las propiedades estadísticas de las grandes piezas, que son llamadas auto-similitud estadística.

Por ejemplo, una propiedad estadística puede ser la longitud del perímetro de un órgano. La auto-similitud estadística indicará que la medida de longitud a una resolución es geoméricamente similar es decir, es proporcional a la longitud medida a otras resoluciones. Si  $Q(r)$  es la medida de la longitud a una resolución  $r$ , y  $Q(ar)$  es la medida de la longitud a la resolución  $ar$ , entonces  $Q(ar) = kQ(r)$  donde  $k$  es la constante de proporcionalidad.

Cuando se usa la expresión *auto-similar* denota la auto-similitud estadística de objetos biológicos en un espacio o proceso en el tiempo. Esto significa que pequeñas partes son parecidas las partes más grandes pero éstas no son exactas copias de las grandes partes.

Ejemplos de auto-similitud en el espacio son:

- Patrones de ramificación de los brazos de los nervios de las células en crecimiento en la retina del ojo.
- Las arterias o venas en la retina.
- Los tubos que llevan aire a los pulmones.

Estos objetos son auto-similares porque el patrón de ramificación de las estructuras grandes se repite en la ramificación aún en las estructuras más pequeñas.

El análisis fractal de los patrones de ramificación proporciona una idea de cómo las dendritas de las células nerviosas crecen y como las vías respiratorias son formadas dentro del pulmón en el embrión. Las propiedades fractales de los vasos sanguíneos en la retina pueden ser usadas en el diagnóstico de algunas enfermedades severas en los ojos.

## 2.3.2 Escalamiento

La auto-similitud de un sistema especifica como las pequeñas partes o piezas están relacionadas con las partes más grandes, determinando así una relación de escalamiento de como el valor de una medida de la propiedad  $Q(r)$  depende de la resolución  $r$  usada para hacer las mediciones [15].

La forma matemática de la auto-similitud determina la forma de la relación de escalamiento.

Una relación de escala, puede ser satisfecha con una ley de potencias, la cual nos proporciona una forma simple de esta relación de auto-similitud y se encuentra dada por,  $Q(r) = Br^b$ , donde  $B$  y  $b$  son constantes.

En una gráfica del logaritmo de la medida de la propiedad  $\log[Q(r)]$  contra el logaritmo de la resolución usada para realizar las medidas  $\log[r]$ , se puede observar esta relación de escala es del tipo ley de potencia si es una línea recta [ver figura 6].

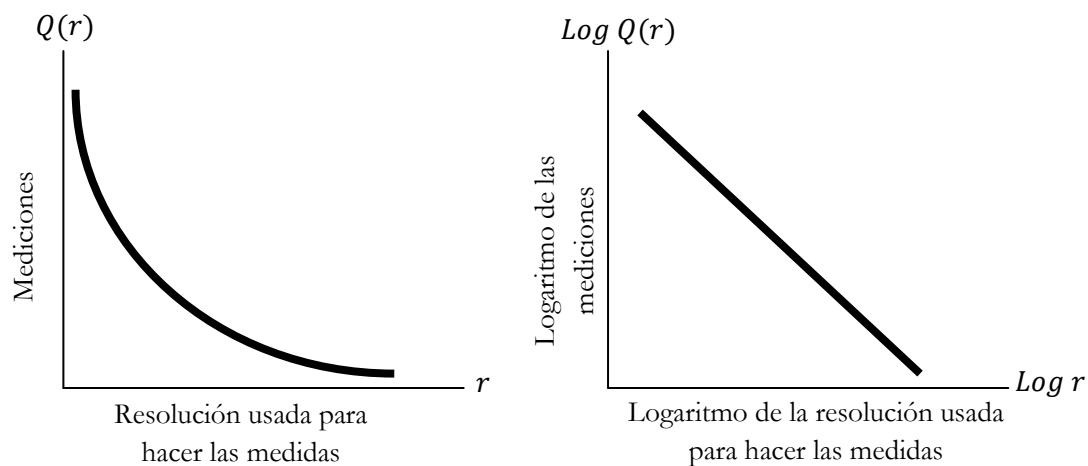


Figura 6. Forma común de la relación de escala. Las relaciones de escala tipo ley de potencia son características de los fractales.

### 2.3.3 La dimensión fractal ( $d$ )

La dimensión fractal da una medida de auto-similitud y escalamiento, al indicar cuantas piezas nuevas de un objeto son relevantes cuando estas son vistas con una resolución más pequeña o más grande [15]. Además describe como un objeto llena el espacio en el que se encuentra, dando información acerca de la longitud, área o volumen de un objeto. Este valor puede ser un entero o una fracción. La dimensión fractal también es llamada dimensión auto-similar.

Si se considera un objeto fractal geoméricamente auto-similar hecho de segmentos de línea, para evaluar la dimensión auto-similar se divide cada segmento de línea en  $M$  segmentos de línea más pequeños. Esto produce  $N$  objetos pequeños. Si el objeto es geoméricamente similar, cada uno de los objetos pequeños es una exacta pero reducida copia de todo el objeto. La dimensión auto-similar  $d$  es encontrada con la siguiente ecuación,

$$N = M^d \quad (9)$$

Esta ecuación puede ser escrita como,

$$d = \frac{\log(N)}{\log(M)} \quad (10)$$

La resolución espacial en la dimensión requiere que cada pequeño objeto formado debe ser una copia exacta de todo el objeto y entonces solo puede analizar objetos que sean geoméricamente auto-similares. Para determinar la dimensión de objetos de forma irregular se requiere de una forma más general de la dimensión fractal, dada por la ecuación 11.

$$d = \lim_{r \rightarrow 0} \frac{\log N(r)}{\log \left(\frac{1}{r}\right)} \quad (11)$$

Donde  $M$  indica número de las partes en que se divide el objeto y  $r$  el tamaño de esas partes por lo que la relación entre  $M$  y  $r$  es proporcional, es decir  $M = 1/r$ . En lugar de contar el número de copias dentro del objeto  $N$ , se cuenta el número de copias de tamaño  $r$  que hay dentro del objeto  $N(r)$ . El límite indica como el tamaño de  $r$  va variando hasta llegar a 0.

### 2.3.3.1 Conteo por cajas

El método de conteo por cajas es utilizado para determinar la dimensión fractal de un objeto irregular. Consiste en cubrir el objeto con una cuadrícula y contar cuantas cajas de la cuadrícula contienen partes del objeto. Este proceso se repite, varias veces utilizando cajas con lados igual a  $1/2$  del tamaño de la caja anterior [13].

La dimensión es entonces es la pendiente que se obtiene de graficar  $\log N(r)$  contra  $\log (1/r)$  ecuación 17 o de forma equivalente, el negativo de la pendiente de graficar  $\log N(r)$  contra  $\log (r)$  ecuación 18.

$$d = \frac{\Delta \log N(r)}{\Delta \log \left( \frac{1}{r} \right)} \quad (12)$$

$$d = - \frac{\Delta \log N(r)}{\Delta \log (r)} \quad (13)$$

Si el objeto es auto-similar, entonces la pendiente de  $\log N(r)$  contra  $\log (1/r)$  es la misma cuando el límite de  $r$  en  $\log N(r)/\log(1/r)$  tiende a cero.

Usando este algoritmo, de conteo por cajas es un método bueno para evaluar la dimensión fractal de imágenes en fotografías.

### 2.3.4 Fractales y las neoplasias malignas

En 1995 Rakesh K. Jain et al. [16], realizó un estudio de las redes vasculares producidas por el proceso de angiogénesis en ratones, proponiendo la obtención de la dimensión fractal como una medida de las propiedades de invariancia a la escala de estas redes.

Él y su equipo de colaboradores midieron la dimensión fractal en una variedad de redes vasculares en tejido normal y en tejido tumoral, que fue implantado en el dorso de un ratón. Las imágenes de las redes fueron obtenidas cuando el tumor media aproximadamente 4mm de diámetro, para después obtener el esqueleto de la red. Para la medición de la dimensión fractal se utilizó el método de conteo por cajas dando como resultados, para el tejido normal implantado en ratones una dimensión fractal de  $1.70 \pm 0.03$  y para el tejido tumoral una dimensión de  $1.88 \pm 0.04$ .

Ellos observaron que las redes vasculares del tumor no formaban estructuras compactas y usaron el modelo de percolación que es un modelo de crecimiento para simular el crecimiento de este tipo de redes obteniendo dimensiones alrededor de 1.896 [16].

## 2.4 Sistemas dinámicos

Durante muchos años los sistemas y modelos lineales han sido utilizados sistemáticamente para describir y modelar la dinámica de muchos sistemas físicos, químicos, económicos, etc.

La teoría de los sistemas dinámicos estudia aquellos modelos que evolucionan en el tiempo y que pueden ser descritos o bien mediante funciones o mapas (sistemas discretos), o bien mediante ecuaciones diferenciales (sistemas continuos).

Existen dos tipos principales de sistemas dinámicos:

- A) Aquellos representados por ecuaciones diferenciales
- B) Aquellos representados por mapas iterados también conocidos como ecuaciones en diferencias

Los primeros describen la evolución de sistemas en un tiempo continuo mientras que los segundos en un tiempo discreto, las ecuaciones diferenciales se usan en la ciencia y la ingeniería y por el momento nos concentraremos en éstas. Así, centremos nuestra atención en las ecuaciones diferenciales de las cuales podemos tener dos tipos:

- A) Las ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO)
- B) Las ecuaciones diferenciales parciales

Ejemplo de estas dos son,

$$m \frac{d^2x}{dt^2} + b \frac{dx}{dt} + kx = 0$$

Esta es una ecuación diferencial ordinaria la cual representa a un oscilador armónico amortiguado, se dice que es un EDO ya que solo contiene derivadas ordinarias de la forma  $\frac{dx}{dt}$  y  $\frac{d^2x}{dt^2}$ , es decir, solo hay una sola variable independiente, el tiempo  $t$ .

En contraste, la ecuación de calor  $\frac{\partial u}{\partial t} = \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}$  es una ecuación diferencial parcial, en este caso tanto  $x$  como  $t$  son variables independientes. Nuestro estudio se basa principalmente en la conducta temporal de los sistemas por lo que casi siempre trataremos con EDO, en una forma muy general se puede pensar que a cualquier sistema se le puede describir por medio de un conjunto de ecuaciones diferenciales dado por,

$$\begin{aligned}
\dot{x}_1 &= f_1(x_1, \dots, x_n) \\
\dot{x}_2 &= f_2(x_1, \dots, x_n) \\
\dot{x}_3 &= f_3(x_1, \dots, x_n) \\
&\vdots \\
\dot{x}_n &= f_n(x_1, \dots, x_n)
\end{aligned} \tag{14}$$

Donde el punto que se encuentra arriba de las variables  $x_1, \dots, x_n$  denota la derivada respecto al tiempo  $t$ , así  $\dot{x}_i = \frac{dx_i}{dt}$ , las variables  $x_1, \dots, x_n$  representan características del sistema.

Un sistema *lineal* es un sistema que obedece las propiedades de escalado (homogeneidad) y de superposición (aditiva). Es decir un sistema es lineal, cuando la entrada de un sistema dado es escalado por un valor, la salida del sistema es escalado por la misma cantidad.

Un sistema lineal también obedece el principio de superposición. Esto significa que si dos entradas son sumadas juntas y pasadas a través del sistema lineal, la salida será equivalente a la suma de las dos entradas evaluadas individualmente.

Mientras que un sistema *no-lineal* es cualquier sistema que no obedece al menos una de estas propiedades. Los sistemas no lineales representan sistemas cuyo comportamiento no es expresable como la suma de los comportamientos de sus descriptores. Más formalmente, un sistema físico, matemático o de otro tipo es no lineal cuando las ecuaciones de movimiento, evolución o comportamiento que regulan su comportamiento son no lineales.

## 2.5 Puntos fijos y estabilidad

Para cualquier sistema  $\dot{x} = f(x)$ , solo se necesita dibujar  $\dot{x}$  contra  $f(x)$  y graficar el campo vectorial sobre la línea real, para interpretar el sistema como un campo vectorial [31]. Como se muestra en la siguiente figura 7.

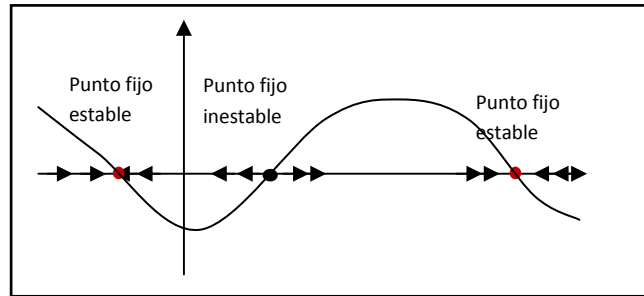


Figura 7. Campo vectorial sobre una línea real.

La idea intuitiva es pensar en un fluido imaginario llamado “fluido fase”. Si  $f(x) > 0$  el flujo entonces va hacia la derecha, si  $f(x) < 0$  el flujo va hacia la izquierda. Si deseamos la solución al sistema colocamos una partícula imaginaria llamada punto fase en  $x_0$  y observamos como el flujo lo dirige. Con



forme el tiempo avanza el punto fase se mueve sobre la línea la cual representa el espacio fase de acuerdo a cierta función  $x(t)$ . Esta función se llama “Trayectoria” y representa la solución a la ecuación diferencial. Una gráfica como la figura 7, que muestra cualitativamente todas las trayectorias del sistema se llama “Figura fase”, la forma de este “retrato” está controlado por los puntos fijos  $x^*$  definidos como  $f(x^*) = 0$

En términos de ecuaciones diferenciales los puntos fijos representan soluciones de equilibrio, es decir puntos donde no hay variación (también llamadas estacionarias, constantes). El equilibrio es estable si todas las posibles perturbaciones (pequeñas) disminuyen en tiempo. Así el criterio de estabilidad está representado geoméricamente por puntos fijos estables. Análogamente el equilibrio es inestable, si las perturbaciones crecen al pasar el tiempo están representadas por puntos fijos inestables.

## 2.6 Linealización de un sistema no lineal

Hemos visto que nuestros métodos gráficos nos dan cierta idea sobre la estabilidad de un sistema. Frecuentemente a uno le gustaría tener una medida más cualitativa de estabilidad algo así como la tasa de decaimiento hacia un punto fijo. Esta información se obtiene linealizando alrededor del punto fijo como a continuación se explica:

Sea  $x^*$  un punto fijo y sea  $n(t) = x(t) - x^* \Rightarrow x(t) = x^* + n(t)$  una perturbación pequeña alrededor de  $x^*$  para observar si la perturbación crece ó decrece generamos una ecuación diferencial para  $n$ , esta diferenciación nos da,

$$\dot{n} = \dot{x}(t) - \dot{x}^*(t).$$

Como  $x^*$  es constante,

$$\dot{n} = \dot{x}(t).$$

Así que  $\dot{n} = \dot{x} = f(x) = f(x^* + n)$  usando una expansión en serie de Taylor obtenemos que,

$$f(x^* + n) = f(x^*) + nf'(x^*) + \vartheta(n^2).$$

Donde  $\vartheta(n^2)$  el error ó término de orden (2) en  $n$  ahora notemos que  $f(x^*) = 0$  ya que  $x^*$  es un punto fijo por lo que,

$$f(x^* + n) = nf'(x^*) + \vartheta(n^2).$$

Ahora si  $f'(x^*) \neq 0$ , los términos  $\vartheta(n^2)$  podrían despreciarse y se pueden escribir la siguiente aproximación,

$$\dot{n} = nf'(x^*)$$

Esta ecuación lineal en  $n$  se le conoce como linealización alrededor de  $x^*$  y muestra que la perturbación  $n(t)$  crece exponencialmente si  $f'(x^*) > 0$  y decae si  $f'(x^*) < 0$ . Si  $f'(x^*) = 0$ , los

términos  $\mathcal{O}(n^2)$  ya no se pueden despreciar y un análisis no lineal se necesita para determinar la estabilidad y como podemos ver la magnitud de  $f'(x^*)$  determinar que tan estable es el punto fijo y el recíproco  $1/|f'(x^*)|$  se le conoce como escala de característica temporal y determina el comportamiento de  $x(t)$  en una vecindad de  $x^*$ .

## 2.7 Estabilidad lineal

Como hemos visto, en espacios fase de una dimensión el flujo está extremadamente confinado, esto significa que todas las trayectorias se mueven monótonamente ó permanecen constantes. En espacios fase de más dimensiones, esto no sucede y existe más libertad de movimiento y por lo tanto hay más efectos dinámicos. Así entonces, procederemos a analizar los espacios fase de dos dimensiones. Estos sistemas son muy interesantes y juegan un rol importante en la clasificación de los puntos fijos de sistemas no lineales.

Empezaremos con algunas definiciones:

Un sistema lineal 2-dimensional está dado de la siguiente forma,

$$\dot{x} = ax + by$$

$$\dot{y} = cx + dy.$$

Donde  $a, b, c, d$  son parámetros, esto lo podemos poner en forma matricial como,

$$\dot{X} = AX$$

Donde,

$$A = \begin{pmatrix} a & b \\ c & d \end{pmatrix} \text{ y } X = \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix}$$

El sistema es lineal en el sentido de que si  $x_1$  y  $x_2$  son soluciones, entonces cualquier combinación lineal  $c_1x_1 + c_2x_2$  es solución, notemos que  $\dot{X} = 0$  cuando  $X = 0$ ; por lo que  $x^* = 0$  es un punto fijo independientemente de cómo escojamos a  $A$ .

Las soluciones de  $\dot{X} = AX$  puede visualizarse como trayectorias moviéndose a lo largo del plano  $(x, y)$ , lo llamamos “plano fase”.

Recordemos que  $x$  y  $y$  juegan un papel geométrico trascendente, estas determinan la dirección de las trayectorias conforme  $t \rightarrow \infty$ . Es decir nos gustaría buscar trayectorias de la forma,

$$x(t) = e^{\lambda t} \vec{v} \tag{15}$$

Donde  $\vec{v} \neq 0$  es algún vector fijo a determinar y  $\lambda$  la tasa decrecimiento también a determinar. Para encontrar las condiciones sobre  $v$  y  $\lambda$  sustituimos (15) en  $\dot{X} = AX$  y obtenemos,

$$\lambda e^{\lambda t} v = e^{\lambda t} v A$$

Es decir,

$$Av = \lambda v \quad (16)$$

La cual es una ecuación de vectores propios y nos dice que las líneas solución existen si  $v$  es un vector propio de  $A$  con valor propio  $\lambda$  y (15) de alguna manera es la solución propia. En general, si encontramos los “valores propios de la matriz  $A$ ”, los cuales están dados por la ecuación característica  $\det(A - \lambda I) = 0$  donde  $I$  es la matriz identidad.

Para una matriz 2\*2

$$A = \begin{pmatrix} a & b \\ c & d \end{pmatrix}$$

La ecuación característica es:

$$\det \begin{pmatrix} a - \lambda & b \\ c & d - \lambda \end{pmatrix}$$

Operando el determinante nos queda,

$$(a - \lambda)(d - \lambda) - bc = 0$$

$$ad - a\lambda - d\lambda + \lambda^2 - bc = 0$$

$$\lambda^2 - (a + b)\lambda + (ad - bc) = 0$$

$$\lambda^2 - \tau\lambda + \Delta = 0 \quad (17)$$

Donde,

$$\tau = \text{Traza } A = a + d$$

$$\Delta = \det A = ad - bc$$

Por lo que entonces,

$$\lambda_1 = \frac{\tau + \sqrt{\tau^2 - 4\Delta}}{2} \quad \text{y} \quad \lambda_2 = \frac{\tau - \sqrt{\tau^2 - 4\Delta}}{2} \quad (18)$$

Son las soluciones de la ecuación 17, es decir los valores propios solo dependen del a traza de  $A$  y el determinante  $A$ . El caso típico es que  $\lambda_1 \neq \lambda_2$  y para este caso existen  $v_1$  y  $v_2$ , los cuales pueden expandirse en todo el plano (vectores propios), en particular para cualquier condición inicial  $x_0$  se puede escribir como una combinación lineal digamos,

$$x_0 = c_1 v_1 + c_2 v_2$$

Esto nos permite escribir la solución general  $x(t)$ ,

$$x(t) = c_1 e^{\lambda_1 t} v_1 + c_2 e^{\lambda_2 t} v_2 \quad (19)$$

## 2.7.1 Clasificación de los puntos fijos

Finalmente, haremos una clasificación de los puntos fijos además de su estabilidad, la cual podemos visualizar de acuerdo a la figura 8 [31].

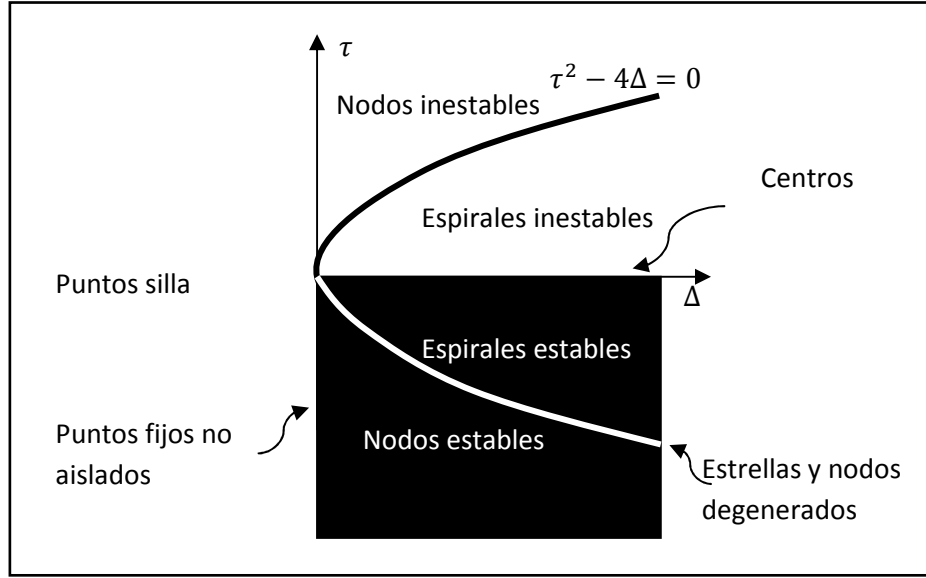


Figura 8. Clasificación de los puntos fijos.

