



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Un modelo matemático de diabetes basado en ecuaciones diferenciales estocásticas

Cindy Lorena Capera Tovar

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Matemáticas
Bogotá, Colombia
2022

Un modelo matemático de diabetes basado en ecuaciones diferenciales estocásticas

Cindy Lorena Capera Tovar

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:
Magister en Ciencias - Matemática Aplicada

Director:
Ph.D. Jorge Mauricio Ruiz Vera

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Matemáticas
Bogotá, Colombia
2022

Dedicatoria

A mi familia, especialmente a mi madre a quien he visto padecer las consecuencias de la diabetes.

Agradecimientos

A la Universidad Nacional de Colombia y a los docentes que hicieron parte de mi formación, principalmente al profesor Jorge Mauricio Ruiz Vera por sus valiosos conocimientos y orientación permanente en este proceso.

Resumen

Actualmente se conoce que la diabetes es una de las enfermedades con mayor número de pacientes en el mundo y su prevalencia va en aumento. Entre las complicaciones que puede provocar encontramos que es una causa importante de ceguera, amputación e insuficiencia renal; por consiguiente, se considera una enfermedad de alto costo y un problema de salud pública. Con el propósito de entender la dinámica insulina-glucosa, se propone un modelo de Ecuaciones Diferenciales Estocásticas a partir del método de compartimentos y sus probabilidades de transición, en el cual se consideran perturbaciones aleatorias que representan la variación en los niveles de producción de insulina secretada desde el páncreas o una fuente externa, la ingesta de alimentos y otros factores fisiológicos. La solución del sistema es obtenida mediante el método numérico de Euler Maruyama y los resultados indican que el promedio de las trayectorias estocásticas se aproxima a la solución determinística, donde los parámetros de interacción, producción de insulina y la función alimento muestran una sensibilidad importante en la variación de las trayectorias, con lo cual se plantearon diversos escenarios para la simulación de la diabetes controlada y no controlada. Las probabilidades estimadas para un tiempo fijo, sugiere que un diabético que sigue de manera rigurosa un tratamiento puede mantener sus niveles de glucosa en sangre aproximada a los de una persona sana con una probabilidad cercana al 80 %, esto es, la probabilidad de que un diabético se encuentre en el estado de normoglicemia durante un día.

Palabras clave: diabetes, insulina, glucosa, procesos estocásticos, ecuaciones diferenciales estocásticas, trayectorias brownianas.

Abstract

A mathematical model of diabetes based on stochastic differential equations

It is currently known that diabetes is one of the diseases with the largest number of patients in the world and its prevalence is increasing. Among the complications that it can cause, we find that it is an important cause of blindness, amputation and kidney failure; therefore, it is considered a high cost disease and a public health problem. for the purpose of understanding the glucose-insulin dynamics model it is proposed Stochastic Differential Equations from the method of compartments and its transition probabilities, in which random disturbances are considered that represent the variation in the levels of secreted insulin production from the pancreas or an external source, food intake and other physiological factors. The solution of the system is obtained using the Euler Maruyama numerical method and the results indicate that the average of the stochastic trajectories approximates the deterministic solution, where the interaction parameters, insulin production and the function food show an important

sensitivity in the variation of the trajectories, with which various scenarios were proposed for the simulation of controlled and uncontrolled diabetes. The estimated probabilities for a fixed time, suggest that a diabetic who rigorously follows a treatment can keep his blood glucose levels close to those of a healthy person with a probability close to 80 %, that is, the probability that a diabetic is in the state of normoglycemia for one day.

Keywords: diabetes, insulin, glucose, stochastic processes, Stochastic Differential Equations, Brownian trajectories.

Contenido

Agradecimientos	vii
Resumen	ix
Lista de figuras	xiii
1. Introducción	1
1.1. Objetivos	4
1.2. Organización del trabajo	4
2. La diabetes	5
2.1. Función de la glucosa	5
2.2. Páncreas y producción de insulina	6
2.3. Función de la insulina sobre la glucosa	7
2.4. Diabetes Mellitus	8
2.4.1. Diabetes tipo 1	10
2.4.2. Diabetes tipo 2	11
2.4.3. Diagnóstico de la diabetes	11
2.5. Diabetes Mellitus en Colombia	11
2.6. Tipos de insulina	12
3. Algunos modelos matemáticos relacionados con la dinámica Insulina-Glucosa	14
3.1. Formulación de un modelo determinístico	14
3.2. Formulación del modelo determinístico mínimo	20
3.3. Formulación del modelo estocástico mínimo	23
3.4. Ejemplo simple del modelo estocástico mínimo	24
4. Conceptos preliminares	27
4.1. Espacio de probabilidad	27
4.2. Variable aleatoria	28
4.3. Procesos estocásticos	32
4.3.1. Procesos estocásticos discretos	32
4.3.2. Procesos estocásticos continuos	39
4.3.3. Movimiento browniano y sus propiedades	40
4.4. Integral estocástica de Itô	46

4.5. Ecuaciones diferenciales estocásticas (EDE)	47
4.6. Teorema de existencia y unicidad para EDE	48
4.7. Método numérico Euler-Maruyama	49
5. Modelación matemática	51
5.1. Sistema dinámico de dos estados	51
5.1.1. Construcción de las EDE para dos poblaciones interactuando	52
5.2. Un modelo estocástico de la diabetes	57
5.2.1. Interacción entre los compartimentos y sus probabilidades	57
5.2.2. Construcción de las EDE	62
5.2.3. Existencia y unicidad de la solución	65
6. Solución numérica y resultados	75
6.1. Trayectorias estocásticas	77
6.2. Solución determinística vs trayectorias estocásticas	82
6.3. Proceso estocástico para un tiempo t fijo	84
7. Conclusiones y recomendaciones	95
A. Anexo: Código MATLAB del Método numérico Euler-Maruyama	97
Bibliografía	103

Lista de Figuras

2-1. Ingreso de glucosa a una célula [12].	5
2-2. Proceso de secreción de las hormonas insulina y glucagón [21].	6
2-3. Niveles de glucosa en sangre [31].	8
2-4. Síntomas de la diabetes mellitus [25].	9
2-5. Tipos de diabetes [1].	10
2-6. Tipos de insulina [7].	12
3-1. Modelo simplificado del sistema regulador de glucosa en sangre. Las líneas discontinuas indican el control de las tasas m_1, m_2, m_3 y m_4	14
3-2. Aproximación para la tasa de absorción $J(t)$, dependiente del tiempo, desde el intestino a la sangre y su derivada dJ/dt , [17].	17
3-3. Sistema subamortiguado [20]	18
3-4. Curvas de concentración de glucosa e insulina en sangre para un individuo normal [17].	19
3-5. Curvas de concentración de glucosa e insulina en sangre para un individuo diabético [17].	20
3-6. Modelo determinístico mínimo. La glucosa sale y entra en el espacio de glucosa, $G(t)$, a una tasa proporcional a la diferencia entre la concentración de glucosa en plasma, $G(t)$ y la concentración plasmática basal, G_b . La glucosa también desaparece del espacio de glucosa a una tasa proporcional a la concentración de insulina en el compartimento de insulina remoto, $X(t)$, [11].	21
3-7. Modelo de compartimento simple. Este modelo de compartimento asume que el cuerpo produce constantemente glucosa que se distribuye en la sangre y, al mismo tiempo, el cuerpo está absorbiendo una cantidad de glucosa en sangre que es proporcional a la concentración en el compartimento $G(t)$, donde se incluye una entrada de dosis, p y una salida de tasa de eliminación k , [11].	24
4-1. Probabilidades de transición	34
5-1. Diagrama de un sistema dinámico de dos estados [9].	51
5-2. Diagrama de un sistema dinámico de dos poblaciones interactuando [9].	52
5-3. Diagrama de compartimentos Glucosa-Insulina	58
5-4. Función alimento $Z(t)$	59
5-5. Función $w(t)$ dosis de insulina.	61

6-1. Niveles de insulina y glucosa en sangre. Persona sana vs diabético no controlado.	76
6-2. Niveles de insulina y glucosa en sangre. Persona sana vs diabético controlado.	77
6-3. Trayectorias de la glucosa para una persona diabética controlada, con parámetros $a_1 = 0,5$ $b_1 = 0,007$ y $a_3 = 1$	78
6-4. 50 trayectorias, diabetes no controlada caso moderado.	79
6-5. 50 trayectorias, diabetes no controlada caso crítico.	80
6-6. 50 trayectorias, diabetes no controlada caso crítico con alteraciones en la alimentación.	80
6-7. Trayectorias estocásticas de los niveles de insulina para una persona diabética controlada y no controlada.	81
6-8. 10 trayectorias estocásticas de los niveles de glucosa, para el caso de la diabetes controlada.	82
6-9. Solución determinística vs promedio de trayectorias estocásticas de los niveles de glucosa - trayectoria 10	82
6-10. Solución determinística vs promedio de trayectorias estocásticas de los niveles de glucosa - trayectoria 100.	83
6-11. Solución determinística vs promedio de trayectorias estocásticas de los niveles de glucosa - trayectoria 1000.	83
6-12. Solución determinística vs promedio de trayectorias estocásticas de los niveles de insulina, para el caso de la diabetes controlada.	84
6-13. Elementos del espacio muestral	85
6-14. Histograma con curva normal para la serie de datos obtenidos de las trayectorias estocásticas que miden los niveles de glucosa en sangre $x(t)$ evaluadas en $t=15$	87
6-15. Función de densidad de la distribución normal para los niveles de glucosa en sangre $x(t)$ evaluadas en $t=15$	87
6-16. Función de distribución acumulada para los niveles de glucosa en sangre $x(t)$ evaluadas en $t=15$	88
6-17. Gráfica cuantil-cuantil para $x(t)$ evaluadas en $t=15$	88
6-18. Glucosa en sangre $x(t)$ para 1.000 trayectorias evaluadas en $t=15$	91
6-19. Glucosa en sangre $x(t)$ para 10.000 trayectorias evaluadas en $t=15$	91

1. Introducción

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), desde 1980 el número de personas con diabetes casi se ha cuadruplicado, en el año 2015 se tenía un registro de 415 millones de personas entre los 20 y 79 años con la enfermedad y se espera que para el 2040 sean 642 millones de personas, lo que representa que uno de cada 10 adultos padecerá de diabetes [24], esto se debe en gran medida a los malos hábitos alimenticios, el incremento de personas con sobrepeso y la inactividad física.

Con el tiempo, la diabetes puede dañar el corazón, los vasos sanguíneos, los ojos, los riñones y los nervios. Los adultos con diabetes tienen un riesgo de dos a tres veces superior de infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares [23], la neuropatía de los pies combinada con la reducción del flujo sanguíneo incrementa el riesgo de úlceras en los pies, infección y, en última instancia, amputación; la retinopatía diabética es una causa importante de ceguera y es la consecuencia del daño de los vasos capilares de la retina acumulado a lo largo del tiempo. El 2,6% de los casos mundiales de ceguera es consecuencia de la diabetes [27]. Además, se encuentra entre las principales causas de insuficiencia renal [28].

Entre los años 2000 y 2015, se ha registrado un incremento del 5% en la mortalidad prematura por diabetes, siendo la causa directa de 1,6 millones de muertes en 2016. En los países de ingresos medianos bajos, la tasa de mortalidad debido a la diabetes ha ido en aumento. Sin embargo, se ha demostrado que medidas simples relacionadas con el estilo de vida son eficaces para prevenir la diabetes tipo 2 o retrasar su aparición [24].

Según la OMS uno de cada dos adultos que padecen de diabetes tipo 2 no han sido diagnosticados. A pesar de que ha pasado un siglo después del descubrimiento de la insulina, la mitad de las personas con diabetes que necesitan insulina no la reciben.

Debido al alto número de personas que padecen de esta enfermedad, la diabetes es considerada una de las principales causas de morbilidad en la población mundial, convirtiéndose en un problema de salud pública que afecta la calidad de vida de los pacientes y la economía de los países, puesto que los tratamientos que debe asumir el sistema de salud para atender las enfermedades que se derivan de esta son muy costosos. Por todo lo anterior, se considera importante profundizar en el estudio de la diabetes.

Durante las últimas décadas, muchos investigadores se han ocupado en el desarrollo de modelos matemáticos para describir la dinámica glucosa-insulina, actualmente, existe abundante literatura en diabetología sobre modelos basados en sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias. Aunque existe una gran variedad de modelos, el pionero en la modelización de los procesos fisiológicos que tienen lugar en el cuerpo durante la metabolización de la glucosa fue Ackerman y su equipo [17], los cuales en la década de 1960 introdujeron un modelo lineal que surgió como método para la detección de la diabetes, basado en la prueba de tolerancia oral a la glucosa, (a mediados de la década de 1960, los doctores Rosevear, Molnar, Ackerman y Gatewood, elaboraron un criterio para la interpretación de los resultados de la prueba de tolerancia a la glucosa), el objetivo de Ackerman era construir un modelo que describiera con precisión el sistema regulador de la glucosa en sangre durante la prueba, en el cual mediante un número reducido de parámetros se obtuviera la información para distinguir entre individuos sanos, casos leves o propensos a padecer la enfermedad; para esto Ackerman creó un sistema de ecuaciones diferenciales donde la atención se centraba en las concentraciones de glucosa e insulina en la sangre.

Posteriormente, en los años ochenta, Richard N. Bergman y su equipo [6], desarrollaron una gran variedad de modelos, entre los cuales se encuentra el modelo mínimo, que está compuesto por un sistema de tres ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales y se caracteriza por ser un método sencillo (con pocos parámetros); este modelo es unicompartmental, lo que significa que el cuerpo es descrito como un solo compartimento con una concentración basal de glucosa y de insulina, su aplicación se ha usado principalmente para interpretar la prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa, y en su forma original solo tiene esa utilidad, sin embargo, con pequeñas modificaciones, se consigue que también se pueda utilizar para describir el efecto de las comidas, así como los aportes de insulina exógena¹. Bergman propone una aproximación para la cuantificación de la sensibilidad de las células β (encargadas de producir insulina desde el páncreas), con lo cual se interpreta la compleja respuesta de la insulina plasmática a la inyección del bolo de glucosa, que proporciona una medida indirecta de la sensibilidad y resistencia a la insulina; se introducen entonces el índice de sensibilidad a la insulina y el índice de metabolización de la glucosa independiente de la insulina, conocido como eficacia de la glucosa.

Existen otros modelos más completos, entre estos se destaca la tesis doctoral de John Sorensen [4] en 1985, quién propuso un modelo fisiológico del metabolismo de la glucosa en pacientes con diabetes tipo I. En este modelo se hace uso de la técnica de compartimientos para representar los principales órganos del cuerpo humano involucrados en la dinámica de la glucosa e insulina, donde se realizó un análisis del balance de masas en cada uno de los

¹La insulina que se inyecta como tratamiento de la Diabetes se conoce como “Insulina Exógena”, mientras que la producida por el páncreas se conoce como “Insulina Endógena”. Las personas con Diabetes carecen total o parcialmente de la insulina producida por el páncreas, por lo que deben inyectarla para mantener un adecuado control de la glicemia.

compartimientos considerados para determinar la variación de la concentración de glucosa e insulina; el resultado fue un modelo matemático no lineal representado por un sistema de 19 ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden, dividido en tres subsistemas que representan la dinámica de la glucosa, la insulina y el glucagón respectivamente.

Por otra parte, Cobelli [2] desarrolló un modelo de simulación del sistema glucosa - insulina capaz de describir los eventos fisiológicos que ocurren durante una comida, para esto, utilizó una base de datos correspondiente a un total de 204 pacientes sanos, con edades alrededor de 56 años y peso de aproximadamente 78 kg, que habían recibido una comida de 1 g/kg de glucosa. El sistema fue descompuesto en subsistemas, donde se desarrollaron modelos paramétricos para cada uno usando una estrategia de función forzada. Posteriormente, Morales [30] logra ampliar el modelo de Cobelli con el fin de predecir el efecto del ejercicio físico en el nivel de glucosa en pacientes sanos y con diabetes, midiendo la correlación entre el nivel de glucemia en sangre no solo en la ingesta, sino en la quema de calorías, con el fin de establecer una correlación entre el nivel de glucosa y la frecuencia cardíaca; para la simulación se utilizaron los parámetros correspondientes a los de una persona sana (las medidas se obtuvieron comenzando en 15 mg/dL de glucemia por encima del valor basal, luego llevando a cabo una ingesta de 30 g de carbohidratos, todo el ensayo se desarrolló con un nivel de actividad física a distintas intensidades).

Hasta el momento, los trabajos que han sido mencionados para la diabetes mellitus se han ocupado en modelos determinísticos, sin embargo, recientemente se han propuesto diversos modelos estocásticos, uno de ellos lo hizo Zhifang [32] en el año 2019, quién propuso un modelo de diabetes mellitus representado por dos ecuaciones diferenciales estocásticas, este sistema mide la población que tiene diabetes mellitus en una provincia China y la cantidad de estos individuos que tiene complicaciones. Los parámetros para este modelo incluye la tasa de mortalidad, la probabilidad de que una persona con diabetes mellitus desarrolle una complicación, la proporción de complicaciones que se curan y la tasa a la que los pacientes diabéticos con complicaciones se vuelven gravemente discapacitados. Además, debido a la aleatoriedad de los datos de muestreo y la propiedad periódica del ruido considerado, las funciones seno y coseno fueron utilizadas para controlar la intensidad del ruido agregado. Los resultados numéricos mostraron que a medida que pasa el tiempo, las trayectorias tienden a ser cada vez más cercanas y la diferencia de dos soluciones numéricas también se vuelve cero, esto confirma el hecho de que los resultados numéricos se aproximan a la tendencia epidémica de la diabetes mellitus. Otro modelo desarrollado con ecuaciones diferenciales estocásticas (llamado modelo de caja gris) fue estudiado por Dunn [29], en el cual se hizo seguimiento del parámetro de tiempo máximo de absorción de la comida, donde se evidenció que la tasa de absorción variaba según el tipo de comida, para esto, se utilizaron datos clínicos de cuatro pacientes con diabetes tipo I y un modelo existente de ecuaciones diferenciales ordinarias de un paciente con la misma morbilidad, la adición del término de difusión en el modelo inicial mostró mejoras significativas en términos de predicciones e incertidumbre de predicción, destacando que los modelos estocásticos ofrecen la posibilidad de usar herramientas estadísticas

de validación.