Analizaremos ahora este diagrama. Los ejes del diagrama son a traza  $\tau$  y el determinante  $\Delta$  de la matriz  $A$ . Toda la información en el diagrama está dada por:

$$\lambda_{1,2} = \frac{\tau \pm \sqrt{\tau^2 - 4\Delta}}{2} \quad \Delta = \lambda_1 \lambda_2 \quad \tau = \lambda_1 + \lambda_2$$

Para llegar a la figura 8 debemos hacer las siguientes observaciones,

Si  $\Delta < 0$ , los valores propios son reales y tienen signos opuestos por lo que el punto fijo es un punto silla.

Si  $\Delta > 0$ , los valores propios son tanto reales con el mismo signo (nodos) ó complejos conjugados (espirales ó centros). Los nodos satisfacen que  $\tau^2 - 4\Delta > 0$  y espirales satisfacen  $\tau^2 - 4\Delta < 0$ . La parábola  $\tau^2 - 4\Delta = 0$ , es el borde entre nodos y espirales, nodos estrella y nodos degenerados, están sobre esta parábola. La estabilidad de los nodos y las espirales está determinada por  $\tau$ . Cuando  $\tau < 0$ , ambos valores propios tienen partes reales negativas, por lo que el punto fijo es estable. Los nodos inestables y las espirales inestables se dan cuanto  $\tau > 0$  y los centros estables están sobre  $\tau = 0$ , donde los valores propios son puramente imaginarios.

Si  $\Delta = 0$ , al menos uno de los valores propios es cero, entonces el origen no es punto fijo, en este caso ó existe una línea completa de puntos fijos ó el plano está lleno de puntos fijos, si  $A = 0$ .

También, se puede observar que los punto silla, nodos y espirales son los tipos de puntos fijos mas comunes, ya que están en regiones grandes del plano  $\tau$  vs  $\Delta$  . Centros estrella, nodos degenerados y puntos fijos no aislados son casos de frontera que ocurre a lo largo de curvas en el plano  $(\tau, \Delta)$ . De estos casos de frontera, los centros son de los menos importantes, estos ocurren comúnmente en sistemas mecánicos donde la energía se conserva [31].

## Capítulo 3

# Desarrollo

---

En este capítulo, se muestra el desarrollo de los dos análisis propuestos en la tesis, ambos enfocados al análisis del proceso de angiogénesis. Como se indicó en el primer capítulo, el objetivo de estos análisis es mostrar desde otro enfoque el estudio de las neoplasias malignas, para obtener más información acerca del desarrollo y formación de éstas, lo que nos permitirá en algún momento hacer inferencias sobre la importancia de los promotores y los inhibidores de la angiogénesis o proponer nuevas terapias enfocadas a detener el proceso de angiogénesis, para ello utilizamos los conceptos y metodologías vistas en el capítulo dos.

El primero análisis está enfocado al análisis de las redes vasculares producidas por el proceso de la angiogénesis, para lo cual modelamos la red vascular como una red de nodos y aristas con el objetivo de caracterizar la red obtenida. Se muestra también, un estudio de vulnerabilidad a la red encontrada.

Además, en este análisis se muestra el desarrollo de un algoritmo nuevo que se propuso en esta tesis con la finalidad de simular las características encontradas.

Por último, se muestra del desarrollo del segundo análisis, que está enfocado en conocer la naturaleza de los puntos fijos de un sistema de ecuaciones para conocer su estabilidad.

## **3.1 Desarrollo del análisis de las redes vasculares generadas por el proceso de angiogénesis en pacientes con cáncer**

Si se considerará que la red vascular real de un tumor prosee características de una red compleja y propiedades fractales entonces podemos hacer el siguiente análisis:

- La primera parte es modelar de la red vascular producida por el proceso de angiogénesis como una red de nodos y aristas, a partir de imágenes de tomografías proporcionadas por INNSZ.
- Una vez obtenida la red se analiza su estructura y geometría.
- La tercera parte del análisis consiste en comprobar la vulnerabilidad de la red angiogénica mediante la simulación de ataques a ella (eliminación de nodos).
- En cuarta parte del análisis se propone un nuevo algoritmo que simule las propiedades la red vascular, utilizando las mediadas obtenidas en la primera parte.
- Por último, se muestra el algoritmo de Invasión-percolación, que es utilizado para generación de este tipo de redes [17].

Para la elaboración del estudio, se desarrolló un software que hace el procesamiento de la imagen para obtener el modelado de la red a partir del esqueleto de la imagen. Una vez obtenida la red, el software mide algunas de características principales de la red que permiten analizar la geometría y estructura de la red bajo el enfoque de las redes complejas y la auto-similitud, además de comprobar la vulnerabilidad de la red.

Por otra parte, se elaboraron dos programas más, uno para la generación del algoritmo de invasión percolación y el otro para la generación del nuevo algoritmo, ambos obtienen redes a las cuales también se les mide su estructura y geometría, que nos permitirá realizar un análisis comparativo de los resultados obtenidos. A continuación, se detalla cada una de las partes del estudio.

### **3.1.1 Modelación de una red vascular a partir del esqueleto obtenido del análisis de la imagen de tomografía**

Para estudiar la red vascular que envuelve a las neoplasias malignas y que es generada por el proceso de angiogénesis se propone un análisis digital a las imágenes de tomografía de pacientes con cáncer de hígado y brazo, que fueron proporcionadas por el INNSZ. El primer paso será seleccionar la vasculatura generada por el proceso de angiogénesis de las imágenes para después mediante un algoritmo de adelgazamiento obtener la vasculatura con un pixel de ancho.

La obtención del esqueleto de la red vascular, se llevó a cabo a través de un procesamiento digital de la imagen de tomografía de la siguiente manera:

Las imágenes tomografía fueron sometidas a un pre-procesamiento que ayudará a obtener la red vascular tumoral. El primer paso será visualizar la imagen a color en escala de grises, para tener mayor facilidad en el manejo de la imagen [ver figura 9].

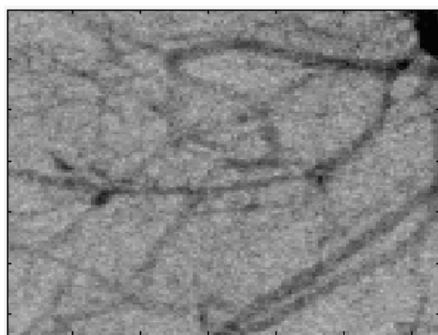


Figura 9. Imagen de escala de grises, tamaño de la imagen: 128\*128 píxeles.

Como se puede observar las imágenes de tomografía contienen mucho ruido, lo que dificulta la identificación de los vasos sanguíneos, por lo que se optó por hacer un mejoramiento de la imagen ajustando el contraste de la misma [ver figura 10].

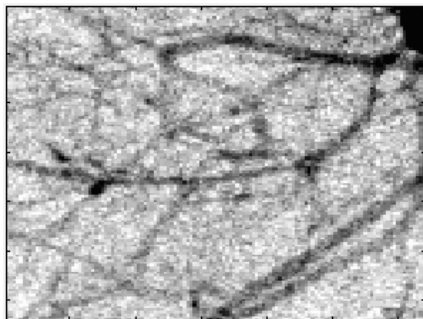


Figura 10. Imagen con ajuste de contraste para mejorarla, tamaño de 128\*128 píxeles.

El siguiente paso, es extraer la mayor parte de los vasos sanguíneos que se encuentren conectados dentro de la imagen haciendo una segmentación a la imagen para después almacenarlos en una matriz. Para lograr esto, utilizamos un umbral el cual segmentará la imagen en dos clases de objetos: vasos sanguíneos y fondo de la imagen. El umbral puede ser escogido de dos formas:

- a) Manual. Donde se obtiene el histograma de los niveles de intensidad de gris para las imágenes de tomografía, el software permite seleccionar el umbral de forma manual, en base a la observación del histograma. Este método es muy subjetivo pues depende de la apreciación del usuario [ver figura 11]. En la figura 11 también se puede observar el histograma de la imagen.



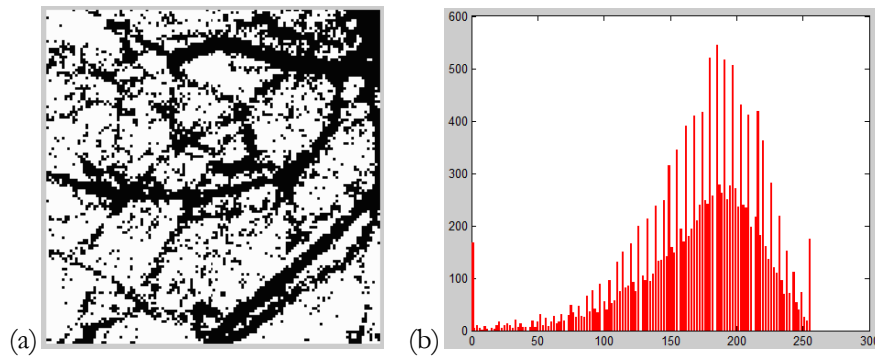


Figura 11. Umbralado manual. (a)Imagen obtenida después de hacer un umbralado a un nivel de intensidad de gris igual a 165. (b)Histograma de la imagen.

- b) Automática. Se ocupó el método de Otsu para calcular el umbral de forma automática, este método se basa también en los niveles de intensidad de la imagen [ver figura 12].

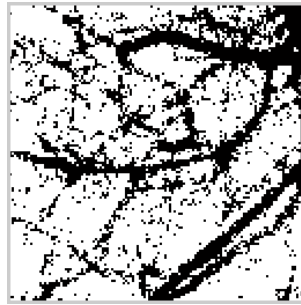


Figura 12. Umbralado automático obtenido con el método de Otsu.

Todos los experimentos se realizaron con metodología de Otsu pues se determinó que aunque se pierde mucha información, es más importante quitar el factor subjetivo que le da la forma manual de escoger el umbral para de la segmentación [30].

Para extraer la red vascular, se etiquetó la imagen obtenida y se seleccionó el objeto más grande, utilizando una conexión de 8 [ver figura 13].



Figura 13. Imagen segmentada utilizando un umbral automático.

Una vez segmentada la red vascular el siguiente paso es obtener su esqueleto. Para estudio, el ancho de los vasos sanguíneos no se toma en cuenta por que el objetivo del estudio es medir características de estructura y geometría de la red y no características dinámicas, donde si influiría el ancho de los vasos sanguíneos [ver figura 14]. El proceso de esqueletización genera una imagen binaria, la cual es almacenada en una matriz de 0's y 1's, donde el valor de 1 corresponderá al esqueleto del imagen, mientras que el valor de 0 será considerado como el fondo de la imagen.

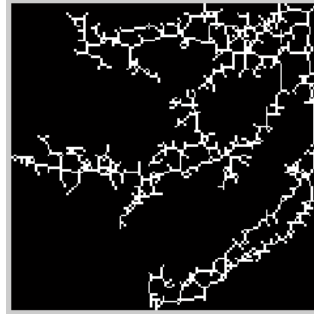


Figura 14. Esqueleto de los vasos sanguíneos, tamaño de la imagen de tomografía 126\*126.

### 3.1.2 Modelación de la red

Una vez realizado el análisis de la imagen de tomografía, el siguiente paso para modelar la red vascular es analizar el esqueleto que se obtuvo, donde cada pixel de la imagen representa una celda dentro de una matriz binaria. Para formar la red, se analiza esta matriz y se propone que cada celda que se encuentre ocupada (valor es igual a 1) será modelada como un nodo dentro de la red, y si esta celda tiene adyacentes otras celdas ocupadas entonces esta adyacencia será modelada como una conexión del el nodo hacia a sus nodos vecinos, creándose así las aristas en la red [ver figura 15], matemáticamente la red quedaría definida como:

$$R = (V, \varepsilon)$$

Donde:

$V = \{v_1, v_2, \dots, v_N\}$  Es el conjunto de nodos en la red, pixel del esqueleto de la imagen.

$\varepsilon = \{(v_i, v_j) \in V \times V\}$  Son las conexiones que existen entre los nodos de la red.

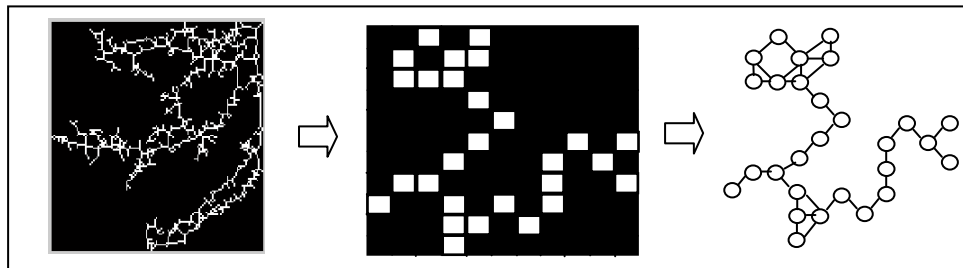


Figura 15. Modelación de la red vascular tumoral. Ejemplo de la modelación de la red vascular tumoral a una red a partir del análisis de las imágenes de tomografía.

Algunas consideraciones y observaciones que se hicieron para la modelación fueron las siguientes, para las mediciones no se toma en cuenta cuando la red tiene sola una arista pues dentro de las imágenes se pierde mucho detalle y es difícil saber si es ahí donde termina un vaso sanguíneo. El máximo número de aristas que puede contener un nodo es ocho, esto se debe al tipo de modelación que se está utilizando y por último la red formada a partir de las tomografías es una red no dirigida, donde no existe peso en los caminos y los nodos son de un solo tipo.

### 3.1.3 Análisis propuesto para estudiar la de estructura y la geometría de las redes

Una vez hecha la modelación de la red vascular tumoral, se continuará con el análisis de su estructura y de su geometría. Este análisis también es usado para caracterizar las redes generadas por el nuevo algoritmo propuesto y por el algoritmo de invasión-percolación.

El análisis de la estructura propuesto se enfoca en tres propiedades características de las redes complejas:

- Promedio de la longitud del camino más corto ( $\ell$ ).
- Grado de distribución ( $\alpha$ ).
- Coeficiente de agrupamiento ( $C$ ).

En cuanto al análisis de geometría se seleccionó a la dimensión fractal ( $d$ ) como medida de autosimilitud y escalamiento de la red, donde se utilizó el método por conteo de cajas explicado anteriormente.

A continuación se definen las propiedades de las redes complejas.

### 3.1.4 Análisis de la estructura de la red modelada

La primera propiedad medida es el promedio de la longitud del camino más corto, que se define como *1/el promedio de las longitudes mínimas*  $\ell_{ij}$  de todas las posibles parejas de nodos  $(v_i, v_j)$  en la red, utilizado la ecuación 2 para calcularla. Los algunos resultados son mostrados en la tabla 4 y en el apéndice A.

La segunda propiedad analizada fue el grado de distribución, es decir cómo las conexiones se distribuyen entre los nodos dentro de la red, mediante de un histograma, donde  $k$  es el número de aristas que posee un nodo y  $p(k)$  es la fracción de nodos que poseen esos grados en la red. El cual a su vez nos ayudó a encontrar el tipo de distribución a la que se ajustan las redes obtenidas de las imágenes de tomografía. Los resultados del histograma de las tomografías analizadas, mostraron que sus distribuciones están sesgadas hacia la derecha por lo que se utilizaron funciones de tipo exponencial y libre de escala para ajustarlas y encontrar su tipo de distribución. Se calculó un error cuadrático medio para determinar el mejor ajuste.

En la figura 16(a) se observa el histograma de la distribución de los grados de los nodos para un recorte de tamaño 128\*128 hecho a la tomografía A, las siguientes dos graficas muestran esta mismas distribuciones pero en escala logarítmica y semi-logarítmica para conocer el mejor ajuste. El resultado del error cuadrático medio para la distribución tipo ley de potencia fue de 0.635 y para la distribución exponencial fue de 0.967, por lo tanto, el tipo de distribución a la que mejor se ajustan las conexiones en la red es de tipo exponencial, para este caso en particular.

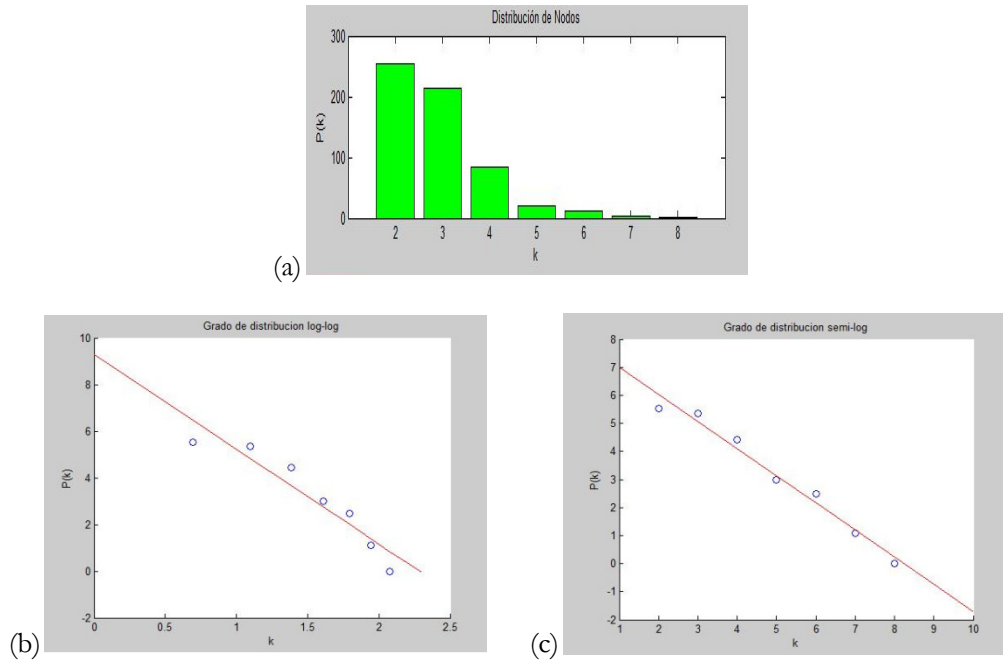


Figura 16. Distribución de grados. (a) histograma de la distribución de los grados de los nodos. (b) gráfica de la distribución en escala log-log y (c) grafica la distribución en escala semi-log. Donde  $k$  el número de aristas que posee un nodo y  $p(k)$  es la fracción de nodos que posee esos grados en la red.

La tercer propiedad para analizar la estructura de las redes, es el promedio de los coeficientes de agrupamiento de las redes, el cual da una medida de que tan conectada se encuentra la red. Para calcular el coeficiente de forma individual utilizó la ecuación 3 y para calcular el promedio de toda la red se utilizó la ecuación 4 [ver figura 17].

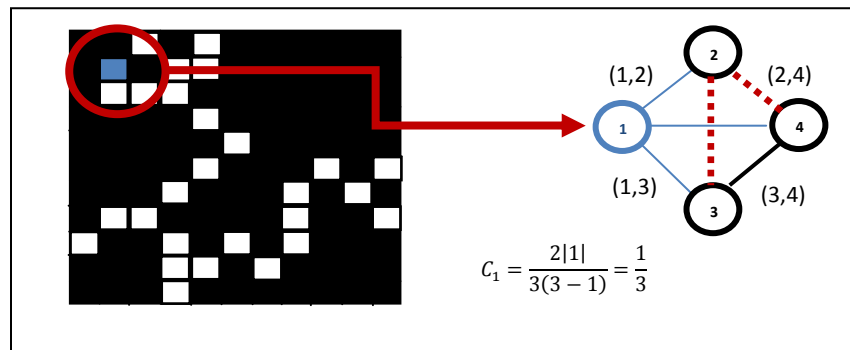


Figura 17. Coeficiente de agrupamiento. Las líneas punteadas indican la ausencia de conexión entre los nodos vecinos.

### 3.1.5 Análisis de la geometría de la red modelada

Para análisis de la geometría de las redes, se hizo la hipótesis de que las redes obtenidas de las tomografías y de las simulaciones son objetos fractales [16], es decir suponemos que estas redes se encuentran formadas por copias de sí mismas a menor escala. Se propuso calcular la dimensión fractal, como una medida de auto-similitud y escalamiento en las redes.

Para determinar la dimensión fractal de una red, obtenida ya sea de las tomografías o de las simulaciones, se utilizó el método de conteo por cajas, este método cuenta número de cajas de tamaño  $r$  necesarias para cubrir a la red dentro de una cuadrícula de tamaño  $M * M$ .

Este conteo se repitió utilizando cuadrículas con cajas de lados igual a  $1/2$  del tamaño de las cajas anteriores, iniciando con un tamaño igual con 1 hasta alcanzar el tamaño del ancho la imagen, entonces la dimensión quedará definida por la ecuación 12.

La dimensión nos permitirá conocer como se encuentra distribuida la red dentro del espacio en el que se encuentra. Debemos recordar que la dimensión fractal es la pendiente que se obtiene de graficar  $\log N(r)$  contra  $\log (1/r)$ , donde  $N(r)$  es el número de cajas de tamaño  $r$  necesarias para cubrir toda la red y  $M$  es igual a  $1/r$  que es el número de cajas en las que se divide uno de los lados imagen. Para encontrar la pendiente utilizamos un ajuste por mínimos cuadrados.

En la figura 18, se muestra la gráfica de  $N(r)$  contra  $r$ , donde el número de cajas necesarias para cubrir la red fueron  $N(r) = [1, 3, 8, 23, 60, 163, 338, 599]$  y el tamaño de las cajas utilizadas fueron  $r = [1, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128]$ , entonces la dimensión fractal para el recorte de tamaño 128\*128 pixeles de la tomografía A es de 1.357.

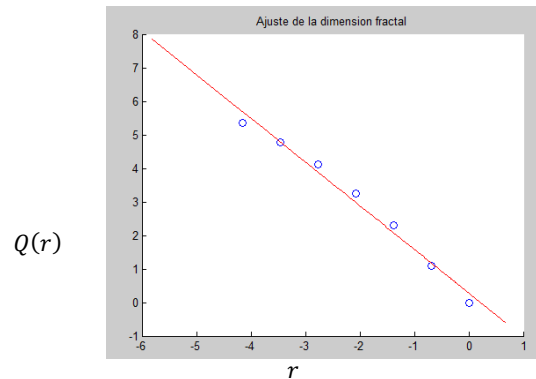


Figura 18. Gráfica de la dimensión fractal para la imagen A de tamaño 128\*128, en escala log-log, eje X representa la resolución usada para hacer las medidas  $r$ , y el eje Y indica las mediciones hechas a esa resolución  $Q(r)$ , en este caso la dimensión obtenida fue de 1.357.

### **3.1.6 Comprobación de la vulnerabilidad de la red obtenida de las imágenes de tomografía.**

La forma en que los nodos de las redes complejas se interconectan nos permite darnos una idea de cómo es la propagación de eventos dentro de ella (en el caso de la angiogénesis nos indicará el suministro de nutrientes y oxígeno a la red). Para estudiar su vulnerabilidad en la red, es decir, cuando la red se colapsa mediante la pérdida de nodos y aristas dentro de ella, se analizan a que porcentaje del total de nodos en la red o cual es número de aristas por nodo que debe ser eliminado para que las características de estructura y geometría de la red sean perdidas completamente.

El análisis propuesto para conocer la vulnerabilidad de la red, se realiza eliminando un determinado número de nodos de forma aleatoria (por porcentaje del total de los nodos) y de forma dirigida (nodos con el mayor número de aristas) que simula ataques a la red. Una vez eliminados estos nodos se remueven las partes pequeñas que quedaron desconectadas de la red.

El siguiente paso del análisis de vulnerabilidad es caracterizar la red ya atacada, utilizando los mismos análisis de estructura y de geometría propuestos para caracterizar las redes obtenidas de las tomografías, con la finalidad de obtener los mismos parámetros y poder compararlos.

El análisis revelará, cuando la red perderá sus características de red compleja y similitud provocados por cambios en las rutas más cortas y los cambios en la distribución de grado dentro de la red.

Se proponen dos tipos de ataques para conocer la vulnerabilidad de la red:

- Aleatorio. Se tomará un porcentaje de forma aleatoria del total de los nodos en la red y se eliminan junto con sus aristas. Se realizaron en porcentajes de 1%, 2%, 3%, 10% y 15%.
- Dirigido. Se eliminarán los nodos y sus aristas que contengan un número de aristas determinado, para el estudio se tomó en cuenta las conexiones con el mayor número de aristas 7, 6, 5 y 4 aristas.

El análisis se realizó solo para dos imágenes de tomografía, tomando las partes de ellas hasta ahora analizadas: 32\*32, 64\*64 y 128\*128 dando un total de 48 experimentos [ver apéndice B].

### **3.1.7 Simulación de la generación las redes vasculares con el nuevo algoritmo propuesto**

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos del análisis de las imágenes de tomografía, que indican que este tipo de redes son factibles para la modelación y el trabajo del doctor Jain et al. [17], presentado en el año 2000, donde se propone el algoritmo de invasión-percolación para la simulación de las redes vasculares en ratones, ahora se propone un nuevo algoritmo que simule las propiedades de estructura y geometría obtenidas del análisis de la tomografías.

Este algoritmo es motivado por la generación de los nuevos vasos sanguíneos y las divisiones que se dan dentro de ellos para formar nuevas ramas en la red. Como se sabe la formación de nuevos vasos sanguíneos se da por un cambio en el medio como pueden ser: el desbalance entre los promotores o inhibidores de la angiogénesis, un cambio en las características del medio en el que se desarrolle la neoplasia maligna, etc. Sin embargo, hasta ahora se desconoce el cómo y el cuándo se dan estos cambios [6].

El algoritmo propuesto para la generación de nuevos vasos sanguíneos asume que un cambio en el medio, produce un cambio en el comportamiento de la formación de la red y estos cambios se simularán en un tiempo aleatorio.

Mediante la observación de las propiedades de estructura y geometría obtenidas de las tomografía del análisis anterior y en base al algoritmo invasión-percolación [17] que es utilizado frecuentemente para modelar este comportamiento. Se determinó que el objetivo del nuevo algoritmo sería encontrar un camino que atravesase el medio en el que se encuentra, dando prioridad al avance en una dirección privilegiada (hacia el frente en este caso). Es decir, la generación de los nuevos vasos sanguíneos preferirá ir en línea recta hacia el tumor para proveerlo de nutrientes y oxígeno. Al igual que el algoritmo de invasión percolación se asume un medio ideal para la formación de la red y este medio será representado por una matriz.

Así para la formación de nuevos vasos sanguíneos en la red se tomarán las siguientes consideraciones:

- Cada vaso sanguíneo será un nodo en la red.
- Se producen un número de divisiones por cada nuevo vaso sanguíneo de forma aleatoria.
- Y por cada nuevo vaso sanguíneo generado se producirá un avance aleatorio dentro de la red dando prioridad al avance frontal.
- Se puede dar el caso en que el nuevo vaso sanguíneo se quede igual.

Se tomaron en cuenta algunas de medidas de estructura del estudio de imágenes de tomografía de pacientes con cáncer, éstas fueron:

- Tamaño máximo del camino entre cada nodo: 10
- Número máximo de aristas por cada nodo: 8
- Promedio de grado: 2

Los resultados completos se muestran el apéndice C.

### 3.1.7.1 Algoritmo propuesto

El algoritmo propuesto, contempla los siguientes pasos:

- Se inicializa una matriz  $A$  de tamaño  $M * M$
- Se le asigna un valor aleatorio entre 0 y 1 a la variable  $x$
- La variable  $y$  se inicializa con 1
- La primera posición será  $(x, y)$  y será igual a la orilla

- Mientras quede una posición en la orilla sin dividir y no llegue a la posición  $M$ :
  - Se recorre la matriz hasta encontrar una orilla y se almacena su posición
  - Se calcula las direcciones que va a tomar la orilla y el avance por cada dirección
  - Se efectúan los cambios y se almacenan en la matriz A
  - Se calculan las nuevas orillas generadas

Para la experimentación, se generaron 30 redes con el algoritmo propuesto, 10 de ellas en matrices de  $32 \times 32$  celdas, 10 en matrices de tamaño  $64 \times 64$  y 10 en matrices de tamaño  $128 \times 128$  celdas, los resultados completos se pueden observar en el apéndice C.

### 3.1.8 Simulación de la generación las redes vasculares con el algoritmo Invasión-percolación

El modelo de invasión-percolación es motivado por el problema de un fluido al dispersarse en un medio poroso, este principio puede ser aplicado a cualquier tipo de proceso de invasión en el cual el camino ofrece resistencia al paso del fluido [22].

El medio poroso puede ser representado como una red de poros unida por delgadas conexiones entre los poros. En un medio ideal la red puede verse como una matriz en el cual las celdas y sus adyacencias representan los poros y las conexiones entre ellas. De forma aleatoria se le asigna números aleatorios a las celdas para representar el tamaño de los poros.

La simulación del recorrido del fluido por los poros será una serie de brinco, discretos en el cual cada paso del fluido por los poros se dará por los más viables, es decir aquellos que ofrezcan menor resistencia (menor número aleatorio).

El modelo de invasión-percolación implica un solo tiempo, en el cual se genera el avance en la interfaz y proporciona un único camino para atravesar el medio poroso.

Para la experimentación se generaron 10 redes con el algoritmo de invasión-percolación, el tamaño de las matrices utilizado es de  $32 \times 32$  celdas. Estas redes fueron sometidas al análisis de estructura y al análisis de geometría, ambos propuestos anteriormente para el estudio de las tomografías.

#### 3.1.8.1 Algoritmo

El algoritmo de invasión-percolación sigue los siguientes pasos:

- Se inicializa una matriz A de tamaño  $M * M$  con número aleatorios
- Se le asigna un valor aleatorio entre 0 y 1 a la variable  $x$
- La variable  $y$  se inicializa con 1
- Se inicializa un vector C con el valor 0.
- Se inicializa una matriz B de tamaño  $M * M$  con ceros



- Mientras  $x < M$  repetir
  - Se coloca  $B(x, y) = 1$
  - Se obtiene el vecindario de la posición  $A(x, y)$
  - Ordenar y almacenar el vecindario en el vector C
  - Extraer del vector C el camino que ofrezca menos resistencia
  - Se almacena en  $(x, y)$

## 3.2 Desarrollo del análisis de estabilidad lineal

Consideremos el modelo básico el cual describe el crecimiento de una población de células cancerosas, asumiendo que el aumento de suministro de sangre no influencia la muerte celular si no la tasa de división celular (Wodarz e Iwasa, 2004) [20]. Por lo tanto, el modelo tomará en cuenta explícitamente la dinámica de promotores e inhibidores. El modelo toma en cuenta tres variables; células cancerosas  $C$ , promotores  $P$  e inhibidores  $I$ . Se asume que tanto promotores como inhibidores pueden ser producidos por células cancerosas. Adicionalmente, los inhibidores pueden ser producidos por el tejido sano. El modelo está dado por el siguiente conjunto de ecuaciones diferenciales, el cual describe el crecimiento de cáncer como una función del tiempo.

$$\frac{dC}{dt} = \left( \frac{rC}{\epsilon C + 1} \right) \left( \frac{P}{I + 1} \right) - \delta C \quad (20)$$

$$\frac{dP}{dt} = a_P C - b_P P \quad (21)$$

$$\frac{dI}{dt} = \xi + a_I C - b_I I \quad (22)$$

La población de células cancerosas crece a una tasa  $r$ , el crecimiento se asume que es dependiente de la densidad y se satura si la población de células cancerosas se hace grande (expresando en el parámetro  $\epsilon$ ). Adicionalmente, la tasa de crecimiento de células cancerosas depende del balance entre promotores e inhibidores expresada como  $P/I + 1$ , entre más grande sea el número de promotores relativo a los inhibidores la tasa de crecimiento de células cancerosas es más rápido. Si el nivel de promotores es cero o el balance entre promotores e inhibidores es en favor de los inhibidores las células cancerosas no pueden crecer y permanecen dormidas. Las células cancerosas mueren a una tasa  $\delta$ . Los promotores se producen a una tasa  $a_P$  y decaen a una tasa  $b_P$  análogamente a los inhibidores. Finalmente, el modelo permite la producción de inhibidores por el tejido normal a la tasa  $\xi$ .

Si simplificamos el modelo pensando que el nivel de los promotores se ajusta inmediatamente a su nivel estacionario  $P = C a_P / b_P$ , entonces la ecuación (20) quedará,

$$\frac{dC}{dt} = \left(\frac{rC}{\epsilon C}\right) \left(\frac{C a_p/b_p}{I+1}\right) \quad (23)$$

### 3.2.1 Obtención de los puntos fijos

Si tomamos el sistema 2-dimensional,

$$\frac{dC}{dt} = \delta C \left[ \left(\frac{rC}{\epsilon C}\right) \left(\frac{a_p/b_p}{\delta(I+1)}\right) - 1 \right]$$

con,

$$W = \frac{r a_p}{\delta b_p}$$

entonces,

$$= \delta C \left[ \frac{WC}{(1+\epsilon C)(1+I)} - 1 \right]$$

además,

$$\begin{aligned} \frac{dI}{dt} &= \xi + a_I C - b_I I \\ &= b_I \left( \frac{\xi}{b_I} + \frac{a_I}{b_I} C - I \right) \end{aligned}$$

con,

$$\alpha = \frac{\xi}{b_I} \quad \gamma = \frac{a_I}{b_I}$$

entonces,

$$\frac{dI}{dt} = b_I (\alpha + \gamma C - I)$$

Ahora analicemos los puntos fijos del sistema, haciendo las derivadas iguales a cero de la ecuación 20 tenemos que

$$\delta \left[ \frac{WC}{(1 + \epsilon C)(I + 1)} - 1 \right] = 0$$

$$\Rightarrow \delta C = 0 \Rightarrow C_1 = 0$$

Si sustituimos en la ecuación 21 tendremos,

$$b_I(\alpha + \gamma C - I) = 0$$

pero  $C = 0$ ,

$$\Rightarrow \alpha - I = 0 \Rightarrow I = \alpha \text{ ó } I = \xi / b_I.$$

Es decir un punto fijo se encuentra en,

$$p_1 = (C_1, P_1, I_1) = (0, 0, \xi / b_I).$$

Por otro lado,

$$\frac{WC}{(1 + \epsilon C)(1 + I)} - 1 = 0,$$

$$\frac{WC}{(1 + \epsilon C)(1 + I)} = 1,$$

$$WC = (1 + \epsilon C)(I + 1),$$

$$WC = I + 1 + \epsilon CI + \epsilon C,$$

$$WC - \epsilon CI - \epsilon C = I + 1,$$

$$C[W - \epsilon I - \epsilon] = I + 1,$$

entonces,

$$C_2 = \frac{I + 1}{W - \epsilon(I + 1)},$$

El cual es el segundo valor de  $C$ . Si sustituimos en la ecuación 22 tenemos que

$$\alpha + \gamma \left[ \frac{I + 1}{W - \epsilon} \right] - I = 0$$

$$\alpha - I = -\gamma \left[ \frac{I + 1}{W - \epsilon(I + 1)} \right]$$

$$\alpha - I[W - \epsilon(I + 1)] = -\gamma(I + 1)$$

$$(\alpha - I)(W - \epsilon I - \epsilon) = -\gamma(I + 1)$$

$$\alpha W - \alpha \epsilon I - \alpha \epsilon - IW + \epsilon I^2 + \epsilon I = -\gamma I - \gamma$$

$$\alpha W - \alpha \epsilon I - \alpha \epsilon - IW + \epsilon I^2 + \epsilon I + \gamma I + \gamma = 0$$

$$\epsilon I^2 + I(\epsilon + \gamma - W - \alpha \epsilon) + \alpha(W - \epsilon) + \gamma = 0$$

Resolviendo esta ecuación tenemos,

$$I_{\pm} = -\frac{(\epsilon + \gamma - W - \alpha \epsilon) \pm \sqrt{(\epsilon + \gamma - W - \alpha \epsilon)^2 - 4\epsilon(\alpha W - \alpha \epsilon + \gamma)}}{2\epsilon}$$

y entonces tendremos los siguientes puntos fijos que habrá que buscar:

$$P_2 = (C_2, P_2, I_+)$$

$$P_3 = (C_3, P_3, I_-)$$

Ahora hay que analizar la estabilidad de estos puntos fijos. Esto se puede realizar por los métodos tradicionales. De acuerdo con el análisis planteado por Strogatz [29], si tenemos un sistema lineal dado por;

$$\dot{X} = AX$$

donde

$$\dot{X} = \begin{pmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \end{pmatrix}, \quad A = \begin{pmatrix} a & b \\ c & d \end{pmatrix}, \quad X = \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \end{pmatrix}$$

$$\dot{x}_1 = ax_1 + bx_2$$

$$\dot{x}_2 = cx_1 + dx_2$$

Entonces, usando lo expuesto en el capítulo III, se puede analizar la estabilidad del sistema, que para nuestro caso es:

$$\frac{dC}{dt} = \left( \frac{rC}{\epsilon C + 1} \right) \left( \frac{C^{a_P}/b_P}{I + 1} \right) - \delta C \quad (24)$$

$$\frac{dI}{dt} = \xi + a_I C - I b_I \quad (25)$$

Se puede observar que no tenemos un sistema lineal, por lo que habrá que linealizarlo para poder usar el análisis dado por Strogatz, lo cual hacemos a continuación.

### 3.2.1.1 Linealización del sistema

Como podemos observar aunque la ecuación 25 está puesta de una manera lineal, la ecuación 33 no por lo tanto tenemos que hacer una linealización del sistema. Como dice Strogatz [31] la idea es que tenemos la esperanza que podemos aproximarnos a un sistema lineal cerca del punto fijo de la siguiente manera.

Consideremos el sistema:

$$\dot{x} = f(x, y)$$

$$\dot{y} = g(x, y)$$

Y suponiendo que  $(x^*, y^*)$  es un punto fijo es decir;

$$f(x^*, y^*) = 0$$

$$g(x^*, y^*) = 0$$

Ahora tenemos,

$$u = x - x^* ; \quad v = y - y^*$$

La cual es una perturbación del punto fijo. Para ver si la perturbación crece ó decrecen necesitamos derivar un conjunto de ecuaciones diferenciales para  $u$  y  $v$ . Hagamoslo primero para  $u$ .

$$\dot{u} = \dot{x} = f(u + x^*, y^* + v)$$

Si hacemos su expansión en serie de Taylor, tendremos,

$$\begin{aligned} &= \cancel{f(x^*, y^*)} + u \frac{\partial f}{\partial x} + v \frac{\partial f}{\partial y} + \vartheta(u^2, v^2, uv) \\ &\quad \swarrow 0 \\ &= u \frac{\partial f}{\partial x} + v \frac{\partial f}{\partial y} + \vartheta(u^2, v^2, uv) \end{aligned}$$

Donde debemos recordar que  $\frac{\partial f}{\partial x}$  y  $\frac{\partial f}{\partial y}$ , están evaluadas en el punto fijo  $(x^*, y^*)$  y por lo tanto son números. Si consideramos que los términos cuadráticos son extremadamente pequeños entonces tenemos,

$$\dot{u} = u \frac{\partial f}{\partial x} + v \frac{\partial f}{\partial y}. \quad (26)$$

De manera análoga para  $v$  tenemos

$$\dot{v} = u \frac{\partial g}{\partial x} + v \frac{\partial g}{\partial y} \quad (27)$$

Así entonces tenemos que de forma matricial, las ecuaciones (26) y (27) pueden colocarse de la siguiente manera:

$$\begin{pmatrix} \dot{u} \\ \dot{v} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \partial f / \partial x & \partial f / \partial y \\ \partial g / \partial x & \partial g / \partial y \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u \\ v \end{pmatrix} \quad (28)$$

Donde  $A = \begin{pmatrix} \partial f / \partial x & \partial f / \partial y \\ \partial g / \partial x & \partial g / \partial y \end{pmatrix}$  es la matriz jacobiana alrededor del punto fijo  $(x^*, y^*)$ .

Como podemos observar, ahora tenemos un sistema lineal, el cual podemos aplicar la teoría para estos sistemas. Es decir ahora buscaremos trayectorias de la forma

$$\begin{aligned} \dot{x}_1(t) &= e^{\lambda t} \vec{v} \\ \dot{x}_2(t) &= e^{\lambda t} \vec{v} \end{aligned} \quad \Rightarrow \quad \begin{pmatrix} u(t) \\ v(t) \end{pmatrix} = e^{\lambda t} \begin{pmatrix} \alpha \\ \beta \end{pmatrix}$$

Donde  $\lambda$  es el valor propio y  $\begin{pmatrix} \alpha \\ \beta \end{pmatrix}$  es el vector propio. Para algún  $\begin{pmatrix} \alpha \\ \beta \end{pmatrix} \neq 0$  que es un vector fijo a ser determinado. Y  $\lambda$  la tasa de crecimiento, también a ser determinada. Si las soluciones existen, estas corresponden a movimientos exponenciales a lo largo de la línea dada por el vector  $\begin{pmatrix} \alpha \\ \beta \end{pmatrix}$ . Para encontrar las condiciones para  $\lambda$  y  $\begin{pmatrix} \alpha \\ \beta \end{pmatrix}$  sustituimos  $\vec{r}(t) = e^{\lambda t} \vec{w}$  con  $r(t) = \begin{pmatrix} v(t) \\ u(t) \end{pmatrix}$  y  $\vec{w} = \begin{pmatrix} \alpha \\ \beta \end{pmatrix}$  en la ecuación 8, con lo cual obtenemos  $\lambda e^{\lambda t} \vec{w} = e^{\lambda t} A \vec{w}$  entonces:

$$A \vec{w} = \lambda \vec{w} \quad (29)$$

En general los valores propios  $\lambda$  están dados por la ecuación característica  $\det(A - \lambda I) = 0$  es decir,

$$\begin{pmatrix} \partial f / \partial x - \lambda & \partial f / \partial y \\ \partial g / \partial x & \partial g / \partial y - \lambda \end{pmatrix} = 0.$$

Para nuestro caso tenemos que de acuerdo a las ecuaciones (24) y (25)

$$f(C, I) = \left( \frac{rC}{EC + 1} \right) \left( \frac{C^{a_P/b_P}}{I + 1} \right) - \delta C$$

$$g(C, I) = \xi + a_I C - I b_I.$$

Por lo tanto,

$$\frac{\partial f}{\partial C} = \frac{a_p/b_p}{I+1} \left[ \frac{2rC(\epsilon C + 1) - rC^2(\epsilon)}{(\epsilon C + 1)^2} \right] - \delta,$$

Valuada en  $(0, \xi/b_I)$  que es el primer punto fijo tendremos  $\frac{\partial f}{\partial C} = -\delta$ .