Motivados en el estudio de la diabetes desde un enfoque estocástico, el propósito de esta tesis es construir un modelo matemático que permita describir el problema de la diabetes Mellitus, donde se consideren funciones que representen las cargas de glucosa después de la ingesta de alimentos y una fuente externa de insulina que regule los excesos de azúcar en sangre.

1.1. Objetivos

Objetivo general

Estudiar un modelo de ecuaciones diferenciales estocásticas que describa la regulación entre insulina-glucosa.

Objetivos específicos

- Construir un modelo estocástico de la dinámica insulina-glucosa con un término aleatorio.
- Resolver el sistema de ecuaciones diferenciales estocástico usando métodos numéricos.
- Analizar los resultados y comparar el modelo estocástico con el determinístico.

1.2. Organización del trabajo

El presente trabajo está organizado en siete capítulos. El primero contiene la introducción y los objetivos, el segundo aborda los conceptos fisiológicos necesarios para contextualizar la enfermedad de la Diabetes Mellitus, el tercero presenta algunos modelos matemáticos relacionados con la dinámica insulina-glucosa que han sido desarrollados por otros autores, el cuarto comprende algunas definiciones y resultados de la teoría del cálculo estocástico, el quinto trata de la construcción del modelo matemático con ecuaciones diferenciales estocásticas a partir de las probabilidades de transición de dos compartimentos, el sexto muestra los resultados numéricos para el modelo propuesto de diabetes. Finalmente, el séptimo presenta las conclusiones y recomendaciones.

2. La diabetes

Para comprender el origen de la diabetes es importante conocer como funciona el metabolismo del cuerpo, los órganos que intervienen en este proceso y las alteraciones o fallas que desencadena esta enfermedad. A continuación, se dan algunos conceptos desde el punto de vista clínico que más adelante nos permiten definir los términos que se usan en el modelo matemático.

2.1. Función de la glucosa

Todas las células del cuerpo necesitan energía para estar activas, mantener las funciones vitales (como el latido cardíaco, movimientos digestivos, respiración, entre otras) y además mantener la temperatura corporal y los movimientos musculares.

La glucosa es la principal fuente de energía para el cuerpo humano y entra al organismo con los alimentos, los cuales transitan por el tubo digestivo y, al llegar al intestino delgado, la glucosa pasa a la sangre y del torrente circulatorio a las células, pero este último paso no es posible por si solo, para entrar dentro de las células y ser utilizada como energía, la glucosa necesita la mediación de la insulina. La insulina es como la llave que abre la puerta de las células [12, 8]. Para su ilustración vea la Figura 2-1.

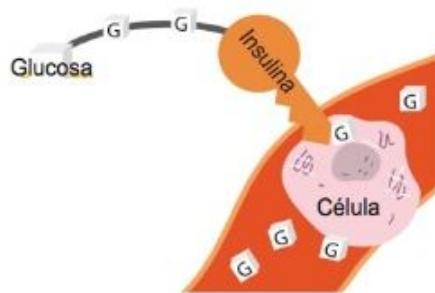


Figura 2-1.: Ingreso de glucosa a una célula [12].

La glucosa es almacenada dentro del hígado y otros órganos en forma de glucógeno y grasa. El cerebro y las células del tejido nervioso son las únicas de todo el cuerpo que reciben glucosa directamente del torrente sanguíneo sin la mediación de la insulina. La glucosa es, en este caso, la única fuente de energía, el cerebro usa aproximadamente el 25 % de la glucosa total [22].

Antes de avanzar con el proceso metabólico de la glucosa se abordará con más precisión el concepto de la insulina. Para ello es importante comprender el funcionamiento de un órgano en particular, el páncreas.

2.2. Páncreas y producción de insulina

El *páncreas* es una glándula exocrina y endocrina, es decir, tiene funciones digestivas (exocrina) y hormonales (endocrina). Como exocrina se encarga de secretar jugo pancreático al duodeno (enzimas digestivas) que van directamente al intestino y ayudan a la digestión de proteínas, grasas y carbohidratos; como glándula endocrina el páncreas tiene la función de secretar al torrente sanguíneo varias hormonas importantes, entre las que se encuentran la insulina, glucagón, polipéptido pancreático y somatostatina [25].

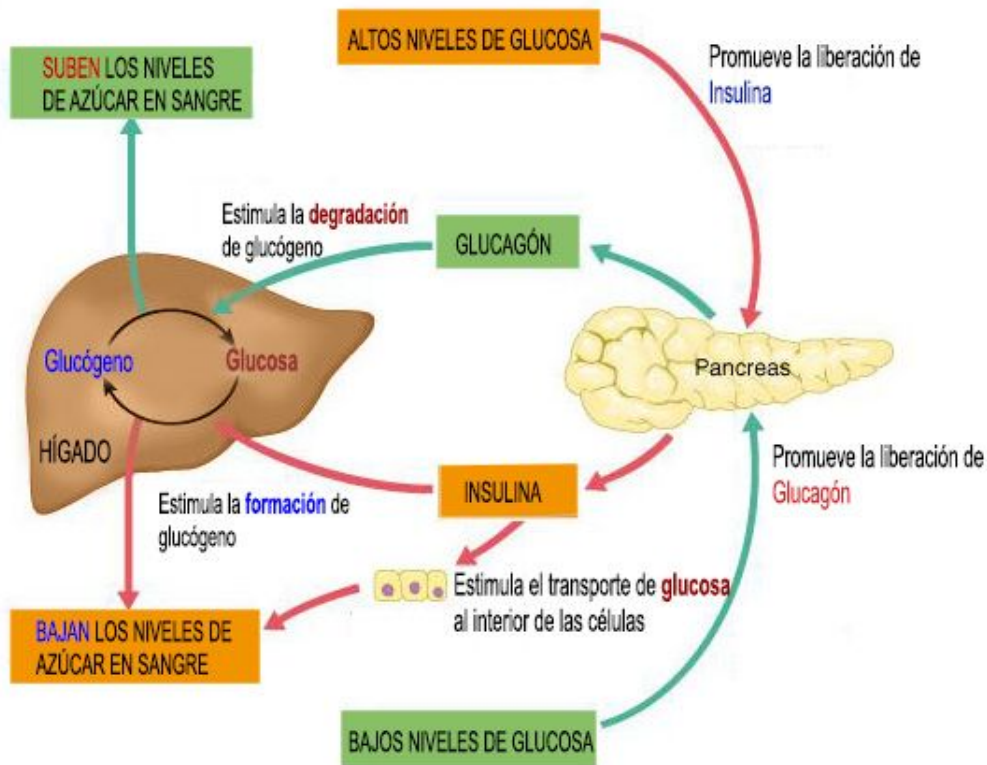


Figura 2-2.: Proceso de secreción de las hormonas insulina y glucagón [21].

Para el propósito del presente estudio sólo es de interés considerar la secreción de las hormonas insulina y glucagón, las cuales son producidas por células secretoras de hormonas ubicadas en el páncreas.

Célula alfa: Las células alfa sintetizan y liberan glucagón. El glucagón aumenta el nivel de glucosa sanguínea.

Célula beta: Las células beta producen y liberan insulina, en respuesta al estímulo de una concentración creciente de glucosa en sangre, su función es regular ese nivel de glucosa (facilitando el uso de glucosa por parte de las células, y retirando el exceso que se almacena en el hígado en forma de glucógeno).

Para que la insulina sea efectiva deben cumplirse dos condiciones:

- Que el páncreas segregue insulina en cantidad suficiente.
- Que las células la identifiquen y permitan su acción.

Un páncreas funcionando normalmente puede fabricar y liberar diariamente de 40 a 50 unidades de insulina. Además, tiene varios cientos de unidades almacenadas y disponibles para ser segregadas cuando se necesitan [21].

2.3. Función de la insulina sobre la glucosa

La insulina es la principal hormona que regula los niveles de glucosa en sangre. Su función es controlar la velocidad a la que la glucosa se consume en las células del músculo, tejido graso e hígado. La glucosa es el estímulo más importante para la secreción de insulina [25].

Aunque la insulina no sea necesaria para el transporte de la glucosa al hígado, afecta directamente a la capacidad del hígado para aumentar la captación de la glucosa al reducir el valor de glucogenólisis (la conversión de glucógeno en glucosa), aumentando la síntesis de glucógeno, y disminuyendo el valor de gluconeogénesis.

Es de vital importancia que el nivel de glucosa en sangre se mantenga en un rango de 60 a 120 mg/dl, con el fin de prevenir una falta de suministro al sistema nervioso. El objetivo principal es mantener al cerebro funcionando adecuadamente, debido a que el cerebro almacena muy poca glucosa, siempre tiene que haber un abastecimiento constante y controlado de glucosa disponible en la corriente sanguínea [22].

Tener niveles anormales de glucosa en sangre puede originar las siguientes enfermedades:

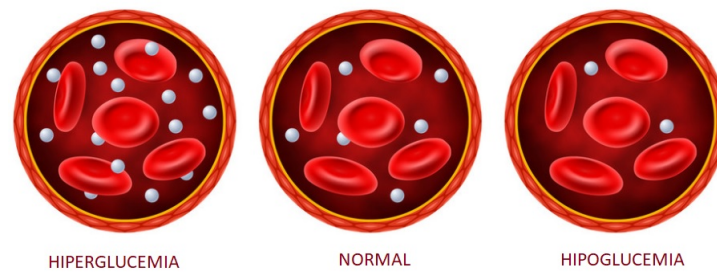


Figura 2-3.: Niveles de glucosa en sangre [31].

Hipoglucemia

Bajo nivel de glucosa en la sangre que puede ocurrir debido a insuficiencia hepática y tumores llamados insulinomas que envían demasiada insulina. Sin embargo, la causa más común de hipoglucemia que pone en riesgo la vida es cuando los diabéticos, que son propensos a tener un nivel alto de glucosa en la sangre, toman demasiado medicamento accidentalmente.

Si la glucosa en la sangre cae por debajo de 50 mg/dl, se producen síntomas de mal funcionamiento del cerebro, como debilidad, mareos y problemas de concentración. Si cae por debajo de 40 mg/dl, se producen problemas de habla y aumento de la confusión y la somnolencia. Si va por debajo de 30 mg/dl, se producen convulsiones y coma. Y cuando la glucosa en la sangre cae por debajo de 20 mg/dl, ocurre la muerte cerebral [14]. Ser capaz de controlar la glucosa en la sangre es fundamental para la supervivencia humana y requiere que el cuerpo sepa cuándo almacenar la glucosa y cuándo liberarla para que el cerebro siempre reciba lo que necesita.

Hiper glucemia

Aumento del azúcar en la sangre, donde el metabolismo de la glucosa se inhibe por la actividad inadecuada de la insulina. Este es el caso que se denomina como **diabetes**. En la siguiente sección se muestra el comportamiento de esta enfermedad y sus implicaciones en la salud [14].

2.4. Diabetes Mellitus

La diabetes es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente (cuando las células Beta están afectadas y sólo permanecen en buen estado entre un 10 % y un 20 %) o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce [24].

Inicialmente, la ausencia en la producción de insulina afecta a la captación y entrada de glucosa en el músculo y células grasas. Cuando la ingesta de glucosa disminuye, el cuerpo

demanda combustible y el glucógeno se libera desde el hígado. El nivel de glucosa en sangre se eleva aún más. Cuando los niveles de glucosa en sangre se acercan a los 180 mg/dl, la capacidad de los conductos renales para reabsorber la glucosa (el umbral renal) se excede, y la glucosa es excretada por la orina (glucosuria). Puesto que la glucosa es un diurético osmótico, se excretan agua y sales en grandes cantidades y se produce la deshidratación celular. Cuando la situación se prolonga, la excesiva diuresis combinada con la pérdida de calorías ocasiona polidipsia, polifagia (hambre aumentada) y fatiga [25].



Figura 2-4.: Síntomas de la diabetes mellitus [25].

En las fases iniciales de la enfermedad puede no haber indicio de diabetes. Los síntomas de alerta, y más frecuentes cuando la enfermedad está plenamente desarrollada, son: poliuria (orinar mucho), pérdida de peso, polidipsia (tener mucha sed y beber mucho agua), reducción de la agudeza visual, cansancio y somnolencia, como se ilustra en la figura 2-4.

El primer intento de las células del cuerpo en contrarrestar la falta de glucosa es metabolizar proteínas, cuyo resultado es la liberación de grandes cantidades de aminoácidos.

En ausencia de insulina, las células del tejido adiposo intentan proveer combustible movilizándolo las reservas grasas. Los ácidos grasos libres se utilizan inicialmente para la producción de energía, pero la mayoría alcanzan el hígado donde se forman tres fuertes ácidos: ácido acetoacético, ácido betahidroxibutírico y acetona. Estos cetoácidos (o cuerpos cetónicos) son excretados finalmente por el riñón junto con bicarbonato de sodio. La combinación de la acumulación de cetoácidos y la excreción de bicarbonato ocasiona una caída en el PH del plasma, cuyo resultado es una acidosis. El cuerpo intenta corregir la acidosis tratando de convertir el ácido carbónico en dióxido de carbono. Si no se diagnostica la acidosis, la deshidratación y el desequilibrio de electrolitos afectará al cerebro y, finalmente, causará coma. Si no se trata la deficiencia de insulina se puede llegar a la muerte [25].

El tratamiento con insulina pretende revertir el estado catabólico creado por la deficiencia de insulina. Cuando el cuerpo recibe insulina, los niveles de glucosa en sangre comienzan a caer, de forma que las grasas dejan de proveer combustible, con lo que cesa la producción de

cuerpos cetónicos, los niveles de bicarbonato sódico en sangre y el PH suben, y el potasio se desplaza intracelularmente a medida que el anabolismo (reconstrucción de tejidos) comienza [25, 14].

La diabetes se clasifica en dos tipos:

2.4.1. Diabetes tipo 1

La diabetes de tipo 1 (también llamada insulino dependiente, juvenil o de inicio en la infancia) tiende a ser diagnosticados más temprano en la vida debido a la micción frecuente, debilidad y pérdida de peso debido a que tienen una producción deficiente de insulina y, por lo tanto, cantidades muy bajas de insulina en la sangre. Sus niveles de glucosa en la sangre generalmente son extremadamente altos, por lo general entre 500 y 1,000 unidades en el momento del diagnóstico. Debido a que tienen niveles muy bajos de insulina, deben comenzar con inyecciones de insulina de inmediato [24].

En la figura 2-5 se ilustra los tipos de diabetes y sus factores de riesgo.



Figura 2-5.: Tipos de diabetes [1].

2.4.2. Diabetes tipo 2

La diabetes de tipo 2 se debe a una utilización ineficaz de la insulina. Este tipo representa la mayoría de los casos mundiales y se debe en gran medida a un peso corporal excesivo y a la inactividad física. La resistencia a la insulina y su glucosa en la sangre pueden mejorar con la restricción dietética y la pérdida de peso, además de la terapia médica oral o en algunos casos las inyecciones de insulina [24].

2.4.3. Diagnóstico de la diabetes

Para diagnosticar la diabetes se llevan a cabo las siguientes técnicas sanitarias basadas en medir los niveles de glucosa en sangre, [24]:

HbA1c (hemoglobina glucosilada) Esta prueba mide el nivel promedio de glucosa en sangre durante los últimos 2 o 3 meses. Esta técnica no requiere ayunar ni beber nada. Se diagnostica diabetes cuando: $A1C \geq 6.5\%$.

Glucosa plasmática en ayunas Esta prueba mide el nivel de glucosa en sangre cuando se está en ayunas, por lo menos 8 horas antes del examen. Se diagnostica diabetes cuando: Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl.

Prueba de tolerancia a la glucosa oral Esta es una prueba de dos horas que mide su nivel de glucosa en sangre antes de beber una bebida dulce especial y 2 horas después de tomarla, esta técnica busca conocer cómo el cuerpo procesa la glucosa. Se diagnostica diabetes cuando: Glucosa en sangre a las 2 horas ≥ 200 mg/dl.

Prueba aleatoria (o casual) de glucosa plasmática Esta prueba es un análisis de sangre en cualquier momento del día cuando tiene síntomas de diabetes severa. Se diagnostica diabetes cuando: Glucosa en la sangre ≥ 200 mg/dl.

2.5. Diabetes Mellitus en Colombia

Para 2007, en Colombia, la diabetes ocupó la quinta causa de muerte a nivel nacional con un total de 7.127 fallecimientos, de los cuales 99,3% ocurrieron en personas mayores de 20 años. De estos últimos, 56,8% correspondieron a mujeres. En este mismo año, poco más de 50% de las defunciones por diabetes se concentraron en cuatro departamentos: Valle (15,2%), Bogotá (15%), Antioquia (14,7%) y Santander (6,2%). Entre 1998 y 2007, la tasa estandarizada total por diabetes sufrió un leve aumento, pasando de 28,1 a 29,3 por cada 100 mil personas [13].

Según el ministerio de salud y protección social, para 2019 en Colombia se reportaron 1.294.940 personas diagnosticadas con diabetes y con mayor prevalencia en Bogotá, Antioquia y Valle del Cauca. En general, en el país las mujeres son las más afectadas por la enfermedad, representando el 59.54% de los casos totales. Los reportes de la Cuenta de Alto Costo indican que 3 de cada 100 colombianos tiene diabetes mellitus. Sin embargo, se estima que el número real es mucho más elevado y una de cada 10 personas en Colombia sufre de esta enfermedad y esto se debe a que casi la mitad de los individuos con esta patología no saben que están enfermos. En la actualidad la diabetes es una de las principales causas de fallecimiento en personas entre los 30 y los 70 años.