Análogamente

$$\frac{\partial f}{\partial I} = \left( \frac{rC^2}{\epsilon C} \right) \left( \frac{-1}{(I+1)^2} \right).$$

Valuado en  $(0, \xi/b_I)$  tendremos,

$$\frac{\partial f}{\partial I} = 0,$$

Así mismo,

$$\frac{\partial g}{\partial C} = a_I ; \quad \frac{\partial g}{\partial I} = -b_I ,$$

Por lo tanto, la matriz Jacobiana está dada por,

$$A = \begin{pmatrix} -\delta & 0 \\ a_I & -b_I \end{pmatrix}.$$

con

$$\tau = -\delta - b_I \quad y \quad \Delta = \delta b_I$$

Y por lo tanto, la ecuación característica será:

$$\begin{pmatrix} -\delta + \lambda & 0 \\ a_I & -b_I + \lambda \end{pmatrix}$$

De la ecuación anterior podemos encontrar  $\lambda_1$  y  $\lambda_2$ , es decir,

$$\lambda_1 = \frac{\tau + \sqrt{\tau^2 - 4\Delta}}{2}$$

$$\lambda_2 = \frac{\tau - \sqrt{\tau^2 - 4\Delta}}{2}$$

$$\lambda_1 = \frac{(-\delta - b_I) + \sqrt{(-\delta - b_I)^2 - 4\delta b_I}}{2}$$

$$\lambda_1 = \frac{-(\delta + b_I) + \sqrt{(\delta + b_I)^2 - 4\delta b_I}}{2}$$

$$\lambda_1 = \frac{-(\delta + b_I) + \sqrt{\delta^2 + 2\delta b_I + b_I^2 - 4\delta b_I}}{2}$$

$$\lambda_1 = \frac{-(\delta + b_I) + \sqrt{\delta^2 - 2\delta b_I + b_I^2}}{2}$$

$$\lambda_1 = \frac{-(\delta + b_I) + \sqrt{(\delta - b_I)^2}}{2}$$

$$\lambda_1 = -\delta \text{ y } \lambda_2 = -\delta$$

Ahora bien, debemos hacer exactamente lo mismo para los otros 2 puntos fijos es decir encontrar  $\frac{\partial f}{\partial x}, \frac{\partial f}{\partial y}, \frac{\partial g}{\partial x}, \frac{\partial g}{\partial y}$  y evaluarlos en  $C_2$  y  $C_3$  ver que tipo de puntos fijos son (nodos, saddle, etc.).

Si hacemos operaciones podemos establecer que para los puntos fijos:

$$p_2 = (C_2, P_2, I_+)$$

$$p_3 = (C_3, P_3, I_-)$$

$$I_+ = \gamma C_2 \quad \text{y} \quad I_- = \gamma C_3$$

Tomando  $\xi = 0$  y

$$C_2 = \frac{-(\gamma + \epsilon - W) + \sqrt{(\gamma + \epsilon - W)^2 - 4\epsilon\gamma}}{2\epsilon\gamma}$$

y

$$C_3 = \frac{-(\gamma + \epsilon - W) - \sqrt{(\gamma + \epsilon - W)^2 - 4\epsilon\gamma}}{2\epsilon\gamma}$$

De aquí se pueden obtener los valores propios que serán para  $(C_2, I_2)$ ,

$$\lambda_1 = \frac{1}{4W} \left( -Y_+ \pm \sqrt{Y_+^2 - 16b_I \delta W \Gamma} \right),$$

donde,

$$Y_+ = 2b_I W + \delta(\xi - \gamma - W + \Gamma)$$

y



$$\Gamma = \sqrt{(\xi + \gamma - W)^2 - 4\xi\gamma}$$

$$\lambda_2 = \frac{1}{4W} \left( -Y_- \pm \sqrt{Y_-^2 - 16b_I \delta W \Gamma} \right),$$

Donde,

$$Y_- = 2b_I W + \delta(\xi - \gamma - W + \Gamma).$$

El análisis de los valores propios encontrados se hace en el siguiente capítulo.

## Capítulo 4

# Análisis de los resultados

---

En el capítulo anterior, se mostró el desarrollo, para realizar los dos análisis propuestos, enfocados al estudio de las neoplasias malignas y el proceso de angiogénesis. En este capítulo se muestran los resultados de estos análisis.

Como se indicó anteriormente, el primer análisis, está enfocado al estudio las redes vasculares producidas por el proceso de angiogénesis, obteniéndolas a partir de una imagen de tomografía y realizando una modelación de estas redes vasculares a una red de nodos y aristas, en este capítulo se muestran los resultados obtenidos del análisis de estructura y el análisis geométrico propuestos para analizar estas redes. Se muestra además, los resultados obtenidos del estudio de vulnerabilidad hecho a estas redes. Y por último, se muestra una comparación de los resultados obtenidos de los análisis realizados a las redes generadas por un nuevo algoritmo propuesto, contra las redes generadas por el algoritmo de invasión-percolación y las redes obtenidas a partir de las imágenes de tomografía.

En cuanto al segundo análisis propuesto, como se indico se encuentra enfocado al estudio de la importancia de los promotores e inhibidores de la angiogénesis, en este capítulo se muestra el análisis hecho a los puntos fijos encontrados como resultados del análisis de estabilidad lineal hecho al sistema de ecuaciones no lineales mostrado en el capítulo anterior.

## 4.1 Descripción de las imágenes de tomografía utilizadas como conjunto experimental en el primer análisis

Las imágenes utilizadas en durante el desarrollo del primer análisis de la tesis, son parte de los estudios médicos que se realizaron a cuatro pacientes con cáncer para valorar el estado en el que se encontraban [Tabla 3].

Los estudios se realizaron en el departamento de radiología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ).

Tabla 3. Características de los pacientes estudiados.

Paciente	Sexo	Edad	Localización de la neoplasia maligna	Fecha del estudio
A	Femenino	44	Hígado	23/11/2007
B	Masculino	57	Hígado	05/02/2008
C	Masculino	63	Brazo	30/10/2007
D	Femenino	55	Hígado	08/03/2007

Para estudiar el proceso de la angiogénesis y el progreso del Cáncer en los pacientes, el INNSZ realiza los estudios con un tomógrafo computarizado que posee dos detectores largos que permiten una cobertura y flexibilidad, para tomar las tomografías. Este tomógrafo no solo permite el diagnóstico del proceso de angiogénesis sino también de enfermedades cancerosas, vasculares, abdominales, cerebrales y cardíacas [ver figura 19]. Las imágenes proporcionadas por el INNSZ tienen una resolución de 960 por 1240 píxeles. Para el análisis las imágenes se dividieron en cuatro partes de distintos tamaños, tomando las partes donde se observaron mejor los vasos vasculares.

En la figura 19(a) se muestra el tomógrafo computarizado que utiliza el INNSZ para realizar los estudios de angiografía. En la figura 19(b) se observa una de las imágenes utilizadas en el estudio, se puede observar que las imágenes poseen una iluminación uniforme pero contienen mucho ruido. Cabe resaltar que las tomografías son tomadas con poco cuidado ya que los especialistas solo las utilizan para determinar la posición en el que se encuentra el tumor y saber si este es factible para ser extraído. Por lo que, no ponen énfasis en tomarlas con mayor cuidado.

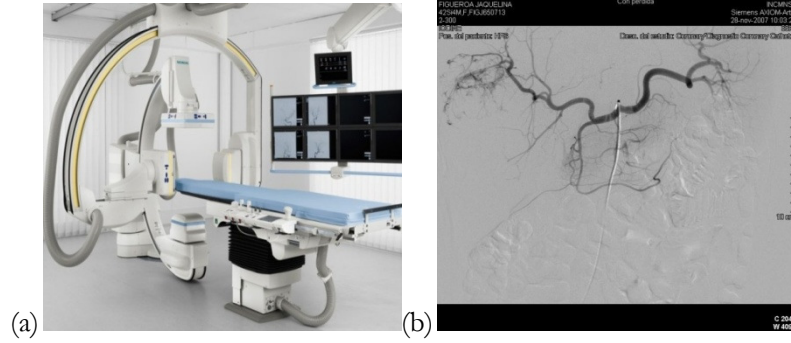


Figura 19. Imágenes utilizadas: (a) Arist zee Biplan system. Tomógrafo computarizado marca Siemens que es utilizado en el INNSZ, (b) ejemplo de una imagen utilizada en el estudio.

Los resultados de los estudios se encuentran almacenados en formato DICOM, por lo que se utilizó el software MedimaIView para visualizar y leer las imágenes, el mismo software permite leer los datos adjuntos (información del paciente) y manipular de las imágenes de tomografía al exportarlas a formato BMP.

Para leer la información del paciente y obtener las imágenes de tomografía, se utilizó el software MedimaIView que nos permitió grabar la imagen en formato BMP, con las siguiente características, una resolución de 960 por 1240 pixeles (8 bits por pixel) y con un tamaño en memoria física aproximado de 1, 049,654 bytes.

### 4.1.1 Recorte de las imágenes de tomografía

Para el estudio se tomaron solo algunas partes de las tomografías con el fin de obtener propiedades de la red como la auto-similitud y el escalamiento. Los tamaños de las imágenes recortadas son: 32\*32, 64\*64, 128\*128, 256\*256 pixeles, estos tamaños están dado en base a los métodos utilizados, los cuales indica que la matriz debe ser cuadrada  $M * M$  con valor igual a  $M = 2^n$  para medir las características de la red [13].

En total se hicieron cuatro recortes por cada imagen de tomografía, obteniéndose en total 16 imágenes de tomografía que serán utilizadas para realizar el análisis propuesto. Cabe resaltar que el recorte de la imagen se llevó de forma externa al software utilizado.

## 4.2 Resultados del análisis de las redes vasculares

Para analizar las características de las redes vasculares (promedio de la longitud del camino más corto, coeficiente de agrupamiento, tipo de distribución de grado y dimensión fractal) se presentan los resultados en tablas (tabla 4, 5, 6, y 7) de imágenes más pequeñas obtenidas de las tomografía. El objetivo de realizar el análisis en estas tablas, es buscar comportamientos repetibles de las redes vasculares y observar como evolucionan estas características conforme al tamaño del recorte aumenta.

## 4.2.1 Análisis de la imagen de tomografía del paciente A

En tabla 4, se muestran los resultados obtenidos el análisis de la geometría y estructura de las redes obtenidas a partir de la de tomografía A, donde  $N$  es igual al número total de nodos en la red,  $Z$  es el promedio de grado,  $C$  es el promedio del coeficiente de agrupamiento,  $\ell$  es el inverso de la longitud promedio del camino más corto,  $\alpha$  es el exponente de distribución tipo ley de potencia, **Error de  $\alpha$**  es el error del ajuste a la distribución tipo ley de potencia, recordemos que se utilizó un error cuadrático medio para calcularlo,  $\beta$  es el exponente de distribución exponencial, **Error de  $\beta$**  es el error del ajuste a la distribución exponencial y  $d$  es la dimensión fractal.

Tabla 4. Resultados del análisis de estructura y geometría de la tomografía del paciente A.

Imagen A	N	Z	C	$\ell$	$\alpha$	Error del $\alpha$	$\beta$	Error del $\beta$	$d$
32	98	2	0.169	0.061	3.256	0.575	0.8	0.616	1.304
64	340	3	0.279	0.035	3.0304	0.735	0.743	0.485	1.395
128	630	2	0.231	0.020	4.0624	0.635	0.967	0.298	1.357
256	2301	2	0.226	0.010	4.334	1.031	1.062	0.670	1.409

Como se indicó en el desarrollo para realizar el análisis de estructura propuesto, se obtuvieron tres parámetros, los cuales se encuentran relacionados con los conceptos de redes complejas. El primero de ellos es el coeficiente de agrupamiento, el segundo es el promedio de la distancia más corta y por último el tipo de distribución que guardan los nodos en las redes obtenidas de la imagen del paciente A, [ver tabla 4].

Los resultados nos indican que las redes obtenidas de la imagen del paciente A se encuentran poco conectadas, pues su promedio de grado se encuentra entre 2 y 3, dando como resultado un coeficiente de agrupamiento entre 0.16 y 0.27. Sin embargo, estas redes poseen promedios de la distancia más corta pequeños, es decir que dentro de estas redes existen saltos grandes o conexiones largas entre los nodos, lo que hace posible que cualquier par de nodos se puedan conectar a través de pocos saltos.

Ahora, si analizamos los resultados de la distribución de los nodos las redes de la imagen del paciente A, podemos observar que el error del ajuste, en 3 de los 4 recortes hechos a la imagen del paciente A, fue menor al ajustar a una distribución tipo exponencial, por lo que podemos considerar que estas redes poseen distribuciones tipo exponencial [ver tabla 4].

En cuanto al análisis de la geometría de la red, se obtuvo una dimensión fractal entre 1.3 y 1.4, las mediciones obtenidas del espacio que ocupa las redes, en escala logarítmica ajustan a una recta, indicándonos que estas redes son auto-similares.

Si ahora analizamos por columnas la tabla 4, podemos observar que conforme el tamaño de la red aumenta, el promedio de agrupamiento, la dimensión fractal y el promedio de la longitud del camino más corto también aumenta, y esto se debe a que el número de nodos en la red aumenta. Pero el tipo de distribución sigue estando sesgada hacia la derecha en todas las gráficas, aunque en no siempre se ajusta mejor a una distribución tipo ley de potencia.

Las otras medidas tomadas para esta red fueron el número de conexiones ( $k$ ) que es igual a 3252, un diámetro de 292, radio igual a 146, su centro se encuentra en el nodo [1184] y excentricidad igual a 223. Estas medidas no fueron analizadas, para este trabajo, sin embargo pueden ser utilizadas para realizar un análisis más robusto de la estructura de la red.

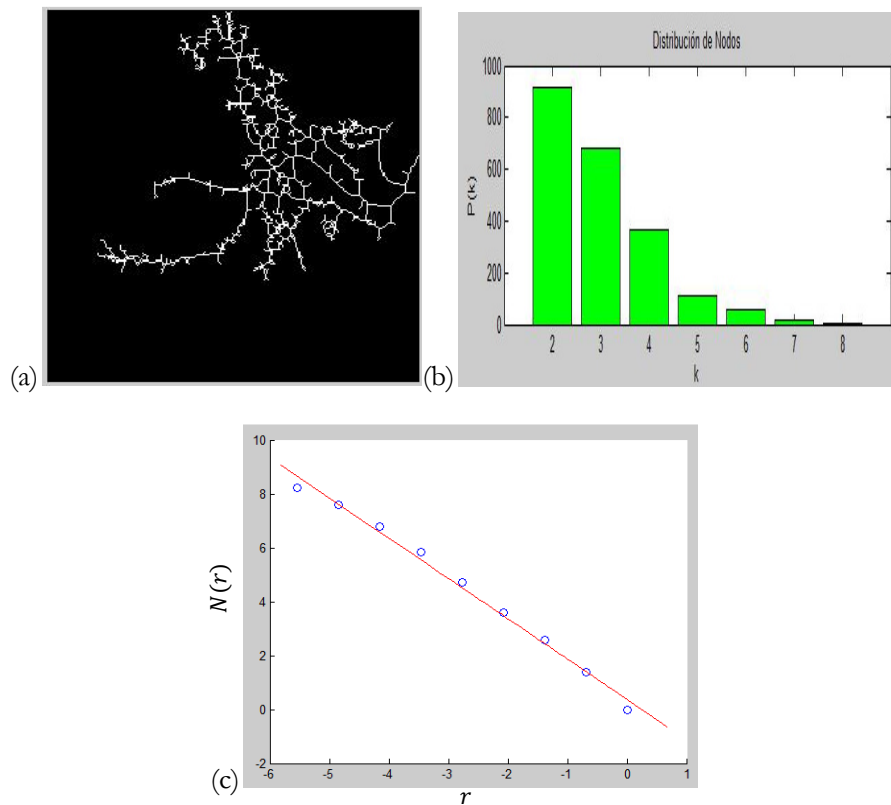


Figura 20. Obtención de la estructura y geometría de la red, para un recorte de 256\*256 píxeles de la tomografía A. La figura 20(a) muestra el esqueleto obtenido a partir del recorte de la tomografía A, en la figura 20(b) se observa la distribución de los nodos en la red, donde  $P(k)$  es el número de nodos que tienen  $k$  conexiones, y en la figura 20(c) se presenta la gráfica del ajuste de una recta para calcular la dimensión fractal, donde  $N(r)$  el número de cuadros que cubre la red dentro una cuadrícula cuyos cuadros son de tamaño  $r$ , ambos ejes están en escala logarítmica.

En la figura 20, se observa el esqueleto obtenido tras procesar la imagen de tomografía del paciente A; el recorte hecho a la tomografía es de tamaño 256\*256 píxeles.

Para este recorte, se obtuvieron los siguientes resultados [ver tabla 4], un coeficiente de agrupamiento 0.226, lo que nos indica que esta red es encuentra poco conectada y esto de debe a que el promedio del grado ( $Z$ ) es de 2. Como se puede observar en la figura C (b), la distribución de las conexiones en la red se encuentra segada hacia la derecha, esta distribución se ajusta a una ley de potencia con un error de 1.031 y se ajusta a una distribución exponencial con un error de ajuste de 0.670, por lo que la distribución que guarda esta red es de tipo exponencial. La medición del promedio del camino más corto ( $\ell$ ) fue de 0.010,

lo que quiere decir que en esta red de 2301 nodos ( $\mathbb{N}$ ), cualquier par de nodos se puede conectar aproximadamente con 100 saltos.

## 4.2.2 Análisis de la imagen de tomografía del paciente B

El análisis de estructura de la imagen del paciente B, basado en las tres medidas obtenidas para caracterizar las redes modeladas nos muestran que estas redes se encuentran poco conectadas, pues el promedio de agrupamiento para todas las redes es de 2 y sus coeficientes de agrupamiento, se encuentran entre 0.12 y 0.2 [ver tabla 5].

En cuanto al promedio de la distancia del camino más corto, los resultados de las mediciones se encuentran entre 0.066 y 0.009, lo que nos indica que las redes de la tomografía del paciente B, poseen caminos cortos. Un ejemplo es la red de 2274 nodos, obtenida del recorte hecho a esta tomografía de tamaño 256\*256 pixeles, en donde el promedio del camino más corto es de 0.009, es decir que en promedio solo se necesitan 111 saltos para conectar cualquier par de nodos en esta red [ver tabla 5].

Las gráficas obtenidas de los recortes hechos a la tomografía del paciente B, muestran que las distribuciones se encuentran sesgadas hacia la derecha, estas se ajustan mejor a una distribución exponencial, pues sus errores son menores que la distribución tipo ley de potencia [ver tabla 5].

Los resultados del análisis geométrico hecho a las redes obtenidas de la tomografía del paciente B, muestran que las mediciones tomadas para calcular la dimensión fractal de cada red, si se hace una transformación a un espacio logarítmico, éstas se ajustan a una ley de potencias, lo que nos indica que estas redes guardan una relación en cuanto al espacio al que ocupan. La dimensión fractal para estas redes se encuentra entre 1.27 y 1.39 [ver tabla 5].

Tabla 5. Resultados del análisis de estructura y geometría de la tomografía del paciente B.

Imagen B	N	Z	C	$\ell$	$\alpha$	Error del $\alpha$	$\beta$	Error del $\beta$	d
32	79	2	0.122	0.066	3.302	0.358	1.187	0.264	1.278
64	234	2	0.201	0.036	4.168	0.643	1.072	0.441	1.332
128	1248	2	0.180	0.009	4.481	0.674	1.057	0.395	1.470
256	2274	2	0.187	0.009	4.222	0.697	1.007	0.366	1.396

En la figura 21, se muestra un ejemplo de una de las redes obtenidas de la tomografía B. Esta red fue obtenida de un recorte hecho de 128\*128 pixeles. En la figura 21(a) se puede observar que el esqueleto de este recorte, nos proporciona una red poco conectada al ser modelada, y esto se refleja en los resultados obtenidos de la medición de su coeficiente de agrupamiento al ser de 0.180 y su promedio de grado igual a 2.

Si ahora observamos la gráfica de las distribuciones de sus conexiones esta red [ver figura 21(b)], veremos que ésta se encuentra sesgada hacia la derecha, y que se ajusta a una distribución tipo ley de potencia con un error de 0.674 y un error de ajuste a la distribución exponencial de 0.395.

Por último la grafica del ajuste de la dimensión fractal, figura 21(c), nos indica que en esta red existe una relación de escala entre el espacio que ocupa la red dentro de una cuadrícula (numero de cajas necesarias para cubrirla) y el tamaño de esta cuadrícula (tamaño de las cajas) y que esta relación es tipo ley de potencia.

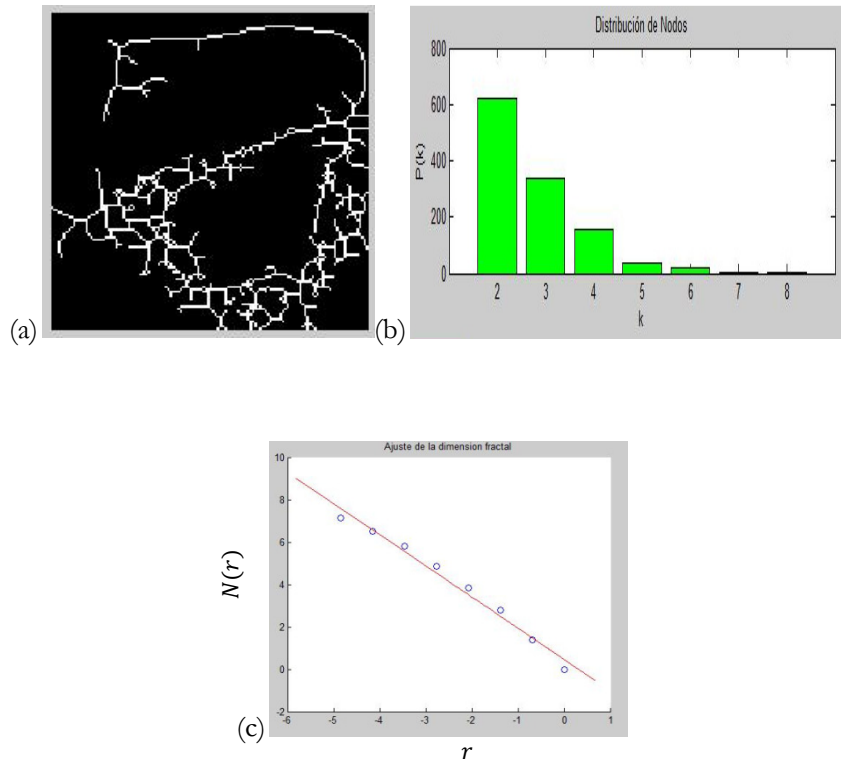


Figura 21. Obtención de la estructura y geometría de la red, para un recorte de 128\*128 pixeles de la tomografía B. La figura 21(a) muestra el esqueleto obtenido a partir del recorte de la tomografía B, en la figura 21(b) se observa la distribución de los nodos en la red, donde  $P(k)$  es el número de nodos que tienen  $k$  conexiones, y en la figura 21(c) se presenta la gráfica del ajuste de una recta para calcular la dimensión fractal, donde  $N(r)$  el número de cuadros necesarios para cubrir la red dentro una cuadrícula cuyos cuadros son de tamaño  $r$ , ambos ejes están en escala logarítmica.