2.6. Tipos de insulina

Las insulinas se clasifican de acuerdo a los siguientes factores: tiempo que tardan en empezar a actuar (inicio), tiempo para alcanzar su máximo efecto (pico) y cuánto tiempo permanece en el cuerpo (duración). Existen tres grupos principales de insulinas: insulina de acción rápida, de acción intermedia y de acción prolongada.

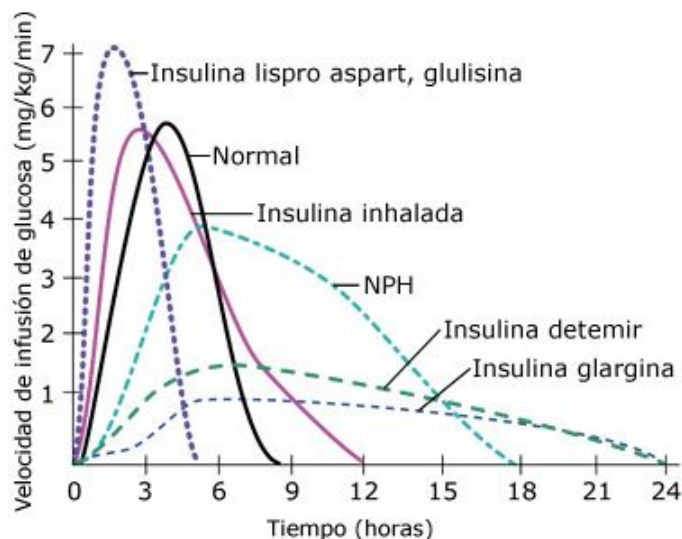


Figura 2-6.: Tipos de insulina [7].

Su medición está dada en unidades de insulina (UI), la proporción de insulina a carbohidratos representa cuántos gramos de carbohidratos están cubiertos o eliminados por 1 unidad de insulina.

Tipos de Insulina		Inicio	Pico	Duración
Acción Rápida	Lyspro/ Aspart/ Glulisina	< 15 min	1-2 h	4-6 h
	Regular / normal	30-60 min	2-4 h	6-8 h
Acción Intermedia	NPH	1-2 h	6-10 h	> 12 h
Acción Prolongada	Detemir	1 h	5 h	12-24 h
	Glargina	1.5 h	5 h	24 h

Tabla 2-1.: Clasificación de insulina por acción [7].

Una unidad de insulina de acción rápida eliminará 12-15 gramos de carbohidratos, este rango puede variar de 6 a 30 gramos o más. En general, para corregir un nivel alto de azúcar en la sangre, se necesita una unidad de insulina para reducir la glucosa en sangre en 50 mg / dl. Esta caída de azúcar en la sangre puede variar de 30 a 100 mg / dl o más, dependiendo de las sensibilidades individuales a la insulina, por la actividad física y el estrés [7].

3. Algunos modelos matemáticos relacionados con la dinámica Insulina-Glucosa

Existen numerosos modelos matemáticos que se ocupan de la dinámica insulina-glucosa, en su mayoría se abordan desde los modelos determinísticos donde no se contempla el principio de incertidumbre, es decir, no se considera la diferencia entre individuos, ni la variabilidad del medio ambiente (alimentación, edad, peso, entre otros). A continuación se presenta el modelo determinista propuesto por Ackerman [17], el modelo mínimo determinístico y estocástico desarrollado por Bergman [6, 11].

3.1. Formulación de un modelo determinístico

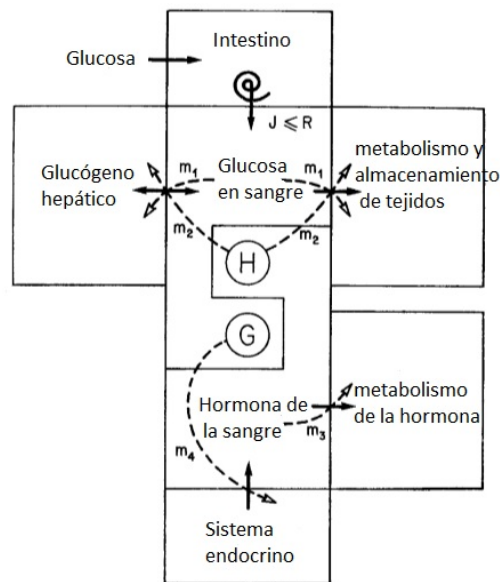


Figura 3-1.: Modelo simplificado del sistema regulador de glucosa en sangre. Las líneas discontinuas indican el control de las tasas m_1, m_2, m_3 y m_4 [17].

Ackerman [17] propone un modelo del sistema regulador de la glucosa como resultado de su interés en la prueba oral de tolerancia a la glucosa en personas normales y diabéticas. Este modelo se ilustra en la figura **3-1**, donde se consideran dos compartimentos centrales G y H , los cuales representan las concentraciones de glucosa y hormona en sangre que regula los niveles de glucosa en el cuerpo, respectivamente.

La dinámica del sistema indica que la concentración de glucosa G puede alterarse de tres maneras: por almacenamiento en el hígado, por eliminación de otros tejidos corporales y por infusión de los intestinos (o por vía intravenosa) a una tasa $J(t)$, donde t representa el tiempo medido en minutos. Además, debido a que H aumenta la velocidad de eliminación de glucosa en sangre, esta se debe tener en cuenta como una hormona compuesta. Se puede considerar que las hormonas, como la insulina, que tienden a reducir los niveles de glucosa en sangre, contribuyen de manera positiva a H . Por otro lado, otras hormonas, como la hormona del crecimiento y el glucagón, tienden a aumentar el nivel de glucosa en sangre, contribuyendo de manera negativa a H . Se asume que H es la suma de las diversas concentraciones hormonales, cada una multiplicada por una constante apropiada que refleja su efectividad relativa en la regulación de la glucosa en sangre.

En la prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT), una persona ayuna durante la noche, después de lo cual sus niveles de glucosa en sangre y de hormonas reguladoras alcanzan valores más o menos constantes, G_0 y H_0 , respectivamente. Para tratar un modelo linealizado, Ackerman [17] define g y h como los valores de concentración de glucosa y hormona en sangre a partir de sus niveles basales G_0 y H_0 , esto es

$$\begin{aligned} g &= G - G_0 \\ h &= H - H_0 \end{aligned}$$

por lo tanto, la dinámica representada en la figura **3-1** se puede describir por las siguientes ecuaciones diferenciales

$$\frac{dg}{dt} = -m_1g - m_2h + J \quad (3-1)$$

$$\frac{dh}{dt} = -m_3h + m_4g + K \quad (3-2)$$

donde m_1, m_2, m_3 y m_4 son constantes positivas

m_1 [$(\text{min})^{-1}$] : tasa de eliminación de glucosa por encima del nivel inicial (en ayunas).

m_2 [$(\text{ml})(\text{mg})(\text{min})^{-1}(\mu\text{U})^{-1}(\text{dl})^{-1}$] : tasa de eliminación de glucosa por encima del nivel inicial debido a las concentraciones de hormona en sangre.

m_3 [$(\text{min})^{-1}$] : tasa de eliminación de la hormona por encima del nivel inicial (en ayunas).

m_4 [$\text{dl}\mu\text{U}(\text{min})^{-1}(\text{mg})^{-1}(\text{ml})^{-1}$] : tasa de liberación de la hormona por encima del nivel inicial debido a las concentraciones de glucosa en sangre.

K [$\mu U(\text{min})^{-1}/\text{ml}$] : tasa de inyección de H por unidad de volumen de sangre.

g [mg/dl] : concentración de glucosa en sangre.

h [$\mu U/\text{ml}$] : concentración de insulina en sangre.

G_0 [mg/dl] : nivel en ayunas de glucosa en la sangre.

H_0 [$\mu U/\text{ml}$] : nivel en ayunas de insulina en la sangre.

Puesto que la prueba OGTT mide únicamente la concentración de glucosa en la sangre, es conveniente eliminar la variable h , para que la ecuación quede solo en términos de g , para ello, se deriva la ecuación diferencial (3-1) obteniendo una ecuación de segundo orden para g

$$\begin{aligned}\frac{d^2g}{dt^2} &= -m_1 \frac{dg}{dt} - m_2 \frac{dh}{dt} + \frac{dJ}{dt} \\ \frac{d^2g}{dt^2} &= -m_1 \frac{dg}{dt} - m_2(-m_3h + m_4g + K) + \frac{dJ}{dt}\end{aligned}$$

sustituyendo el término m_2h de la ecuación (3-1) se tiene

$$\begin{aligned}\frac{d^2g}{dt^2} + m_1 \frac{dg}{dt} + m_2m_4g &= m_3(J - \frac{dg}{dt} - m_1g) - m_2K + \frac{dJ}{dt} \\ \frac{d^2g}{dt^2} + (m_1 + m_3) \frac{dg}{dt} + (m_1m_3 + m_2m_4)g &= m_3J + \frac{dJ}{dt} - m_2K\end{aligned}$$

esta ecuación diferencial se reescribe como

$$\frac{d^2g}{dt^2} + 2\alpha \frac{dg}{dt} + \omega_0^2 g = S \quad (3-3)$$

donde

$$\alpha = \frac{1}{2}(m_1 + m_3) \quad \text{amortiguación constante}$$

$$\omega_0^2 = m_1m_3 + m_2m_4 \quad \text{cuadrado de frecuencia natural (fuerza de restitución)}$$

$$S(t) = m_3J + \frac{dJ}{dt} - m_2K \quad \text{fuerza conductora}$$

se observa que la expresión S del segundo miembro de la ecuación (3-3), es cero excepto en un corto intervalo de tiempo en el que se ingiere la dosis de glucosa, aumentando con bastante rapidez y permaneciendo constante hasta que se haya absorbido la mayor parte de la glucosa, después de lo cual la tasa de absorción disminuiría lentamente. Este comportamiento se ilustra en la figura **3-2**

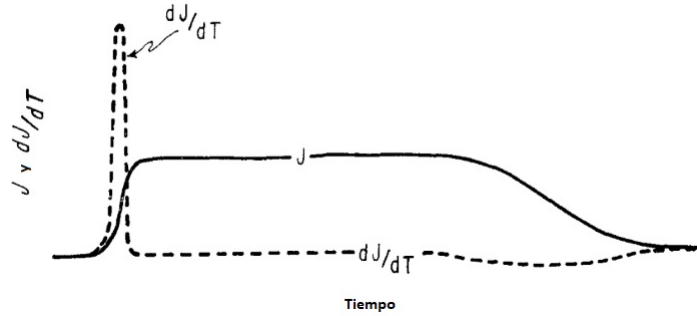


Figura 3-2.: Aproximación para la tasa de absorción $J(t)$, dependiente del tiempo, desde el intestino a la sangre y su derivada dJ/dt , [17].

si la tasa de aumento dJ/dt es suficientemente grande en relación con el resto de la curva como se muestra en la figura 3-2, donde los cambios de $J(t)$ ocurren en un pequeño intervalo, entonces $S(t)$ puede aproximarse mediante

$$S(t) = \frac{dJ}{dt} = R\delta(t)$$

donde $\delta(t)$ representa la función impulso (delta de Dirac), debido a la naturaleza impulsiva del supuesto sobre la absorción de los intestinos durante la prueba oral de tolerancia a la glucosa. Suponiendo que $t = 0$ es el tiempo en el cual la dosis de glucosa se ingirió completamente, entonces para $t \geq 0$, la función g satisface la ecuación lineal homogénea de segundo grado

$$\frac{d^2g}{dt^2} + 2\alpha \frac{dg}{dt} + \omega_0^2 g = 0 \quad (3-4)$$

donde $\alpha = \frac{1}{2}(m_1 + m_3)$ y $\omega_0^2 = m_1 m_3 + m_2 m_4$

la ecuación característica correspondiente es $r^2 + 2\alpha r + \omega_0^2 = 0$

$$\begin{aligned} r_{1,2} &= \frac{-2\alpha \pm \sqrt{4\alpha^2 - 4\omega_0^2}}{2} \\ &= -\alpha \pm \sqrt{\alpha^2 - \omega_0^2} \end{aligned}$$

las soluciones g de la ecuación diferencial (3-4) son de tres tipos dependiendo si $\alpha^2 - \omega_0^2$ es negativo, cero o positivo, que corresponde respectivamente a un sistema sobreamortiguado, críticamente amortiguado o subamortiguado.

Para el siguiente análisis se supondrá que $\alpha^2 - \omega_0^2 < 0$, es decir que las raíces de la ecuación característica son complejas conjugadas con parte real negativa ¹

¹la ecuación (3-4) tienen coeficientes positivos, y por tanto, por definición de estabilidad de un polinomio característico las raíces son complejas con parte real negativa o raíces reales negativas. Lo que conduce a un sistema con equilibrio estable y las soluciones verifican que $G \rightarrow G_0$ y $H \rightarrow H_0$ cuando $t \rightarrow \infty$, con lo cual, el modelo predice que las concentraciones de glucosa e insulina tienden a regresar a sus niveles óptimos (basales).

$$\begin{aligned}
 r_{1,2} &= -\alpha \pm \sqrt{\alpha^2 - \omega_0^2} \\
 &= -\alpha \pm \sqrt{(-1)(\omega_0^2 - \alpha^2)} \\
 &= -\alpha \pm i\sqrt{\omega_0^2 - \alpha^2} \\
 &= -\alpha \pm i\omega
 \end{aligned}$$

donde $\omega^2 = \omega_0^2 - \alpha^2$ representa el cuadrado de frecuencia libre, por lo tanto, toda solución de (3-4) es del tipo

$$g(t) = e^{(-\alpha+i\omega)t} = e^{-\alpha t}(a \cos \omega t + b \sin \omega t)$$

teniendo en cuenta que $g(t) = G(t) - G_0$ y aplicando identidades²

$$G(t) = G_0 + Ae^{-\alpha t} \cos(\omega t - \varphi) \quad (3-5)$$

donde $A = \sqrt{a^2 + b^2}$ y $\varphi = \tan^{-1}(\frac{b}{a})$. Lo cual indica que el desplazamiento G oscila entre las curvas $G = \pm Ae^{-\alpha t}$ y representa una curva coseno con amplitud decreciente, es decir que los valores de la glucosa tienden a decrecer si existe amortiguamiento en el sistema, donde se observa un fenómeno oscilatorio con frecuencia ω y constante de decaimiento α

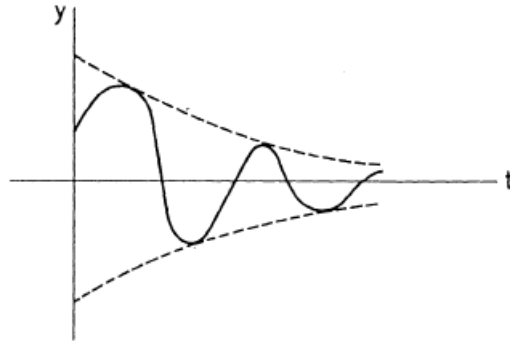


Figura 3-3.: Sistema subamortiguado [20]

Ackerman y su grupo de investigación observaron en un gran número de experimentos que un pequeño error de medición en G podría producir un error muy grande en α . Razón por la cual no es confiable cualquier criterio de diagnóstico de diabetes que involucre al parámetro α . En cambio el parámetro ω_0 (frecuencia angular natural del sistema), fue relativamente insensible a los errores experimentales en la mediciones de G [5]. Por consiguiente, se puede

²Toda función $y(t)$ de la forma $a \cos \omega t + b \sin \omega t$ puede expresarse en la forma $y(t) = A \cos(\omega t - \varphi)$, donde $A = \sqrt{a^2 + b^2}$ y $\varphi = \tan^{-1}(\frac{b}{a})$.

considerar a ω_0 como el descriptor básico en la respuesta a una prueba de tolerancia a la glucosa, dado por

$$T_0 = \frac{2\pi}{\omega_0} \quad \text{periodo natural del sistema}$$

donde $\omega_0^2 = \omega^2 + \alpha^2$. En conclusión se encontró que el periodo natural resultaba ser un predictor de diabetes a partir de los experimento de Ackerman. En particular, se estableció que si

$T_0 < 4$ horas	Paciente normal.
$T_0 > 4$ horas	Paciente propenso a una diabetes leve.

A continuación, se muestran las curvas para la concentración de glucosa en sangre y la actividad de insulina en sangre para un individuo normal y uno diabetico. Los datos provienen de la literatura (Yalow y Berson, 1960).

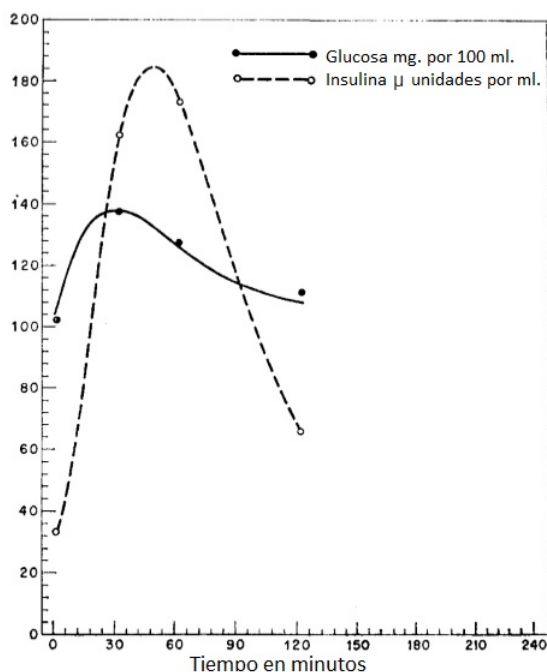


Figura 3-4.: Curvas de concentración de glucosa e insulina en sangre para un individuo normal [17].