### 4.2.3 Análisis de la imagen de tomografía del paciente C

Al realizar el análisis de la estructura de la imagen del paciente C, los resultados muestran que todas las redes obtenidas a partir de la modelación y recorte de la tomografía del paciente C, se encuentran poco conectadas al tener un promedio de grado igual a dos y con coeficientes de agrupamiento entre 0.15 y 0.23.

Las mediciones del promedio de la distancia del camino más corto, muestran que para cualquier par de nodos en estas redes se puede conectar a través de pocas conexiones, por ejemplo la red obtenida del



recorte de 64\*64 pixeles hecho a la tomografía del paciente C, puede conectar cualquier par de nodos realizando solo 34 conexiones dentro de esta red.

Las distribuciones de las cuatro redes obtenidas de la tomografía del paciente C se encuentran sesgadas hacia la derecha, en este caso dos de las cuatro redes, se ajustan mejor a una distribución exponencial que a una distribución tipo ley de potencia [ver tabla 6].

Para el análisis de la geometría de las redes obtenidas partir de la tomografía del paciente C, la dimensión fractal se encuentra entre 1.34 y 1.49. Estas dimensiones nos proporciona una relación de escala sobre como las redes obtenidas de las tomografía del paciente C llenan el espacio que ocupan. La relación de escala que se encontró, fue tipo ley de potencia, lo que significa que entre menor sea el tamaño de las cajas dentro de las cuadrículas utilizadas para cubrir a las redes, mayor es el número de cajas que se necesitan para cubrirlas.

Tabla 6. Resultados del análisis de estructura y geometría de la tomografía del paciente C.

Imagen C	N	Z	C	$\ell$	$\alpha$	Error del $\alpha$	$\beta$	Error del $\beta$	$d$
32	111	2	0.156	0.063	2.552	0.182	0.625	0.263	1.342
64	211	2	0.152	0.029	3.507	0.384	1.108	0.234	1.301
128	987	2	0.214	0.015	2.703	0.361	0.603	0.441	1.425
256	3570	2	0.230	0.009	2.907	0.340	0.678	0.177	1.494

En la figura 22, se puede observar un ejemplo de las redes obtenidas a partir de la tomografía del paciente C, las mediciones obtenidas para analizar la estructura de red modelada a partir del recorte de tamaño 64\*64 pixeles hecho a tomografía fueron las siguientes, el promedio de grado es igual a 2 y su coeficiente de agrupamiento es de 0.156, indicándonos que la red se encuentra poco conectada [ver figura 22(a)].

Mientras que la medición del promedio de la longitud del camino más corto fue de 0.029, lo que indica que son necesarios 34 saltos o conexiones para conectar cualquier par de nodos dentro de la red.

Para completar el análisis de la estructura, falta solo conocer la forma en que se distribuyen las conexiones dentro de la red, en la figura 22(b) se muestra la distribución de estas conexiones, como se puede observar la distribución se encuentra sesgada hacia la derecha y se ajusta a una distribución tipo exponencial con un exponente 1.1 y un error de aproximación de 0.23 [ver tabla 6].

El resultado del análisis de geometría hecho para el recorte de tamaño 64\*64 pixeles, muestra que la red tiene una dimensión fractal igual a 1.301.

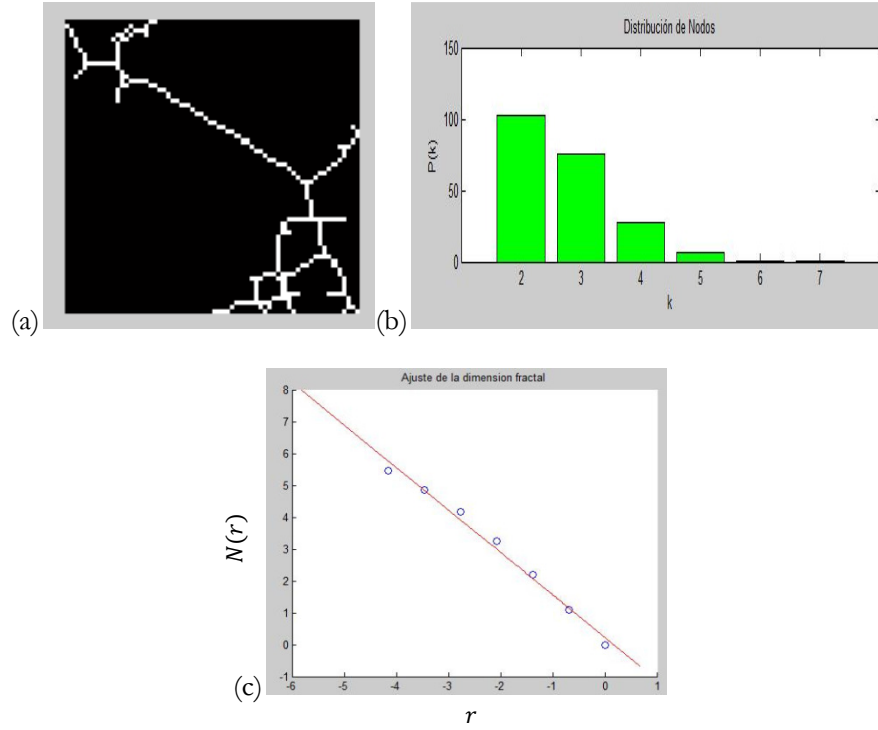


Figura 22. Obtención de la estructura y geometría de la red, para un recorte de  $64 \times 64$  píxeles de la tomografía del paciente C. La figura 22(a) muestra el esqueleto obtenido a partir del recorte de la tomografía del paciente C, en la figura 22(b) se observa la distribución de los nodos en la red, donde  $P(k)$  es el número de nodos que tienen  $k$  conexiones, y en la figura 22(c) se presenta la gráfica del ajuste de una recta para calcular la dimensión fractal, donde  $N(r)$  el número de cuadros necesarios para cubrir la red dentro una cuadrícula cuyos cuadros son de tamaño  $r$ , ambos ejes están en escala logarítmica.

## 4.2.4 Análisis de la imagen de tomografía del paciente D

Las cuatro redes obtenidas a partir de los recortes hechos de la imagen del paciente D, muestra que estas redes se encuentran poco conectadas al presentar un promedio de grado igual con 2 para todas las redes y coeficientes de agrupamientos bajos todos menores a 0.3 [ver tabla 7].

La medida del promedio de la longitud del camino más corto de estas redes, arrojo resultados que muestran que estas redes poseen nodos que conectan partes distantes de las redes, esto permite que cualquier par de nodos se pueda conectar utilizando solo pocas conexiones o saltos dentro de la red.

Las distribuciones de las conexiones dentro de estas redes, se encuentran todas sesgada hacia la derecha, ajustándose a una distribución tipo exponencial [ver tabla 7]. Estas distribuciones nos indican que existen varios nodos con pocas conexiones y pocos nodos con muchas conexiones.

El análisis geométrico para estas redes, nos muestra que la dimensión fractal de estas redes se encuentran entre 1.29 y 1.46, lo que nos indica que esta red guarda una relación de escala en relación con el espacio que ocupan estas redes.

Tabla 7. Resultados del análisis de estructura y geometría de la tomografía del paciente D.

Imagen D	N	Z	C	$\ell$	$\alpha$	Error del $\alpha$	$\beta$	Error del $\beta$	$d$
32	103	2	0.251	0.071	3.101	0.5404	0.8803	0.436	1.322
64	428	2	0.207	0.026	3.320	0.57	0.866	0.351	1.463
128	894	2	0.204	0.014	3.921	0.7278	0.940	0.434	1.390
256	1260	2	0.169	0.010	4.250	0.7396	1.013	0.443	1.291

La red que se presenta a continuación, es un ejemplo de uno de los recortes hecho a la tomografía del paciente D, en este caso el recorte fue de 32\*32 pixeles, que es el mínimo tamaño que se utilizo para realizar los análisis. El resultado del promedio de grado fue de 2, mientras que el coeficiente de agrupamiento obtuvo un valor de 0.251, mostrando que la red se encuentra poco conectada.

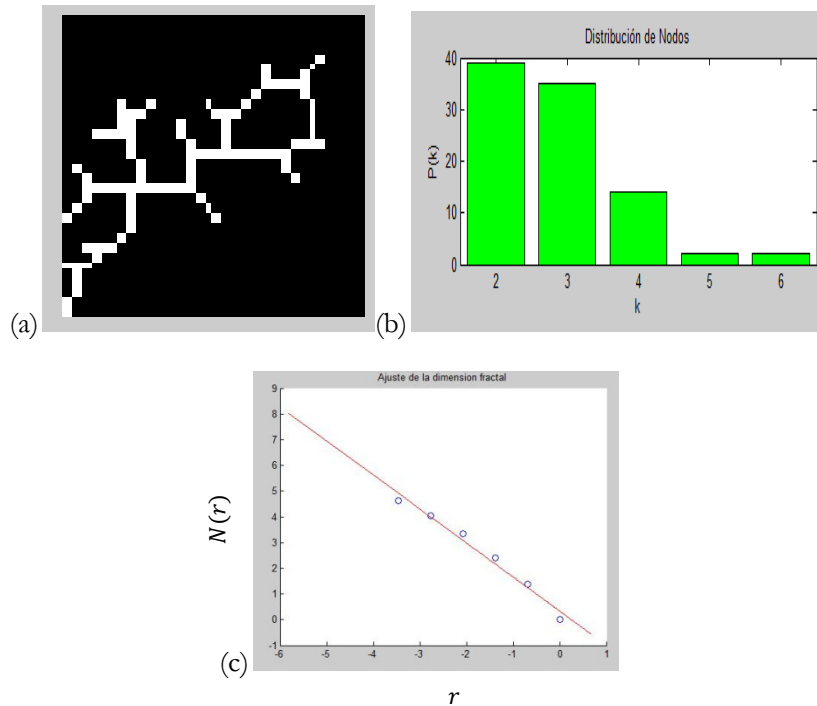


Figura 23. Obtención de la estructura y geometría de la red, para un recorte de 32\*32 pixeles de la tomografía del paciente D. La figura 23(a) muestra el esqueleto obtenido a partir de este recorte, en la figura 23(b) se observa la distribución de los nodos en la red, donde  $P(k)$  es el número de nodos que tienen  $k$  conexiones, y por ultimo en la figura 23(c) se presenta la gráfica del ajuste de una recta para calcular la dimensión fractal, donde  $N(r)$  el número de cuadros necesarios para cubrir la red dentro una cuadrícula cuyos cuadros son de tamaño  $r$ , ambos ejes están en escala logarítmica.

El resultado de la longitud del camino más corto es igual a 0.071, lo que significa que en promedio dentro de esta red, cualquier par de nodos se encuentran separados por tan solo 14 conexiones o saltos entre ellos.

La gráfica mostrada en la figura 23(b), es la distribución de las conexiones dentro de la red, como se puede observar esta distribución se encuentra sesgada hacia la derecha, sin embargo como se puede

observar también esta distribución no es tipo ley de potencia, es mas se puede pensar que es una distribución tipo exponencial.

El resultado de la dimensión fractal es igual a 1.322, que es igual a la pendiente que se obtuvo de graficar  $\log N(r)$  contra  $\log(r)$  [ver figura 23(c)], donde  $N(r)$  es el número de cajas de tamaño  $r$  necesarias para cubrir toda la red.

## 4.3 Resultados del análisis de vulnerabilidad

A continuación se muestran algunos de los resultados obtenidos del análisis de vulnerabilidad hecho a las tomografías de los pacientes A y B, utilizando los recortes anteriores de tamaño 32\*32, 64\*64 y 128\*128 pixeles. Como se explicó en el capítulo anterior el análisis de vulnerabilidad se llevó a cabo atacando a las redes, de forma aleatoria y dirigida para después ser caracterizadas utilizando los análisis de estructura y geometría propuestos. Los resultados completos del análisis de vulnerabilidad se pueden observar en el apéndice A.

### 4.3.1 Ataque aleatorio

El análisis de estructura para las redes obtenidas después de sufrir un ataque aleatorio muestra que el promedio de grado ( $Z$ ) de las redes se mantiene, es decir la forma en que se conectan los nodos no se altera. En tanto que el coeficiente de agrupamiento ( $C$ ), si cambia ligeramente, sin embargo sigue siendo bajo, lo que significa que estas redes se encuentran poco conectadas [ver tabla 8].

En cuanto al promedio de la longitud del camino más corto ( $L$ ), conforme el porcentaje de eliminación aleatoria aumenta este se va haciendo más pequeño, y esto se debe a que la red también se va haciendo cada vez más pequeña. Cabe destacar que a pesar de que las redes se hacen más pequeñas éstas siguen conservando caminos cortos dentro de ellas.

Las distribuciones de las conexiones obtenidas para estas redes continúan estando sesgadas hacia la derecha, sin embargo las redes pierden su distribución original y los errores del ajuste a una distribución tipo ley de potencia (**Error del  $\alpha$** ) y una distribución tipo exponencial (**Error del  $\beta$** ), van disminuyendo conforme el porcentaje del ataque aleatorio va aumentando [ver apéndice A].

La disminución en los errores del coeficiente de distribución, no se debe a un ajuste mejor a la distribución tipo ley de potencia o exponencial, se debe a que el número de nodos que poseen un determinado número de conexiones desaparece por completo haciendo que se tengan pocos datos para calcular el error.

Los resultados de la dimensión fractal ( $d$ ), muestran que para las tres redes analizadas, cuando se eliminan nodos de forma aleatoria, la dimensión fractal ya no se puede calcular de forma correcta, porque el método de conteo por cajas no puede comprobar que estas redes sean auto-similares y que posean relaciones de escala, pues la forma en que las redes llenaban el espacio que las contenía cambio. En la tabla 8, se puede observar que con eliminar de forma aleatoria el 10% del total de los nodos, la medición de la dimensión fractal ya no es correcta.

Tabla 8. Resultados del análisis de vulnerabilidad hecho a la tomografía del paciente B, utilizando eliminación aleatoria.

	A	N	Número de nodos eliminados	Z	C	$\ell$	Error del $\alpha$	Error del $\beta$	d
<b>Matriz</b>	32*32	79		2	0.122	0.066	0.358	0.264	1.278
<b>Porcentaje</b>	1%	39	2	2	0.068	0.102	0.278	0.149	1.038
	5%	50	5	2	0.106	0.100	0.364	0.260	1.121
	10%	23	9	2	0.144	0.185	0.356	0.258	0.909
	15%	26	13	2	0.128	0.150	0.313	0.206	0.962
<b>Matriz</b>	64*64	340		3	0.279	0.035	0.735	0.441	1.395
<b>Porcentaje</b>	1%	334	6	3	0.279	0.033	0.721	0.344	1.390
	5%	268	18	2	0.262	0.039	0.471	0.298	1.411
	10%	183	35	2	0.267	0.051	0.512	0.087	1.326
	15%	70	52	3	0.303	0.122	0.294	0.162	1.144
<b>Matriz</b>	128*128	1248		2	0.180	0.009	0.674	0.395	1.470
<b>Porcentaje</b>	1%	1117	10	2	0.193	0.009	0.680	0.402	1.449
	5%	379	63	2	0.213	0.024	0.500	0.240	1.203
	10%	129	126	2	0.213	0.044	0.678	0.649	0.953
	15%	105	188	2	0.251	0.055	0.647	0.442	1.032

En la figura 24(a), se observa el esqueleto del recorte de tamaño 128\*128 hecho a la tomografía del paciente B, y en la figura 24(c), se muestra el mismo esqueleto solo que después de haber eliminado 1% del total de nodos en la red de forma aleatoria.

Si observamos los resultados del análisis de estructura para este ejemplo [ver tabla 8], podemos observar que esta red conserva una estructura similar a la red original, es decir la red atacada sigue siendo una red poco conectada al conservar un coeficiente de agrupamiento bajo, con una distribución sesgada hacia la derecha y con un promedio de la longitud del camino más corto igual a 0.009, lo que le permite a la red seguir siendo eficiente en el transporte.

Para el análisis de la geometría, la red que queda después de ser atacada posee una dimensión fractal igual a 1.449, dimensión que es muy parecida a la red original que fue de 1.470, es decir que la red después de eliminar sus nodos de forma aleatoria continua describiendo el espacio que ocupa la red de forma similar a la original.

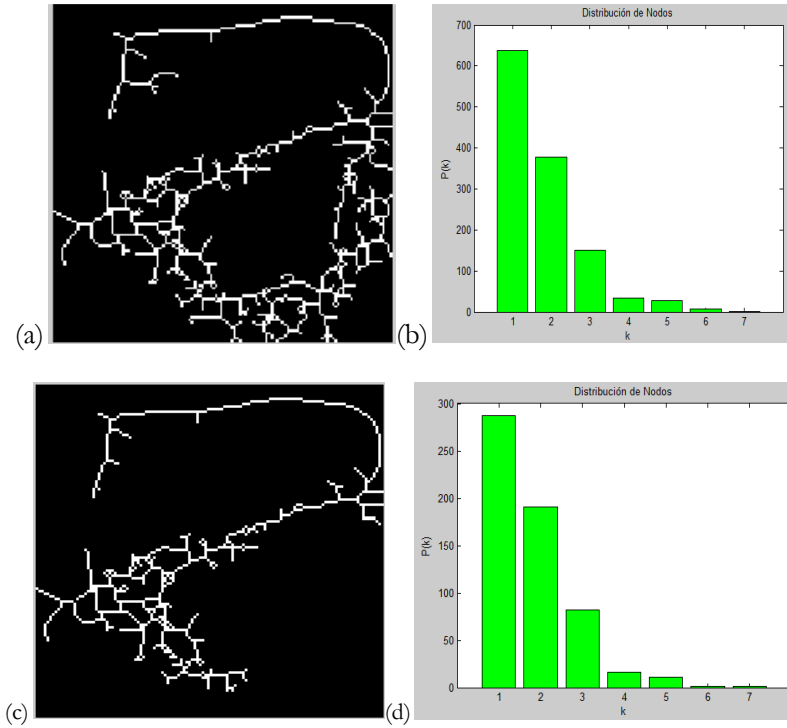


Figura 24. Ejemplo de una taque aleatorio. En la figura 24(a) se muestra el esqueleto del recorte hecho a la tomografía del paciente B de tamaño 128\*128 pixeles, la figura 24(b) muestra la distribución de los nodos en la red modelada a partir del recorte, donde  $P(k)$  es el número de nodos que tienen  $k$  conexiones, en la figura 24(c) se observa el esqueleto que queda después de haber eliminado de forma aleatoria el 1% del total de los nodos en la red y en la figura 24(d) se muestra la distribución después de realizado la eliminación de los nodos.

### 4.3.2 Ataque dirigido

Los resultados del análisis de estructura, obtenidos de la eliminación de nodos de forma dirigida muestran que tanto el promedio de grado para los nodos de las redes como el coeficiente de agrupamiento cambian muy poco, dando como resultado que después de ser atacadas las redes de forma dirigida, estas redes siguen estando poco conectadas.

En el caso de las mediciones del promedio de la longitud del camino más corto, los resultados muestran que este promedio va disminuyendo, por lo que aun cuando la red es atacada cualquier par de nodos se pueden conectar a través de pocas conexiones.

Las distribuciones obtenidas para las 24 redes analizadas, todas se encuentran sesgadas hacia la derecha, sin embargo al eliminar los nodos con grado 4, estas redes pierden este sesgo hacia la derecha, por lo que la distribución ya no es tipo ley de potencia ni exponencial.

Los resultados de la dimensión fractal muestran que la red, pierde sus propiedades de objeto fractal al eliminar los nodos con grado 4, como se pudo observar en la tabla 9 cuando se eliminan estos nodos de forma dirigida, las mediciones obtenidas de la dimensión fractal no son correctas, esto debe a que ya no se puede encontrar una relación entre el espacio que cubre el objeto y la resolución a la que es medido este espacio.

En la tabla 9, se pueden observar los resultados obtenidos del análisis de estructura y del análisis geométrico hecho a las redes obtenidas a partir de la tomografía del paciente A, después de eliminar los nodos de forma dirigida, los resultados completos pueden observarse en el apéndice A.

Tabla 9. Resultados del estudio de vulnerabilidad para la tomografía del paciente A, utilizando eliminación dirigida.