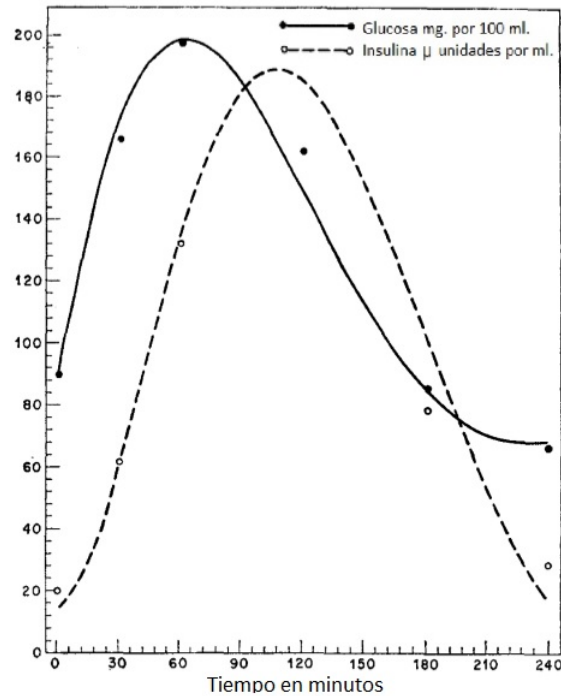


Figura 3-5.: Curvas de concentración de glucosa e insulina en sangre para un individuo diabético [17].

En las figuras 3-4 y 3-5 se observa que debido al exceso de glucosa, la tasa de cambio de concentración de la hormona aumenta, por lo tanto, el pico de la curva de glucosa se produce antes del pico de la curva de insulina. Además, la concentración de glucosa tiende a descender hacia el nivel basal mientras la concentración de insulina aún está elevada, este comportamiento se evidencia tanto en la persona sana como en la diabética, sin embargo, en la figura 3-5 los valores de glucosa en sangre son mucho más elevados y su descenso es más lento en comparación con la figura 3-4.

3.2. Formulación del modelo determinístico mínimo

El modelo mínimo fue propuesto por Bergman [6] como una forma de medir la sensibilidad a la insulina, dado que es un factor de riesgo importante para el desarrollo de diabetes tipo 2. Este modelo describe la producción y eliminación de glucosa $G(t)$, con un compartimento de insulina remoto llamado efecto de la insulina activa $X(t)$, relacionado con la concentración de insulina plasmática $I(t)$, pero no coincide exactamente con ella. $X(t)$ se considera una variable artificial cuyo valor o nivel afecta a la captación de glucosa por parte de los tejidos y la absorción y producción por parte del hígado.

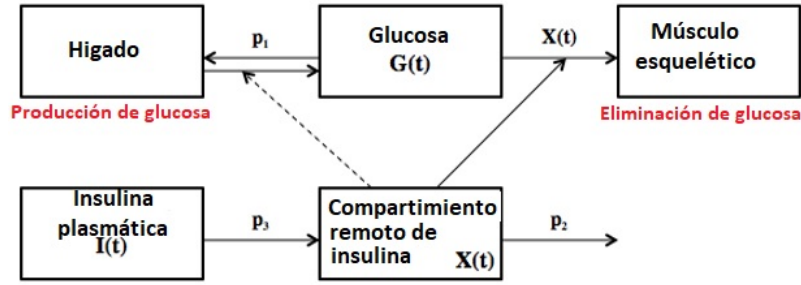


Figura 3-6.: Modelo determinístico mínimo. La glucosa sale y entra en el espacio de glucosa, $G(t)$, a una tasa proporcional a la diferencia entre la concentración de glucosa en plasma, $G(t)$ y la concentración plasmática basal, G_b . La glucosa también desaparece del espacio de glucosa a una tasa proporcional a la concentración de insulina en el compartimento de insulina remoto, $X(t)$, [11].

El modelo mínimo de la figura **3-6** se puede describir como un sistema de ecuaciones diferenciales, tanto para la glucosa como para el compartimento de insulina remoto con respecto al tiempo. Las ecuaciones son

$$\frac{dG(t)}{dt} = -(p_1 + X(t))G(t) + p_1G_b, \quad G(0) = G_0 \quad (3-6)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = -p_2X(t) + p_3(I(t) - I_b), \quad X(0) = 0 \quad (3-7)$$

donde

$G(t)$: concentración de glucosa en plasma en el tiempo t .

$I(t)$: concentración de insulina en plasma en el tiempo t .

$X(t)$: concentración de insulina en un compartimento remoto de plasma (debido al retraso existente durante el transporte por los capilares) en el tiempo t .

G_b : concentración basal de glucosa en plasma, antes de la inyección.

I_b : concentración basal de insulina en plasma, antes de la inyección.

p_1 : tasa de absorción periférica, es decir, la eliminación de glucosa en la sangre, debido a que su concentración se encuentra por encima del nivel basal, estimulando la captación de glucosa por los tejidos y almacenamiento de los excesos de esta en forma de glucógeno en el hígado.

p_2 : tasa de eliminación de la insulina activa.

p_3 : tasa de transporte de la insulina al compartimento remoto.

los parámetros p_1, p_2, p_3, G_0 y I_0 , son parámetros desconocidos en el modelo y serán identificados de forma única a partir de la prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa, donde S_I y S_G son definidos como

$$\begin{aligned} S_I &: \text{Sensibilidad a la insulina,} & S_I &= p_3/p_2 \\ S_G &: \text{Eficacia de la glucosa,} & S_G &= p_1 \end{aligned}$$

La dependencia de la insulina $I(t)$ en el modelo puede describirse como un modelo de compartimento. El modelo supone que la insulina ingresa al compartimento a una tasa proporcional al producto del tiempo transcurrido desde la inyección de glucosa y la concentración de glucosa por encima del umbral h . Si el nivel de glucosa en plasma desciende por debajo del umbral h , la insulina ya no es secretada por las células β . La insulina se elimina del compartimento de plasma a una tasa proporcional a su propia cantidad, lo que enfatiza la capacidad de las células pancreáticas para controlar la producción de insulina independientemente de la concentración de glucosa. El modelo de insulina puede describirse mediante la ecuación diferencial

$$\frac{dI(t)}{dt} = -n(I(t) - I_b) + \gamma(G(t) - h)t, \quad I(0) = I_0 \quad (3-8)$$

donde

n [min^{-1}]: tasa de descomposición de insulina en plasma.

h [mg/dl]: valor umbral de glucosa por encima del cual las células del páncreas secretan insulina.

γ [$(\mu U/ml)/(mg/dl)^{-1}min^{-1}$]: tasa de liberación de insulina por parte de las células pancreáticas cuando la concentración de glucosa supera el umbral h .

I_b [$\mu U/ml$]: Concentración de insulina plasmática basal, antes de la inyección.

Considerando el comportamiento biológico del páncreas, se deduce del significado de los parámetros del modelo de insulina que la capacidad de respuesta de la primera fase del páncreas (fase gástrica) se puede definir como [11]

$$\phi_1 = \frac{I_{max} - I_b}{n(G_0 - G_b)} \quad (3-9)$$

donde I_{max} es la respuesta de insulina máxima, lo que significa que las células glandulares pancreáticas incrementan la secreción de insulina debido al estímulo producido por la liberación de gastrina en la mucosa gástrica. Si consideramos $G_0 > G_b$ en la ecuación (3-9), se concluye que $\phi_1 > 0$, lo que indica que el páncreas tendrá mayor capacidad de respuesta siempre que G_0 tenga valores por encima del nivel basal. Por otra parte, Bergman encontró que la expresión $\phi_2 \cdot S_I$ permite medir la tolerancia a la insulina en el modelo mínimo, estableciendo que si $\phi_2 \cdot S_I < 75 \cdot 10^{-4}$ la persona sería poco tolerante a la hormona, donde ϕ_2 es

la capacidad de respuesta de la segunda fase del páncreas (fase intestinal) y se puede definir como $\phi_2 = \gamma \cdot 10^4$.

Al reescribir las ecuaciones (3-6) y (3-7) en términos de S_G y S_I se obtiene el sistema de ecuaciones no lineales para medir la sensibilidad a la insulina, S_I

$$\frac{dG(t)}{dt} = -(S_G + X(t))G(t) + S_G G_b \quad (3-10)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = -p_2(X(t) + S_I(I(t) - I_b)) \quad (3-11)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = -n(I(t) - I(b)) + \gamma(G(t) - h)t \quad (3-12)$$

este modelo permite evaluar de forma eficaz distintos parámetros implicados en la tolerancia a la glucosa tanto en el individuo sano como en el diabético. El índice S_I ha demostrado ser un potente predictor del desarrollo de la diabetes en hijos de padres diabéticos. Sin embargo, uno de los problemas que presenta el modelo mínimo es la aparición de oscilaciones no acotadas en las soluciones [15].