	A	N	Número de nodos eliminados	Z	C	$\ell$	$d$	Error del $\alpha$	Error del $\beta$
<b>Matriz</b>	32*32	98		2	0.169	0.061	1.3049	0.575	0.616
<b>Dirigido</b>	7	97	1	2	0.158	0.061	1.3028	0.206	0.159
	6	95	3	2	0.126	0.059	1.2985	0.250	0.172
	5	97	1	2	0.166	0.060	1.3028	0.320	0.352
	4	56	10	2	0.108	0.085	1.1703	0.187	0.044
<b>Matriz</b>	64*64	340		3	0.279	0.035	1.395	0.735	0.485
<b>Dirigido</b>	7	334	6	2	0.262	0.03	1.392	0.709	0.409
	6	290	19	2	0.217	0.036	1.391	0.776	0.628
	5	167	21	2	0.226	0.048	1.237	0.405	0.267
	4	98	64	2	0.118	0.060	1.089	0.503	0.341
<b>Matriz</b>	120*128	630		2	0.231	0.0206	1.357	0.63561	0.298
<b>Dirigido</b>	7	627	3	2	0.228	0.020	1.356	0.6542	0.440
	6	618	12	2	0.205	0.020	1.355	0.5414	0.389
	5	599	20	2	0.204	0.020	1.347	0.7029	0.555
	4	59	84	2	0.106	0.080	0.916	0.4427	0.473

En la figura 24, se puede observar un ejemplo de un ataque dirigido a los nodos con grado igual con 5, hecho a la red obtenida a partir del recorte de tamaño 128\*128 de la tomografía del paciente A. Si tomamos en cuenta los resultados del promedio de grado que fue igual a 2 y el coeficiente de agrupamiento igual a 0.204, a red obtenida después de ser atacada, esta aún conserva las características de la red original, es decir la red continua siendo una red poco conectada [ver tabla 9].

La figura 24(c), muestra el esqueleto que se obtuvo después de que se eliminaron los nodos con grado igual a 5 y como se pudo observar en la figura 24(d) la gráfica de la distribución de grados dentro de la red una vez que ha sido atacada, pierde parte el sesgo hacia la derecha que tenía, además de disminuir el número nodos que poseen grados inferiores a 5.

En cuanto a la dimensión fractal pasa de 1.357 a 1.347, lo que nos indica que cuando esta red es atacada de forma dirigida a los nodos con grado 5, ésta aún describe el espacio que ocupa la red de forma similar a la red original.

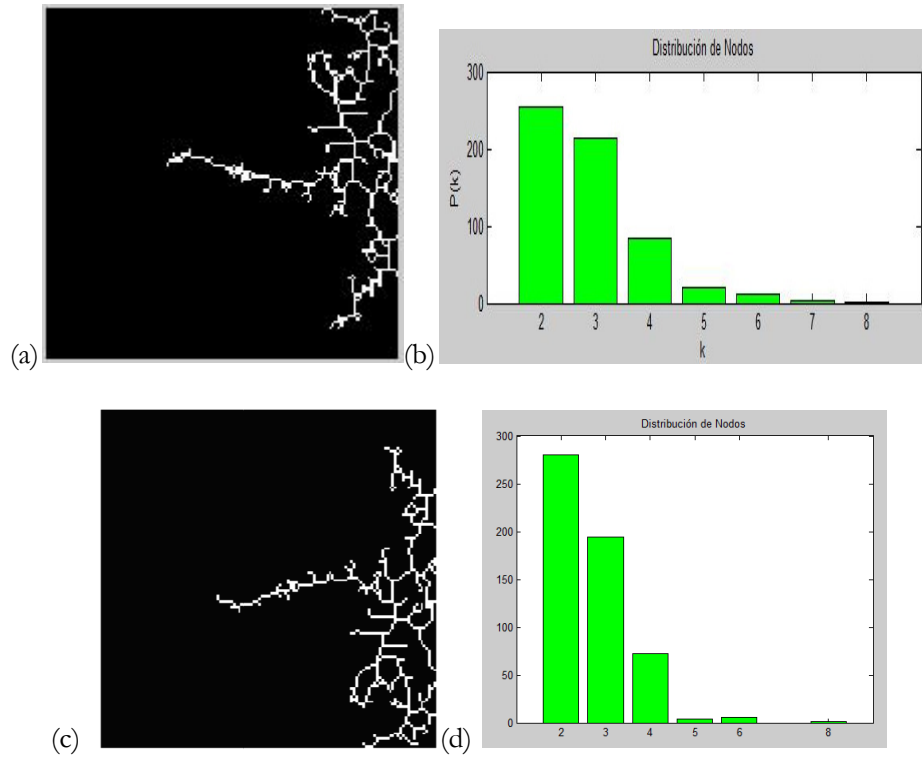


Figura 25. Ejemplo de una taque dirigido. En la figura 25(a) se muestra el esqueleto del recorte hecho a la tomografía del paciente A de tamaño 128\*128 pixeles, la figura 25(b) muestra la distribución de los nodos en la red modelada a partir del recorte, donde  $P(k)$  es el número de nodos que tienen  $k$  conexiones, en la figura 25(c) se observa el esqueleto que queda después de haber eliminado de forma dirigida los nodos con grado igual a 5 en la red y en la figura 25(d) se muestra la distribución después de realizado la eliminación de los nodos.

## 4.4 Análisis de los resultados de las redes obtenidas con el algoritmo propuesto

Los resultados del análisis de estructura muestran que las 30 redes generadas poseen una distribución sesgada hacia la derecha, sin embargo estas redes no poseen una distribución característica, provocando que en ocasiones se ajuste mejor a una distribución exponencial y en otras a una distribución tipo ley de potencia[ver apéndice B].

El promedio del coeficiente de agrupamiento se encuentra entre 0.017 y 0.358, lo que indica que las redes se encuentran medianamente conectadas.

En cuanto al promedio de la longitud del camino más corto para las 30 redes analizadas se encuentra entre 0.009 y 0.083. Mostrando que es posible conectar cualquier par de nodos a través de pocas conexiones.

Los resultados del análisis geométrico para las 30 redes generadas, muestran que estas redes poseen relaciones de escala en la forma en que estas redes ocupan el espacio que las contiene, lo que nos indica que las redes son similares a diferentes escalas.



En la tabla 10, se encuentran los resultados del análisis hecho a las redes obtenidas con el nuevo algoritmo, estas redes se generaron dentro de matrices de tamaño 32\*32 celdas.

Tabla 10. Redes generadas por el nuevo algoritmo

<b>Matriz</b>	<b>N</b>	<b>Z</b>	<b>C</b>	<b><math>\ell</math></b>	<b>Error del <math>\alpha</math></b>	<b>Error del <math>\beta</math></b>	<b><math>d</math></b>
<b>A</b>	110	3	0.375	0.039	0.423	0.367	1.423
<b>B</b>	201	3	0.329	0.071	0.629	0.473	1.533
<b>C</b>	42	2	0.170	0.081	0.267	0.385	1.081
<b>D</b>	101	2	0.286	0.063	0.553	0.308	1.302
<b>E</b>	91	2	0.175	0.082	0.504	0.376	1.284
<b>F</b>	111	2	0.265	0.060	0.257	0.188	1.364
<b>G</b>	97	3	0.358	0.071	0.644	0.508	1.278
<b>H</b>	178	3	0.347	0.058	0.437	0.323	1.493
<b>I</b>	79	2	0.128	0.083	0.178	0.095	1.256
<b>J</b>	99	2	0.236	0.049	0.310	0.333	1.340

En la figura 26 se puede observar un ejemplo de las redes obtenidas a partir del nuevo algoritmo propuesto, esta red es generada en una matriz de 64\*64 celdas.

Las mediciones obtenidas para analizar la estructura de red fueron las siguientes, el promedio de grado es igual a 2 y su coeficiente de agrupamiento es de 0.261 [ver apéndice B], indicándonos que la red se encuentra poco conectada [ver figura 26(a)].

Mientras que la medición del promedio de la longitud del camino más corto fue de 0.035, es decir que son necesarios 28 saltos o conexiones para conectar cualquier par de nodos dentro de esta red.

La forma en que se distribuyen las conexiones dentro de la red se puede ver en la figura 26(b), como se puede observar la distribución se encuentra sesgada hacia la derecha y se ajusta a una distribución tipo ley de potencia con un error de aproximación de 0.484 y a una distribución exponencial con error de 0.316 [ver apéndice B].

El resultado del análisis de geometría hecho para el recorte de tamaño 64\*64 pixeles, muestra que la red tiene una dimensión fractal es igual a 1.36, mostrando que esta red posee relaciones de escala.

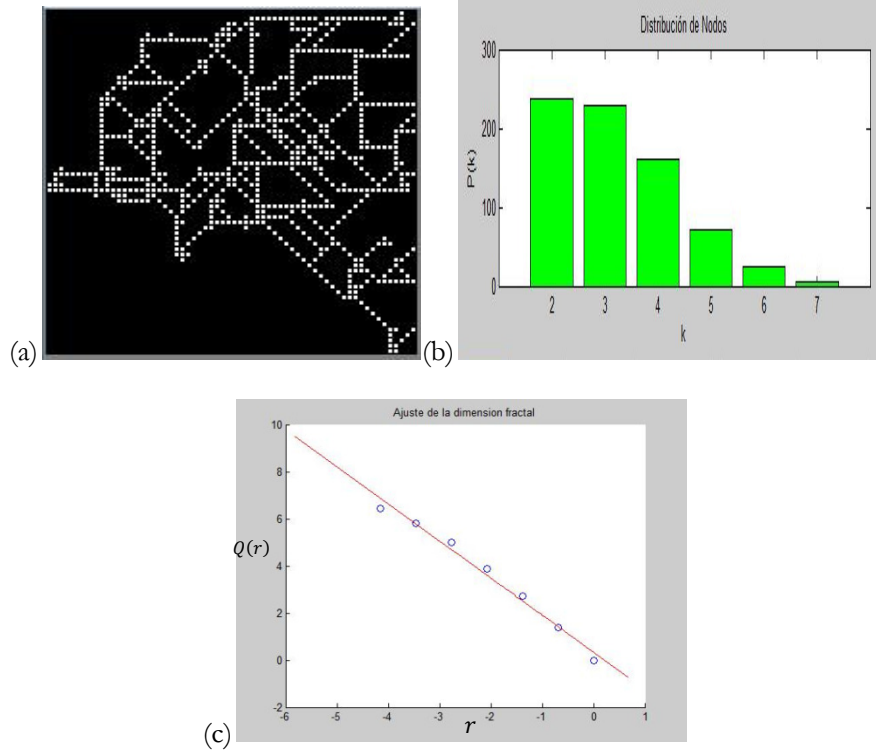


Figura 26. Red obtenida con el algoritmo propuesto, tamaño de la matriz de 64\*64 celdas: (a) Imagen de la red obtenida, (b) distribución de los nodos donde  $k$  es el número de conexiones que pueden tener los nodos en la red,  $p(k)$  son el número de nodos que poseen esas conexiones y (c) gráfica de la dimensión fractal donde  $r$  es el tamaño de la caja y  $Q(r)$  el número de mediciones hechas por cada caja, en escala log-log.

En la figura 27(a) se observa el esqueleto de una de las redes generadas por el algoritmo propuesto, la red fue creada dentro de una cuadrícula de 128\*128 celdas.

Si observamos los resultados del análisis de estructura para este ejemplo [ver apéndice B], podemos concluir que esta red conserva una estructura similar a las redes generadas con el nuevo algoritmo propuesto y en un tamaño de cuadrícula igual. Esta red se encuentra poco conectada al conservar un coeficiente de agrupamiento bajo, con una distribución sesgada hacia la derecha y con un promedio de la longitud del camino más corto igual a 0.009, lo que le permite a la red seguir conectando cualquier par de nodos a través de pocas conexiones. La red posee una dimensión fractal igual a 1.638.

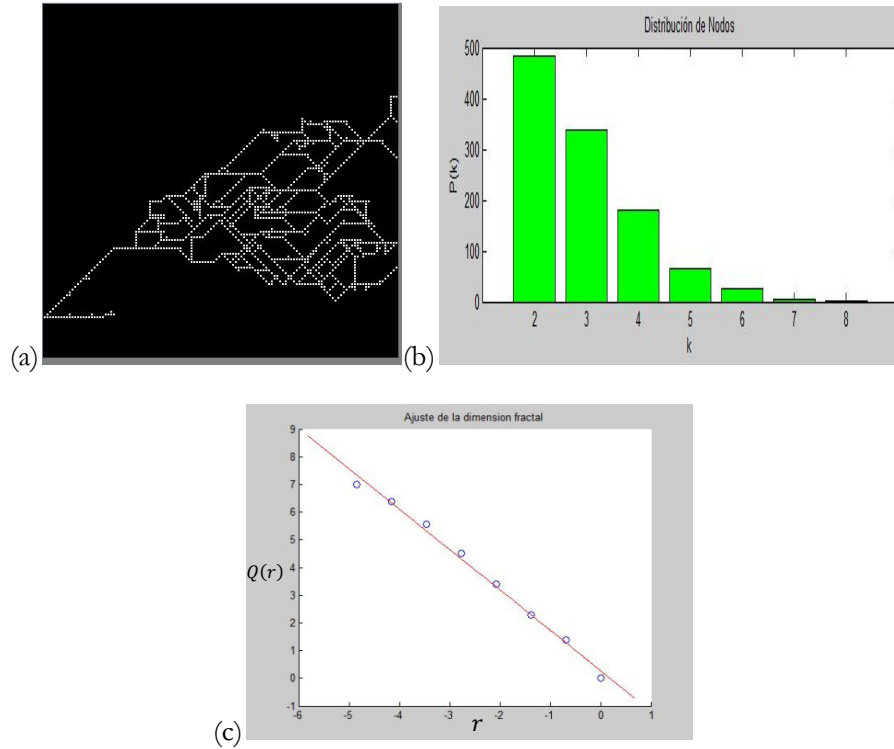


Figura 27. Red obtenida con el nuevo algoritmo, tamaño de la matriz 128\*128. (a) Es la imagen de la red obtenida, (b) es la distribución de los nodos donde  $k$  es el número de conexiones que pueden tener los nodos en la red,  $p(k)$  son el número de nodos que poseen esas conexiones y (c) es gráfica de la dimensión fractal donde  $r$  es el tamaño de la caja y  $Q(r)$  el número de mediciones hechas por cada caja, en escala log-log.

## 4.5 Análisis de los resultados de las redes obtenidas con el algoritmo de invasión-percolación

Para realizar el análisis de las redes producidas por el algoritmo de Invasión-percolación, como se indicó en el capítulo anterior se generaron 10 redes con este algoritmo. El espacio en el que las redes se desarrollaron fueron en cuadrículas de 32\*32 celdas. Los resultados completos de análisis se puede observar en el apéndice C.

Los resultados del análisis de estructura, muestran que las redes obtenidas por el algoritmo de Invasión-percolación presentan notables diferencias con respecto a las estructuras encontradas en las redes obtenidas de las imágenes de tomografía. Para las 10 redes generadas, el promedio de grado es 4 [ver tabla 12], provocando que las mediciones del coeficiente de agrupamientos sean altas entre 0.47 y 0.54.

El tipo de distribución que se encontró en las redes generadas por el algoritmo de invasión-percolación, es una distribución tipo Poisson, esta distribución nos indica que la mayoría de los nodos en la red poseen el mismo número de conexiones.

Los resultados del promedio del camino más corto indican que es posible conectar dos pares de nodos a través de pocas conexiones, haciendo que este tipo de redes también sean eficientes para el transporte.

El análisis geométrico de las redes, muestra que la dimensión fractal para estas redes se encuentra entre 1.36 y 1.67, lo que nos indica que estas redes son objetos fractales y que son capaces de llenar de un 50% en adelante el espacio donde se desarrollaron.

Tabla 11 .Redes generadas por el algoritmo de invasión-percolación

<b>Matriz</b>	<b>N</b>	<b>Z</b>	<b>C</b>	<b><math>\ell</math></b>	<b><math>\alpha</math></b>	<b><math>d</math></b>	<b>Error del <math>\alpha</math></b>
<b>A</b>	130	4	0.530	0.082	0.157	1.363	1.0699
<b>B</b>	236	4	0.548	0.082	0.879	1.570	1.0782
<b>C</b>	308	4	0.477	0.070	0.407	1.660	0.7251
<b>D</b>	320	4	0.490	0.076	0.490	1.669	0.9407
<b>E</b>	289	4	0.488	0.078	0.512	1.632	1.1339
<b>F</b>	501	4	0.514	0.075	0.825	1.597	1.2255
<b>G</b>	324	4	0.496	0.075	0.571	1.673	1.4048
<b>H</b>	256	4	0.513	0.078	0.104	1.589	0.6932
<b>I</b>	130	4	0.530	0.082	0.157	1.363	1.0699
<b>J</b>	236	4	0.548	0.082	0.879	1.5706	1.0782

En la figura 25, se muestra ejemplo de una red generada con el algoritmo de Invasión-percolación, en una cuadrícula de 64\*64 celdas, como se puede observar en esta figura, el espacio que ocupa la red es superior al 50% del total del espacio donde se encuentra, obteniendo se una dimensión fractal de 1.545[ver figura 25(c)].

El resultado del promedio de grado para esta red es de 4 y el resultado del coeficiente de agrupamiento fue de 0.521, lo que nos indica que esta red se encuentra más conectada que las redes obtenidas de las imágenes de tomografía y las redes obtenidas del algoritmo propuesto.

La gráfica de la distribución de grados dentro de la red, muestra que la distribución es de tipo Poisson, esta distribución es característica de las redes formadas aleatoriamente. Al formarse un nuevo nodo y sus conexiones dentro de la red, este no tiene preferencia sobre un nodo en particular, recordemos que la forma en que es escogido el lugar de un nuevo nodo en la red, se hace a través de las probabilidades dentro de la red [ver figura 25(b)].

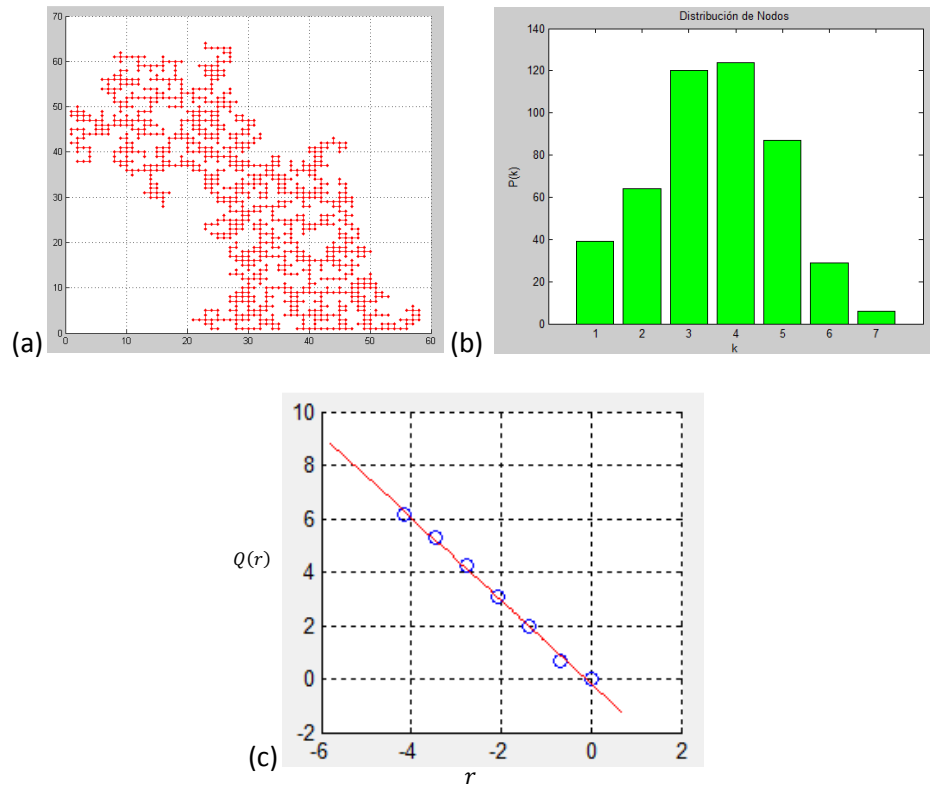


Figura 28. Red obtenida con el algoritmo de Invasión percolación de un tamaño de matriz de 64\*64 celdas. (a)Imagen de la red obtenida, (b) distribución de los nodos y (c) cálculo de la dimensión fractal.

#### 4.5.1 Comparación de los resultados del análisis de las imágenes de tomografía contra dos algoritmos de simulación

Con la intención de evaluar los resultados obtenidos de los análisis realizados a las redes generadas por el algoritmo de Invasión-percolación y a las redes producidas por el nuevo algoritmo, se realizó una comparación contra los resultados obtenidos del análisis hecho a las redes obtenidas de las imágenes de tomografía, utilizando gráficas por cada una de las características analizadas.

Se compararon 10 redes generadas por el nuevo algoritmo y 10 redes generadas por el algoritmo de percolación, contra los resultados obtenidos de las redes vasculares modeladas. Todas estas redes son de tamaño 32\*32 pixeles.

En la figura 29, se puede observar la comparación de los resultados obtenidos de la medición de la longitud promedio del camino más corto. En el eje de las ordenadas se encuentra la dimensión obtenida y en el eje de las abscisa se encuentra el número de experimento. Los puntos de la gráfica de forma redonda corresponden a los resultados obtenidos de las redes generadas por el algoritmo de Invasión-percolación, mientras que los puntos en forma de diamante corresponde a las mediciones hechas a las redes obtenidas de las imágenes de tomografía, por último los puntos en forma de estrella corresponden a los resultados de las redes generadas con el algoritmo propuesto. Como se puede observar las longitudes promedio del

algoritmo de Invasión-percolación son más pequeñas que las obtenidas el algoritmo propuesto y las longitudes de las redes reales (recordemos que la medición es  $1/\ell$ ).

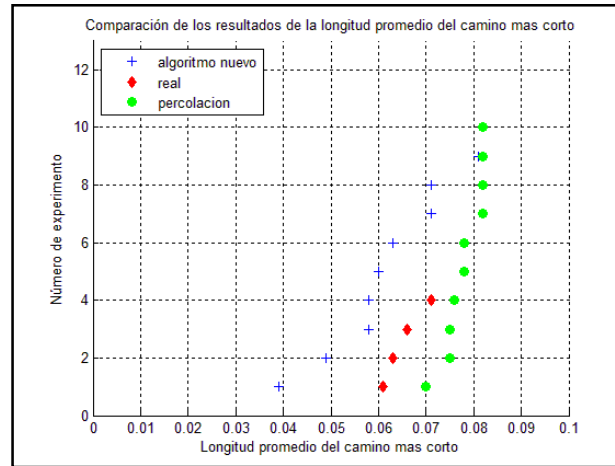


Figura 29 Resultados de la comparación del camino más corto.

En la figura 30, se observa de forma muy clara como los resultados del exponente de distribución hechos a las redes generadas por el algoritmo de Invasión-percolación (puntos redondos), están muy alejados de los resultados obtenidos de las redes reales y de las redes generadas con el nuevo algoritmo, esto se debe a que la distribución de las redes generadas por el algoritmo de Invasión-percolación es de tipo Poisson, lo que provoca que su exponente al ajustarlo a una distribución tipo ley de potencias quede muy por debajo de las otras redes. El exponente de las otras redes es más alto y esto se debe a que poseen una distribución sesgada a la derecha, es decir en este tipo de redes existen nodos muy conectados y nodos poco conectados. Observamos también que los resultados de las rede reales y la redes generadas con el algoritmo propuesto se traslapan, lo que indica que guardan una distribución parecida.

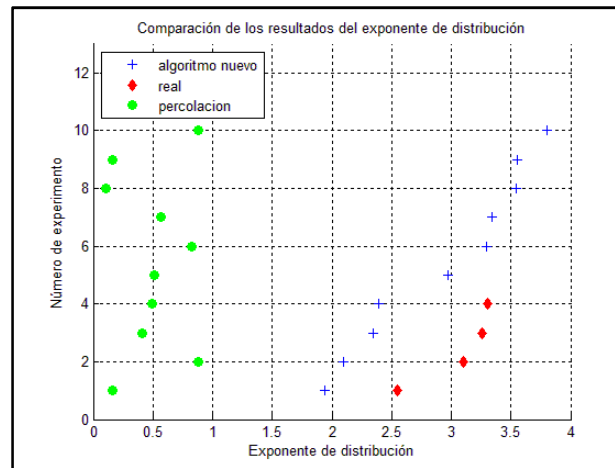


Figura 30. Resultados de la comparación del exponente de distribución.

Los resultados de las mediciones del coeficiente de agrupamiento como se puede observar en la figura 31, para el algoritmo de Invasión-percolación, se encuentra en un rango de 0.4 y 0.6 (puntos redondos) lo que indica que estas redes se encuentran muy conectadas, en cuanto a los resultados obtenidos de las redes reales son muy bajos entre 0.1 y 0.3 (redes poco conectadas), los resultados del nuevo algoritmo se traslapa con los resultados de las redes reales, aunque el rango en que se encuentra las mediciones es mayor dando como resultado redes un poco más conectadas.

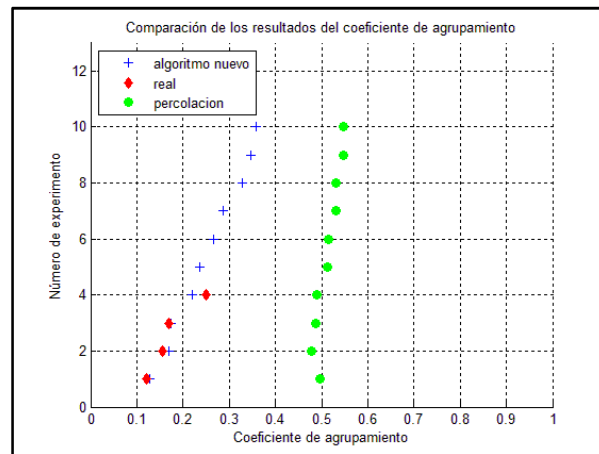


Figura 31. Resultados de la comparación del coeficiente de agrupamiento.

La medición de la dimensión fractal que es una medida de auto-similitud y escalamiento hecha a las redes, nos indican que los tres tipos de redes son objetos fractales, y que por lo tanto pequeñas partes de las redes son similares a partes más grandes de las redes. Para el algoritmo de Invasión-percolación, sus dimensiones son más grandes que las obtenidas por el algoritmo nuevo y las redes reales.

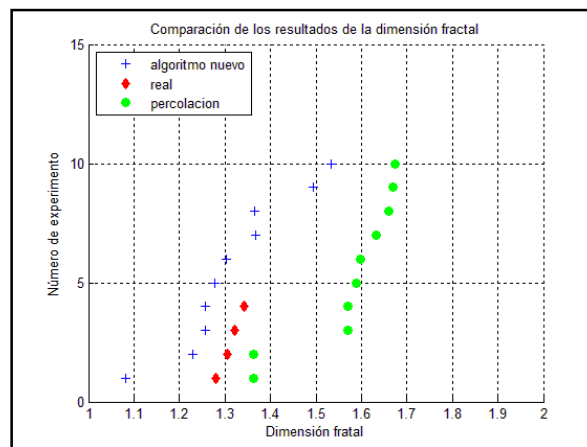


Figura 32. Comparación de los resultados de la dimensión fractal.

Se puede observar que las redes generadas con el algoritmo de invasión percolación no cumple con ninguna de las características de las medidas tomadas a las redes reales, esto se debe que el algoritmo de percolación genera redes altamente conectadas y con una distribución tipo Poisson, lo que significa que casi todos los nodos tienen las mismas conexiones, en este caso la redes generadas tiene un promedio de conexiones de 4 muy superior al encontrado en las redes reales.

Sin embargo, el algoritmo de invasión percolación frecuentemente se utiliza para simular estos fenómenos [13] y esto debe a que el algoritmo modela el comportamiento fractal de las redes “muy bien”. Estudios realizados donde es inducido el cáncer en ratones muestran que la dimensión fractal para ellos es alta entre 1.8-19 y es entonces que el algoritmo de invasión percolación es un buen modelo que representa su comportamiento fractal, aunque no la estructura de las redes.

## 4.6 Resultados del análisis de estabilidad lineal

Los puntos fijos encontrados después de hacer el análisis de estabilidad fueron:

$$p_1 = (C_1, P_1, I_1) = (0, 0, \xi/b_I)$$

para este punto,

$$\tau = -\delta - b_I \quad y \quad \Delta = \delta b_I,$$

Obteniendo los valores propios

$$\lambda_1 = -\delta \quad y \quad \lambda_2 = -\delta.$$

Como los valores propios son reales del mismo signo, entonces el punto fijo es un nodo, la estabilidad del nodo está dada por  $\tau < 0$  entonces el nodo es estable. Incluso podríamos decir que, los tiempos de relajación  $t_1 = 1/\lambda_1$  y  $t_2 = 1/\lambda_2$  son  $t_1 = -1/b_I$  y  $t_2 = -1/\delta$  y lo que nos dice esto es que la perturbación decae muy rápidamente al estado estacionario ya que  $\lambda_1, \lambda_2 < 0$  por lo tanto son estables ante pequeñas perturbaciones.

Para los otros dos puntos fijos

$$P_2 = (C_2, P_2, I_+)$$

$$P_3 = (C_3, P_3, I_-)$$

El valor de los inhibidores y de las células cancerosas será:

$$\begin{aligned} I_+ &= \gamma C_2 & I_- &= \gamma C_3 \\ C_2 &= \frac{-(\gamma + \epsilon - W) + \sqrt{(\gamma + \epsilon - W)^2 - 4\epsilon\gamma}}{2\epsilon\gamma} \\ &y \\ C_3 &= \frac{-(\gamma + \epsilon - W) - \sqrt{(\gamma + \epsilon - W)^2 - 4\epsilon\gamma}}{2\epsilon\gamma} \end{aligned}$$

Obtenemos los siguientes valores propios



$$\lambda_1 = \frac{1}{4W} \left( -Y_+ \pm \sqrt{Y_+^2 - 16b_l \delta W \Gamma} \right)$$

$$\lambda_2 = \frac{1}{4W} \left( -Y_- \pm \sqrt{Y_-^2 - 16b_l \delta W \Gamma} \right)$$

Para el caso  $(C_2, I_2)$  la solución es estable mientras que para  $(C_3, I_3)$  es inestable, siempre y cuando  $Y_+ > 0$ .

## Capítulo 5

# Conclusiones y trabajo futuro

---

La importancia del proceso de Angiogénesis en el desarrollo de las neoplasias malignas ha llevado a buscar nuevos enfoques que incrementen el conocimiento sobre sus características y desarrollo, lo que permitiría en un futuro generar nuevas terapias para su control.

Los análisis presentados en esta tesis son una muestra de estos nuevos enfoques utilizados, al modelar la red vascular producida por el proceso de angiogénesis a partir de imágenes de tomografía, como una red nodos y aristas. Y al analizar el porque de la importancia de los inhibidores y promotores de la angiogénesis en el crecimiento de las células cancerosas en un sistema de ecuaciones diferenciales no lineales. A continuación se muestran las conclusiones de estos análisis.

### 5.1 Conclusiones

Los resultados obtenidos del análisis estructural hecho a las 16 redes obtenidas a partir de las imágenes de tomografía muestra que estas redes se encuentran poco conectadas al poseer promedios de grado entre 2 y 3, dando como resultado que las 16 redes posean coeficientes de agrupamiento bajos menores a 0.4.

A pesar de que estas redes se encuentran poco conectadas, los resultados de la medición del promedio del camino más corto para las 16 redes son pequeños, lo que hace posible que cualquier nodo en la red se pueda llegar a cualquier otro nodo a través de pocos saltos, haciendo a este tipo de redes eficientes para el transporte.

La siguiente característica medida en las 16 redes obtenidas de las imágenes de tomografía fue la distribución que presentan las conexiones dentro de las redes, los resultados muestran que estas redes presentan un sesgo hacia la derecha en sus distribuciones, este sesgo es característico de las distribuciones tipo exponencial y tipo ley de potencia. Al medir el error del ajuste hacia las dos distribuciones, se obtuvo que las redes se ajustan mejor a una distribución tipo exponencial.

En cuanto al resultado del análisis de geométrico hecho a las 16 redes, los resultados muestran que estas redes poseen características fractales, es decir éstas redes se encuentran formadas por partes pequeñas que a su vez forman una estructura más grande con características de ocupación similar a las piezas pequeñas.

Para continuar con el análisis de las redes vasculares, también se propuso realizar un análisis de vulnerabilidad a estas redes. Los resultados muestran que las 16 redes obtenidas pierden sus propiedades de forma más rápida, si la eliminación de los nodos se hace de forma aleatoria. Aunque esto no garantiza que en todos los casos se cumpla debido a la misma naturaleza con que se realizan la eliminación. Es por esto que, una forma más segura de realizar la eliminación es haciéndola de forma dirigida, por que esto, nos asegura que al quitar las conexiones de 4 se perderán las propiedades de la red. Este análisis podría ayudarnos a diseñar nuevas terapias enfocadas suspender el suministro de oxígeno y nutrientes a las neoplasias malignas, al encontrar los nodos más conectados para así realizar de alguna forma su eliminación.

El que las 16 redes posean características de las redes complejas y sean consideradas como objetos fractales hace posible de que este tipo redes sean factibles para su modelación y simulación porque si logramos obtener un algoritmo que simule el comportamiento de la red a una escala pequeña entonces este comportamiento sería similar al que se tendría a una escala superior.

Durante el desarrollo de esta tesis también se propuso un nuevo algoritmo que simulara las características medidas de las redes vasculares. Los resultados del análisis de estructura hecho a 10 redes generadas con este algoritmo, muestran que estas redes poseen promedios de la longitud del camino más corto, iguales o más grandes que los encontrados en las redes vasculares, es decir, que se necesitan más conexiones para conectar cualquier par de nodos en la red, que las que se necesitan en las redes obtenidas de las imágenes de tomografía. Los resultados del promedio de grado muestran que este se encuentra entre 2 y 3, haciendo que su coeficiente de agrupamiento se encuentre entre 0.17 y 0.35, rango en el que se encuentran los coeficientes obtenidos de las redes vasculares.

Las distribuciones de las conexiones en las redes muestran que se encuentran sesgadas hacia la derecha y la medición del error del ajuste indica que estas redes poseen distribuciones tipo exponencial.

El siguiente análisis que se realizó a las redes generadas con el nuevo algoritmo es el análisis de geométrico, en el cual se obtuvieron dimensiones fractales entre 1.05 y 1.5, lo cual indica que este tipo de redes también guarda una relación en la forma en la que esta ocupa el espacio que la contiene, es decir posee un comportamiento de objeto fractal.

Si embargo el comportamiento de objeto fractal en las redes vasculares de algunos ratones fue descubierto en el año 2000 por James Baish y Rakesh Jain [17], ellos utilizaron el algoritmo de Invasión-percolación para simular el comportamiento de las redes vasculares, utilizando solo el análisis geométrico para su caracterización. Es por ello que también utilizamos este algoritmo para la

comparación de los resultados del nuevo algoritmo propuesto y los resultados de las redes obtenidas de las imágenes de tomografía.

Al simular este algoritmo, los resultados obtenidos del análisis de estructura muestran que las redes generadas, poseen coeficientes de agrupamientos entre 0.47 y 0.54 valores que son altos considerando los valores obtenidos de las redes modeladas a partir de las tomografías y las redes generadas por el nuevo algoritmo.

Estos valores de agrupamiento y el promedio de grado igual a 4 obtenido para todas las redes generadas hacen que estas redes posea promedios de la longitud del camino más corto, más pequeños que todas las redes hasta ahora analizadas haciendo que estas redes sea aun más eficientes que las anteriores al poder conectar cualquier par de nodos utilizando menos conexiones que los anteriores, en cuanto al tipo de distribución, se encontró que este tipo de redes poseen una distribución tipo Poisson.

Para el análisis de geométrico de estas redes se obtuvieron dimensiones fractales entre 1.36 y 1.66, los que nos indica que estas redes también son objetos fractales, pero estas dimensiones no coinciden con las dimensiones encontradas en las redes vasculares.

Finalmente para concluir el análisis de las redes vasculares, podemos decir que las redes generadas por el algoritmo de Invasión-percolación a pesar de que son objetos fractales, no cumplen con las características de estructura encontradas en las redes vasculares. Sin embargo las redes generadas por el algoritmo propuesto, mostraron que si poseen algunas de las características encontradas y que por lo tanto es un mejor algoritmo de simulación para generar este tipo de redes.

El analizar el sistema no lineal nos ayudo a determinar que las células cancerosas no pueden crecer y consecuentemente extinguirse. Esto ocurre cuando  $C=0$ ,  $P=0$  e  $I=0$ . El tumor se extingue en nuestro modelo ya que solamente estamos considerando células que requiere de la presencia de promotores para la división celular. Si el nivel de promotores no es suficiente, la tasa de muerte es superior que la tasa de división celular. En la realidad, sin embargo, es posible que un pequeño grupo de células tumorales sobreviva.

La población de células cancerosas crece hasta niveles significativos  $C = \hat{C}$ . Como las células cancerosas requieren promotores para crecer y los promotores son producidos por ellas mismas. Así entonces, si comenzamos con un número relativamente pequeño las células cancerosas, está pequeña población no podrá producir suficientes promotores para cambiar el balance respecto a los inhibidores. Consecuentemente, las células cancerosas se extinguen. De otra manera si comenzamos con un conjunto de células cancerosas suficientemente grande como para producir promotores de tal manera que supere al de los inhibidores entonces el crecimiento de células cancerosas se garantiza hasta el nivel  $\hat{C}$ .

Por lo tanto el modelo concuerda con la hipótesis de que el balance entre inhibidores y promotores tumorales es la fuerza que maneja el patrón de comportamiento de las células cancerosas. Y si las condiciones son adecuadas entonces las células cancerosas iniciarán un camino estable hacia la ocurrencia de canceres multifocales. El mejor ejemplo de tal promoción-inhibición es la angiogénesis.

## 5.2 Trabajo futuro

A continuación se presentan algunas posibles líneas de trabajo a futuro derivadas de los resultados obtenidos de los dos análisis realizados durante la tesis.

### 5.2.1 Nueva modelación de la red vascular

En 1999 West, Brown y Enquist [25] propusieron un modelo general para generar la estructura del sistema vascular en algunas plantas basados en naturaleza jerárquica de las ramificaciones en forma de árbol. Análisis hechos a este modelo muestra que no se requiere necesariamente tener una estructura de árbol ni tampoco se requiere la naturaleza jerárquica de la red para obtener redes auto-similares. Sin embargo, la forma de árbol acorta la distancia de la longitud total de la red, aumentando así su viabilidad y eficiencia.

Debido a estas investigaciones y tomando en cuenta los resultados obtenidos de la modelación hecha a la red vascular en esta tesis, que muestra que este tipo de red es auto-similar y que además es una red que necesita ser eficiente en el transporte, se propone utilizar este nuevo tipo de modelación para la formación de la red, en forma jerárquica basándonos más en la forma en que estas se forman de manera natural.

La nueva modelación podrá describir la ramificación continua de la red, iniciando desde un nivel cero hasta un nivel  $L$  de ramas. La arquitectura será caracterizada por dos parámetros, relacionados con el número de ramas (hijas) derivadas de otra rama que las genera (el padre) y el tamaño de cada rama.

El procedimiento inicial de la nueva modelación será muy similar al utilizado en la tesis. El análisis de la imagen se llevará de la misma forma, haciendo un pre-procesamiento a la imagen, para después segmentarla y extraer la red vascular, para finalmente encontrar su esqueleto.

Después de realizar el análisis de la imagen de tomografía, el siguiente paso será analizar el esqueleto de la red vascular. Y entonces se analizará cada pixel de la imagen representada por una matriz binaria. Para formar la red se analiza esta matriz, la celda que tenga valor igual con uno y que tenga más de dos ramas será tomada como un nodo en la red (padre), las celdas adyacentes que tenga valor igual a uno formaran las ramas hijas. Las ramas encontradas tendrán una longitud igual al número de pixeles que tengan valor igual (adyacencia de 8) mientras que no se ramifique. La modelación propuesta se muestra en la siguiente figura 32.

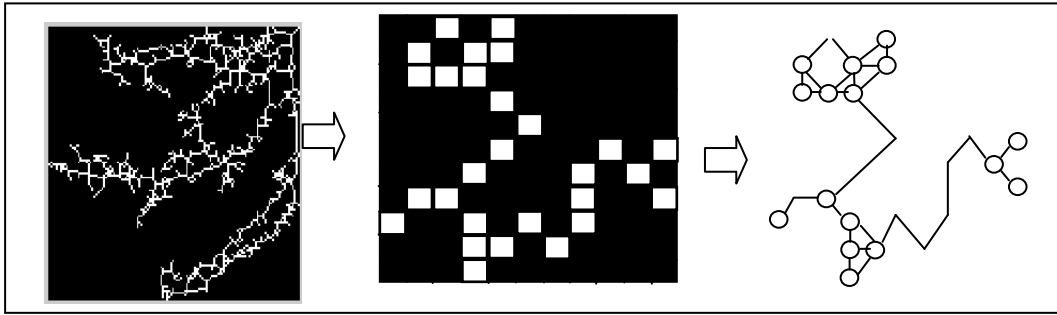


Figura 33. Modelación de la red vascular tumoral. Ejemplo de la modelación de la red vascular tumoral a una red a partir del análisis de las imágenes de tomografía

## 5.2.2 Análisis de estabilidad lineal con retardos

Como se vio el sistema no lineal analizado es muy limitado, por la dependencia que tiene hacia los parámetros iniciales. Sin embargo este sistema nos permite observar como los puntos fijos se crean, desaparecen o cambian su estabilidad. Para ello incluiremos cambios cualitativos en la dinámica de estos parámetros también llamadas bifurcaciones y los valores de los parámetros donde sucede estos cambios se les conoce como “puntos de bifurcación”.

Las bifurcaciones son importantes porque nos dan modelos de transición e inestabilidad teniendo un parámetro de control. Es por esto que, el siguiente paso para nuestro análisis del sistema no lineal será incorporar un parámetro temporal (retardos) al modelo para incluir conductas más complejas como son las bifurcaciones.

## 5.2.3 Modificación del sistema no lineal

Con la idea de incluir conductas más complejas y reales al sistema analizado, se propone incorporar al sistema no lineal analizado términos de difusión, que simulen a las células que cambian con respecto a su posición y no al tiempo.

Los resultados del análisis realizado en la tesis muestran que las células cancerosas dependen de los promotores e inhibidores y también de una tasa de mortalidad, pero recordemos que una característica de las neoplasias malignas es el desplazamiento de estas células a través del torrente sanguíneo, es por esta razón que, se propone la incorporación del término de difusión, el cual nos permitirá simular este comportamiento, con la finalidad de poder analizar un modelo más real.

# Referencias

- [1]. [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/projections/en/index.html](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/index.html).
- [2]. <http://www.inegi.gob.mx>.
- [3]. Tumor Angiogenesis Factor, Judah Folkman, Cancer Research 34,2104-2113, August 1974.
- [4]. Eugenia Corvera Poicarè, Facultad de Química]
- [5]. <http://www.cancer.gov/cancertopics/what-is-cancer>
- [6]. Molecular Biology of Cancer, Lauren Pecorino, Oxford,2006
- [7]. Angiogenesis an integrative approach from science to medicine; William D.Figg and Judah Folkman, Springer ISBN:978-0-387-71517-9
- [8]. Angiogénesis en Cáncer Renal; Miguel Ángel Jiménez Ríos y Mario E. Solares Sánchez; Cancerología 1 (2006): 113-121
- [9]. Modeling Cancer Biology; PhD. Kristin Cobb; Biomedical computation review.
- [10]. Digital Image Processing; R. C. Gonzalez y R. E. Woods; Prentice Hall, 3rd Edition; 2008.
- [11]. Networks in life: Scaling properties and eigenvalue spectra; I. Farkas, I. Derényi, A-l. Barabási T.Vicsek; Bibliometric Service, Library of the Hungarian Academy of Sciences, H-1245, Budapest, Hungary.
- [12]. Mining Graph Data; Diane J. Cook and Lawrence B. Holder; Jhon Wiley & Sons, Inc. 2007
- [13]. Statistical mechanics of complex networks; Reka Albert and Albert László Barabási; Reviews of modern physics, volume 64; January 2002.
- [14]. The structure and function of complex networks; M.E.J. Newman; Department of Physics, University of Michigan, Ann Arbor, MI 48109,U.S.A.
- [15]. Fractals and chaos, simplified for the life sciences; Larry S. Liebovitch; Oxford university press, Inc.; ISBN: 0-19-512024-8; 1998.
- [16]. Scale-Invariant Behavior and Vascular Network Formation in Normal and Tumor Tissue; Yuval Gazil, David A. Berk, Laurence T. Baxter and Rakesh K. Jain; Physical Review Letters, 75;12:2428-2431,1995.
- [17]. Fractals and Cancer; James W. Baish and Rakesh K. Jain; Cancer Research, 3683-3688, July, 2000.
- [18]. A Threshold Selection Method from Gray-Level Histograms; N. Otsu; IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics, 9(1):62-66. 1979.

- [19]. Classes of small-world networks; L. A. N. Amaral, A. Scala, M. Bathélemy and H. E. Stanley, PNAS; vol. 97, no. 21, 11149-11152; 2000.
- [20]. Computational biology of cancer: lecture notes and mathematical modeling; Dominik Wordarz and Natalia L. Komarova; World Scientific; ISBN: 9812560270 (2005).
- [21]. Self-Organizing Systems (SOS), USENET Newsgroup comp.theory.self-org-sys.  
<http://angel.elte.hu/~vicsek/>
- [22]. An introduction to computer simulation methods, applications to physical systems; Hervey Gould and Jan Tobochnik; ISBN: 0-201-50604-1 (1996).
- [23]. Angiogénesis: VEGF/VEGFRs como blancos terapéuticos en tratamiento contra el cáncer; José Darío Martínez Esquerro y Luis Herrera, Cancerología 1:83-96 (2006).
- [24]. Size and form in efficient transportation networks, Jayanth R. Banavar, Amos Maritan and Andrea Rinaldo; Nature, volume 399: 130-132 (1999).
- [25]. A general model for the structure and allometry of plant vascular systems; Geoffrey B. West, James H. Brown and Brian J. Enquist, Nature, volume 400: 664-667(1999).
- [26]. A general model for the origin of allometric scaling laws in biology, Science, volume 276, 122-126(1997).
- [27]. Cancer biology; Raymond W. Ruddon; Oxford University Press Inc 4<sup>th</sup> ed; ISBN-13:978-0-19-517543-1 (2007).
- [28]. The small world problem, Milgram, S., Psychology Today, 60-67 (1967).
- [29]. Tumorigenesis and the angiogenic switch, Bergers G. and Benjamin L.E., Nat. Rev Cancer 3, 401-410 (2003).
- [30]. Comparación de algunas de las propiedades de las redes vasculares producidas por angiogénesis en pacientes con cáncer de hígado, Erandi Castillo Montiel y Juan Carlos Chimal Eguía, Roc&c'2008, Acapulco México.
- [31]. Nonlinear Dynamics And Chaos: With Applications To Physics, Biology, Chemistry, And Engineering, Steven H. Strogatz, ISBN-10: 0738204536, Westview Press; 1 edition (January 18, 2001).



# Apéndice A

A continuación se muestran los resultados obtenidos del análisis de vulnerabilidad (aleatorio y dirigido) hecho a la tomografía del paciente A, el recorte utilizado es de tamaño 32\*32 pixeles. Las características obtenidas son: el número total de nodos en la red  $N$ , el promedio de grado  $Z$ , el promedio del coeficiente de agrupamiento  $C$ , el inverso de la longitud promedio del camino más corto  $\ell$ , el exponente de distribución tipo ley de potencia  $\alpha$ , el error del ajuste a la distribución tipo ley de potencia **Error de  $\alpha$** , recordemos, el exponente de distribución exponencial  $\beta$ , el error del ajuste a la distribución exponencial **Error de  $\beta$**  y la dimensión fractal  $d$ .

Resultados del análisis de vulnerabilidad hecho a la imagen de tomografía del paciente A considerando un recorte de 32\*32 pixeles

	A	N	Número de nodos eliminados	Z	C	$\ell$	$\alpha$	$d$	$k$	Error del $\alpha$	$\beta$	Error del $\beta$
<b>NORMAL</b>	32	98		2	0.169	0.061	3.256	1.3049	125	0.575	0.8	0.616
<b>PORCENTAJE</b>	1	63	1	2	0.173	0.091	2.787	1.1853	82	0.491	0.674	0.563
	5	61	5	2	0.139	0.091	3.259	1.1787	72	0.305	1.005	0.277
	10	35	10	2	0.184	0.148	2.449	0.99592	47	0.335	0.599	0.382
	15	27	15	2	0.179	0.184	2.119	0.9515	34	0.287	0.650	0.285
<b>DIRIGIDO</b>	7	97	1	2	0.158	0.061	2.875	1.3028	118	0.206	0.888	0.159
	6	95	3	2	0.126	0.059	2.750	1.2985	110	0.250	0.983	0.172
	5	97	1	2	0.166	0.060	3.530	1.3028	120	0.320	0.874	0.352
	4	56	10	2	0.108	0.085	3.810	1.1703	62	0.187	1.178	0.044

En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos del análisis de vulnerabilidad (aleatorio y dirigido) hecho a la tomografía del paciente A, el recorte utilizado es de tamaño 64\*64 pixeles. Las características medidas son las mismas que se utilizaron para el análisis de la imagen de tomografía del paciente A.

Resultados del análisis de vulnerabilidad hecho a la imagen de tomografía del paciente A considerando un recorte de 64\*64 pixeles

	A	N	Número de nodos eliminados	Z	C	$\ell$	$\alpha$	d	k	Error del $\alpha$	$\beta$	Error del $\beta$
<b>NORMAL</b>	64	340		3	0.279	0.035	3.030	1.395	530	0.735	0.74399	0.485054
<b>PORCENTAJE</b>	1	334	6	3	0.279	0.033	3.022	1.390	518	0.721	0.74064	0.4744
	5	268	18	2	0.262	0.039	2.616	1.411	401	0.471	0.68715	0.2836
	10	183	35	2	0.267	0.051	2.669	1.326	270	0.5121	0.70479	0.3168
	15	70	52	3	0.303	0.122	2.176	1.144	105	0.294	0.55045	0.2418
<b>DIRIGIDO</b>	7	334	6	2	0.262	0.03	3.222	1.392	491	0.709	0.79847	0.4095
	6	290	19	2	0.217	0.036	3.903	1.391	395	0.776	1.0072	0.6284
	5	167	21	2	0.226	0.048	3.379	1.237	228	0.405	0.78551	0.2672
	4	98	64	2	0.118	0.060	4.078	1.089	113	0.503	1.2928	0.3414

En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos del análisis de vulnerabilidad (aleatorio y dirigido) hecho a la tomografía del paciente A, el recorte utilizado es de tamaño 128\*128 pixeles. Las características medidas son las mismas que se utilizaron para el análisis de la imagen de tomografía del paciente A.

Resultados del análisis de vulnerabilidad hecho a la imagen de tomografía del paciente A considerando un recorte de 128\*128 pixeles

	A	N	Número de nodos eliminados	Z	C	$\ell$	$\alpha$	$d$	$k$	Error del $\alpha$	$\beta$	Error del $\beta$
<b>NORMAL</b>	128	630		2	0.231	0.0206	4.062	1.357	864	0.63561	0.96768	0.298382
<b>PORCENTAJE</b>	1	550	7	2	0.226	0.022	4.318	1.332	742	0.7162	1.0242	0.4408
	5	227	33	2	0.244	0.041	3.472	1.178	308	0.5262	0.81995	0.3891
	10	149	64	2	0.157	0.049	4.308	1.051	178	0.7432	1.3922	0.5554
	15	81	96	2	0.241	0.078	2.673	0.931	109	0.3955	0.60176	0.4731
<b>DIRIGIDO</b>	7	627	3	2	0.228	0.020	4.173	1.356	844	0.6542	1.003	0.3327
	6	618	12	2	0.205	0.020	3.094	1.355	801	0.5414	1.0042	0.3959
	5	599	20	2	0.204	0.020	4.383	1.347	768	0.7029	1.0203	0.6416
	4	59	84	2	0.106	0.080	3.894	0.916	66	0.4427	1.2055	0.2589

A continuación se muestran los resultados obtenidos del análisis de vulnerabilidad (aleatorio y dirigido) hecho a la tomografía del paciente B, el recorte utilizado es de tamaño 32\*32 pixeles. Las características obtenidas son: el número total de nodos en la red  $N$ , el promedio de grado  $Z$ , el promedio del coeficiente de agrupamiento  $C$ , el inverso de la longitud promedio del camino más corto  $\ell$ , el exponente de distribución tipo ley de potencia  $\alpha$ , el error del ajuste a la distribución tipo ley de potencia **Error de  $\alpha$** , recordemos, el exponente de distribución exponencial  $\beta$ , el error del ajuste a la distribución exponencial **Error de  $\beta$**  y la dimensión fractal  $d$ .

Resultados del análisis de vulnerabilidad hecho a la imagen de tomografía del paciente B considerando un recorte de 32\*32 pixeles

	B	N	Número de nodos eliminados	Z	C	$\ell$	$\alpha$	$d$	$k$	Error del $\alpha$	$\beta$	Error del $\beta$
<b>NORMAL</b>	32	79		2	0.122	0.066	3.3027	1.278	90	0.358	1.187	0.264
<b>PORCENTAJE</b>	1	39	2	2	0.068	0.102	4.6043	1.038	41	0.278	1.629	0.149
	5	50	5	2	0.106	0.100	3.6817	1.121	55	0.364	1.319	0.260
	10	23	9	2	0.144	0.185	3.4619	0.909	25	0.356	1.242	0.258
	15	26	13	2	0.128	0.150	3.7988	0.962	28	0.313	1.354	0.206
<b>DIRIGIDO</b>	7	79	0	2	0.122	0.066	3.3027	1.278	90	0.358	1.187	0.264
	6	79	0	2	0.122	0.066	3.3027	1.278	90	0.358	1.187	0.264
	5	79	0	2	0.122	0.066	3.3027	1.278	90	0.358	1.187	0.264
	4	42	4	2	0.047	0.106	4.1285	1.058	43	0.009	1.674	1.91E-15

En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos del análisis de vulnerabilidad (aleatorio y dirigido) hecho a la tomografía del paciente B, el recorte utilizado es de tamaño 64\*64 píxeles. Las características medidas son las mismas que se utilizaron para el análisis de la imagen de tomografía del paciente B.

Resultados del análisis de vulnerabilidad hecho a la imagen de tomografía del paciente B considerando un recorte de 64\*64 píxeles

	<b>B</b>	<b>N</b>	<b>Número de nodos eliminados</b>	<b>Z</b>	<b>C</b>	<b><math>\ell</math></b>	<b><math>\alpha</math></b>	<b><math>d</math></b>	<b><math>k</math></b>	<b>Error del <math>\alpha</math></b>	<b><math>\beta</math></b>	<b>Error del <math>\beta</math></b>
<b>NORMAL</b>	64	340		3	0.279	0.035	3.030	1.395	530	0.735	1.072	0.441
<b>PORCENTAJE</b>	1	334	6	3	0.279	0.033	3.022	1.390	518	0.721	0.944	0.344
	5	268	18	2	0.262	0.039	2.616	1.411	401	0.471	1.074	0.298
	10	183	35	2	0.267	0.051	2.669	1.326	270	0.512	0.626	0.087
	15	70	52	3	0.303	0.122	2.176	1.144	105	0.294	0.578	0.162
<b>DIRIGIDO</b>	7	334	6	2	0.262	0.035	3.222	1.392	491	0.709	1.008	0.364
	6	290	19	2	0.217	0.036	3.903	1.391	395	0.776	1.223	0.440
	5	167	21	2	0.226	0.048	3.379	1.237	228	0.405	0.870	0.200
	4	98	64	2	0.118	0.060	4.078	1.089	113	0.503	0.775	0.163

En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos del análisis de vulnerabilidad (aleatorio y dirigido) hecho a la tomografía del paciente B, el recorte utilizado es de tamaño 128\*128 pixeles. Las características medidas son las mismas que se utilizaron para el análisis de la imagen de tomografía del paciente B.

Resultados del análisis de vulnerabilidad hecho a la imagen de tomografía del paciente B considerando un recorte de 128\*128 pixeles

	B	N	Número de nodos eliminados	Z	C	$\ell$	$\alpha$	$d$	$k$	Error del $\alpha$	$\beta$	Error del $\beta$
<b>NORMAL</b>	128	1248		2	0.180	0.009	4.481	1.470	1636	0.674208	1.0575	0.395068
<b>PORCENTAJE</b>	1	1117	10	2	0.193	0.009	4.368	1.449	1482	0.6804	1.0328	0.4029
	5	379	63	2	0.213	0.024	3.702	1.203	511	0.5001	0.95634	0.2403
	10	129	126	2	0.213	0.044	3.833	0.953	162	0.6784	1.0606	0.6496
	15	105	188	2	0.251	0.055	3.226	1.032	145	0.6477	0.94621	0.4424
<b>DIRIGIDO</b>	7	1246	2	2	0.178	0.010	4.993	1.47	1622	0.8538	1.1883	0.5139
	6	1135	18	2	0.163	0.009	5.285	1.447	1421	1.0321	1.5439	0.7092
	5	720	38	2	0.133	0.011	4.639	1.335	865	0.4882	1.0645	0.5238
	4	181	154	2	0.022	0.019	6.206	1.075	184	0.0002	2.5165	2.53E-15

## Apéndice B

En la siguiente tabla se muestran 10 redes generadas con el nuevo algoritmo, utilizando una matriz de 32\*32 celdas. Las características obtenidas para estas redes son: el número total de nodos en la red  $N$ , el promedio de grado  $Z$ , el promedio del coeficiente de agrupamiento  $C$ , el inverso de la longitud promedio del camino más corto  $\ell$ , el exponente de distribución tipo ley de potencia  $\alpha$ , el error del ajuste a la distribución tipo ley de potencia **Error de  $\alpha$** , recordemos, el exponente de distribución exponencial  $\beta$ , el error del ajuste a la distribución exponencial **Error de  $\beta$**  y la dimensión fractal  $d$ .

Resultados de las redes generadas por el nuevo algoritmo, utilizando una matriz de 32\*32 celdas.

Matriz	$N$	$Z$	$C$	$\ell$	$\alpha$	$d$	$k$	Error del $\alpha$	$\beta$	Error del $\beta$
<b>A</b>	110	3	0.375	0.039	1.738	1.423	175	0.423	0.656	0.367
<b>B</b>	201	3	0.329	0.071	2.388	1.533	330	0.629	0.641	0.473
<b>C</b>	42	2	0.170	0.081	3.298	1.081	55	0.267	0.979	0.385
<b>D</b>	101	2	0.286	0.063	3.543	1.302	133	0.553	1.011	0.308
<b>E</b>	91	2	0.175	0.082	3.557	1.284	119	0.504	1.004	0.376
<b>F</b>	111	2	0.265	0.060	2.346	1.364	158	0.257	0.655	0.188
<b>G</b>	97	3	0.358	0.071	2.100	1.278	152	0.644	0.640	0.508
<b>H</b>	178	3	0.347	0.058	1.940	1.493	278	0.437	0.571	0.323
<b>I</b>	79	2	0.128	0.083	2.968	1.256	94	0.178	1.05	0.095
<b>J</b>	99	2	0.236	0.049	3.342	1.340	125	0.310	0.912	0.333

En la siguiente tabla se muestran los resultados de 10 redes generadas con el nuevo algoritmo, utilizando una matriz de 64\*64 celdas. Las características medidas son las mismas que se utilizaron para el análisis de las redes generadas con el nuevo algoritmo utilizando una matriz de 32\*32 celdas.

Resultados de las redes generadas por el nuevo algoritmo, utilizando una matriz de 64\*64 celdas.

<b>Matriz</b>	<b>N</b>	<b>Z</b>	<b>C</b>	<b><math>\ell</math></b>	<b><math>\alpha</math></b>	<b><math>d</math></b>	<b><math>k</math></b>	<b>Error del <math>\alpha</math></b>	<b><math>\beta</math></b>	<b>Error del <math>\beta</math></b>
<b>A</b>	483	3	0.334	0.041	2.366	1.48	808	0.650	0.644	0.470
<b>B</b>	256	2	0.261	0.035	3.156	1.36	358	0.484	0.903	0.316
<b>C</b>	502	3	0.316	0.039	2.902	1.53	830	0.902	0.796	0.696
<b>D</b>	376	2	0.236	0.032	4.186	1.438	507	0.693	1.206	0.453
<b>E</b>	434	3	0.285	0.035	2.556	1.459	678	0.473	0.672	0.290
<b>F</b>	632	2	0.258	0.030	3.115	1.572	895	0.532	0.898	0.358
<b>G</b>	733	3	0.311	0.036	2.839	1.61	1170	0.695	0.767	0.471
<b>H</b>	249	2	0.235	0.044	3.412	1.362	358	0.673	0.885	0.520
<b>I</b>	651	3	0.324	0.041	3.450	1.614	1122	1.094	0.873	0.789
<b>J</b>	264	2	0.229	0.029	2.961	1.374	369	0.373	0.842	0.201



En la siguiente tabla se muestran los resultados de 10 redes generadas con el nuevo algoritmo, utilizando una matriz de 128\*128 celdas. Las características medidas son las mismas que se utilizaron para el análisis de las redes generadas con el nuevo algoritmo utilizando una matriz de 32\*32 celdas.

Resultados de las redes generadas por el nuevo algoritmo, utilizando una matriz de 128\*128 celdas.

<b>Matriz</b>	<b>N</b>	<b>Z</b>	<b>C</b>	<b><math>\ell</math></b>	<b><math>\alpha</math></b>	<b><math>d</math></b>	<b><math>k</math></b>	<b>Error del <math>\alpha</math></b>	<b><math>\beta</math></b>	<b>Error del <math>\beta</math></b>
<b>A</b>	1463	2	0.264	0.009	3.937	1.559	2079	0.691	1.035	0.385
<b>B</b>	1959	2	0.260	0.009	3.766	1.592	2876	0.782	1.002	0.493
<b>C</b>	1102	2	0.243	0.009	4.052	1.457	1613	0.733	0.975	0.382
<b>D</b>	1529	3	0.276	0.009	3.996	1.533	2364	1.051	0.989	0.712
<b>E</b>	1911	3	0.324	0.009	3.204	1.614	3324	1.057	0.813	0.776
<b>F</b>	2476	3	0.291	0.009	4.196	1.655	3989	1.257	1.055	0.884
<b>G</b>	2399	3	0.276	0.009	3.459	1.638	3745	0.703	0.839	0.402
<b>H</b>	1583	3	0.294	0.009	3.525	1.564	2571	0.895	0.873	0.575
<b>I</b>	1124	2	0.253	0.009	4.737	1.464	1558	0.922	1.255	0.554
<b>J</b>	2174	3	0.310	0.009	3.170	1.617	3475	0.860	0.862	0.621

# Apéndice C

En la siguiente tabla se muestran 10 redes generadas con el algoritmo de Invasión-percolación, utilizando una matriz de 32\*32 celdas. Las características obtenidas para estas redes son: el número total de nodos en la red  $N$ , el promedio de grado  $Z$ , el promedio del coeficiente de agrupamiento  $C$ , el inverso de la longitud promedio del camino más corto  $\ell$ , el exponente de distribución tipo ley de potencia  $\alpha$ , el error del ajuste a la distribución tipo ley de potencia **Error de  $\alpha$** , recordemos, el exponente de distribución exponencial  $\beta$ , el error del ajuste a la distribución exponencial **Error de  $\beta$**  y la dimensión fractal  $d$ .

Resultados de las redes generadas por el algoritmo de Invasión-percolación, utilizando una matriz de 32\*32 celdas.

Matriz	$N$	$Z$	$C$	$\ell$	$\alpha$	$d$	$k$	Error del $\alpha$	$\beta$	Error del $\beta$
A	130	4	0.5304	0.082	0.157	1.3638	296	1.0699	0.18967	1.0053
B	236	4	0.548	0.082	0.879	1.570	516	1.0782	0.40295	0.9076
C	308	4	0.477	0.070	0.407	1.660	684	0.7251	0.21887	0.6332
D	320	4	0.490	0.076	0.490	1.6694	720	0.9407	0.26884	0.8322
E	289	4	0.488	0.078	0.512	1.632	661	1.1339	1.0221	0.29427
F	501	4	0.514	0.075	0.825	1.597	501	1.2255	0.40307	1.061
G	324	4	0.496	0.075	0.571	1.673	762	1.4048	0.33911	1.2824
H	256	4	0.513	0.078	0.104	1.589	621	0.6932	0.056605	0.6871
I	130	4	0.530	0.082	0.157	1.363	296	1.0699	0.18967	1.0053
J	236	4	0.548	0.082	0.879	1.570	516	1.0782	0.40295	0.9076