Con el objetivo de considerar las variaciones naturales (como la variabilidad en la alimentación, la metabolización de la insulina en el cuerpo, entre otras) o errores sistemáticos del modelo, Bergman propone una versión estocástica del modelo mínimo. La diferencia entre el modelo mínimo determinístico y el estocástico, es que en el segundo se agrega un término adicional de ruido.

3.3. Formulación del modelo estocástico mínimo

El modelo estocástico mínimo fue propuesto por Bergman [11]. Este modelo es redefinido a partir de las ecuaciones (3-10) - (3-12) como

$$\begin{aligned} dG(t) &= (-(S_G + X(t))G(t) + S_G G_b)dt + \sigma_1 d\omega_1 \\ dX(t) &= (-p_2(X(t) + S_I(I(t) - I_b)))dt \\ dI(t) &= (-n(I(t) - I(b)) + \gamma(G(t) - h)t)dt + \sigma_2 d\omega_2 \end{aligned}$$

donde σ_1 y σ_2 son constantes de dispersión y ω_1 y ω_2 son procesos de Wiener independientes. Las constantes de dispersión solo se agregan a la concentración de glucosa e insulina ya que las mediciones se basan en esas variables.

En [11] los valores iniciales para la estimación de los parámetros fueron elegidos asumiendo que los valores informados estaban dentro de un rango normal para sujetos sanos y los valores iniciales de las constantes de difusión fueron calculados como la media de los residuos del modelo mínimo determinista. Desafortunadamente, para el modelo no lineal ocurrieron

algunas dificultades computacionales durante el proceso y el procedimiento de optimización propuesto no pudo converger. En cambio, se estableció un modelo lineal simple para mostrar que el enfoque estocástico debería dar una mejor estimación de la sensibilidad a la insulina.

3.4. Ejemplo simple del modelo estocástico mínimo

Con el fin de mostrar que el enfoque estocástico da una mejor estimación de la sensibilidad a la insulina, Bergman establece en [11] un modelo lineal simple que solo incluye el compartimento de la concentración de glucosa, como se ilustra en la figura 3-7.

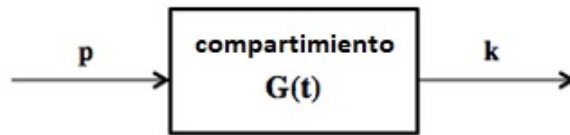


Figura 3-7.: Modelo de compartimento simple. Este modelo de compartimento asume que el cuerpo produce constantemente glucosa que se distribuye en la sangre y, al mismo tiempo, el cuerpo está absorbiendo una cantidad de glucosa en sangre que es proporcional a la concentración en el compartimento $G(t)$, donde se incluye una entrada de dosis, p y una salida de tasa de eliminación k , [11].

Este modelo se describe mediante la ecuación diferencial ordinaria

$$\frac{dG}{dt} = (-kG(t) + p) \quad G(0) = G_0 \quad (3-13)$$

donde

$G(t)$: concentración de glucosa en el tiempo t .

k : tasa constante de eliminación de glucosa.

p : tasa constante de producción de glucosa en el cuerpo.

para estimar los parámetros k y p de la ecuación (3-13), se usa el modelo de efecto mixto, el cual contiene tanto efectos fijos como efectos aleatorios, donde los primeros representan parámetros fijos para cada individuo y los efectos aleatorios representan la desviación individual. Los modelos de efectos mixtos no lineales son útiles para describir una relación no lineal entre una variable de respuesta y los parámetros, cuando la variación de los parámetros se modela mediante alguna distribución conocida. Un modelo de efecto mixto para el compartimento de la figura 3-7 se puede definir como

$$y_i(t_{ij}) = G(t_{ij}) + \epsilon_{ij}$$

donde y_i es la concentración de glucosa observada y $\epsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$ es un término de ruido, en la j -ésima observación y el i -ésimo individuo, donde ϵ_{ij} son independientes e igualmente distribuidos.

En la estimación de los parámetros de la ecuación (3-13) realizada por Bergman [6], se utiliza un conjunto de datos con la prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa para modelar la sensibilidad a la insulina S_I . El estudio incluye a 19 sujetos sanos y 46 pacientes con diabetes tipo 2. Los pacientes con diabetes tenían entre 15 y 34 años de edad, una duración de la enfermedad de dos a diez años y HbA1c $< 10\%$ ³. Los sujetos sanos tenían entre 25 y 50 años de edad y un índice de masa corporal⁴ de $19 - 40 \text{ kg}/\text{m}^2$. Se toma la medición a cada individuo antes de la inyección de glucosa y después de 3, 4, 5, 7, 10, 15, 20, 25, 30, 60, 115 y 120 minutos. La cantidad de glucosa inyectada tanto a sujetos sanos como a pacientes con diabetes fue de $0,3 \text{ g}/\text{kg}$.

Las estimaciones iniciales utilizadas para el modelo se pueden ver en la tabla **3-1**

Parámetro	k	p	G_0
Valor inicial	0.0294	0.136	17.4

Tabla 3-1.: Valores iniciales para el ejemplo simple, [11].

los valores de los parámetros para las estimaciones de población, medias y desviaciones estándar se muestran en la tabla **3-2**

	k	p	G_0
Promedio	0.013136	0.13598	17.3984
Desviación estandar	0.00201	0.017559	0.85829

Tabla 3-2.: Valores de los parámetros para el ejemplo simple, [11].

al ampliar el modelo a la ecuación diferencial estocástica, se agrega un término de difusión en (3-13). El modelo se puede definir como

$$dG(t) = (-kG(t) + p)dt + \sigma d\omega, \quad G(0) = G_0$$

³HbA1c: cantidad de glucosa que se adhiere a los glóbulos rojos.

⁴Una medida de la obesidad se determina mediante el índice de masa corporal (IMC), que se calcula dividiendo los kilogramos del peso por el cuadrado de la estatura en metros

$$IMC = \frac{\text{peso [kg]}}{(\text{estatura[m]})^2}.$$

El sobrepeso se define cuando el IMC es mayor a 25 y se considera obesidad si el IMC es superior a 30.

donde σ es la constante de dispersión y ω un proceso estándar de Wiener. Se usaron los mismos valores iniciales que para el modelo (3-13) y el valor inicial para la constante de dispersión se calculó como la media de los residuos del modelo determinista mínimo. Los valores de los parámetros obtenidos para las estimaciones de población, medias y desviaciones estándar se muestran en la tabla **3-3**

	k	p	G_0
Promedio	0.0147267	0.13567	17.3984
Desviación estandar	0.00132	0.011539	0.85829

Tabla 3-3.: Valores de los parámetros para el modelo estocástico mínimo, [11].

las desviaciones estándar para k y p disminuyeron cuando se aplica la versión estocástica, lo que implica que se obtienen estimaciones de parámetros mejoradas. A partir del ejemplo simple se puede establecer que la versión estocástica permite variación en el modelo, ofrece mejores resultados al incluir el término de difusión y admite un error de modelo sistemático.⁵

⁵Modelo basado en el contexto social de un individuo y la interacción con su entorno.

4. Conceptos preliminares

Debido a que el enfoque de este trabajo se centra en el modelo de la regulación insulina-glucosa a partir de ecuaciones diferenciales estocásticas, en este capítulo se presentan algunas definiciones y resultados importantes del cálculo estocástico [3, 9, 19, 26].

4.1. Espacio de probabilidad

Definición 1. (*experimento aleatorio*) Un experimento se dice aleatorio si su resultado no puede ser determinado de antemano.

Definición 2. (*espacio muestral*) El conjunto Ω de todos los posibles resultados de un experimento aleatorio se llama espacio muestral. Los elementos $\omega \in \Omega$ son llamados puntos muestrales.

Definición 3. (σ -álgebra) Sea $\Omega \neq \emptyset$. Una colección \mathcal{A} de subconjuntos de Ω es una σ -álgebra sobre Ω , si:

- a) $\Omega \in \mathcal{A}$.
- b) Si $A \in \mathcal{A}$ entonces $A^c \in \mathcal{A}$, donde A^c es el complemento del conjunto A .
- c) Si $A_1, A_2, \dots \in \mathcal{A}$ entonces $\cup_{i=1}^{\infty} A_i \in \mathcal{A}$.

Los elementos de \mathcal{A} se llaman eventos.

Definición 4. (*espacio medible*) Sean $\Omega \neq \emptyset$ y \mathcal{A} una σ -álgebra sobre Ω . La pareja (Ω, \mathcal{A}) se llama espacio medible.

Definición 5. (*eventos mutuamente excluyentes*) Dos eventos A y B se dicen mutuamente excluyentes si $A \cap B = \emptyset$.

Definición 6. (*espacio de probabilidad*) Sea (Ω, \mathcal{A}) un espacio medible. Una función P definida sobre \mathcal{A} y de valor real que satisface las siguientes condiciones:

- a) $P(A) \geq 0$ para todo $A \in \mathcal{A}$.
- b) $P(\Omega) = 1$

c) Si A_1, A_2, \dots son elementos de \mathcal{A} mutuamente excluyentes, esto es

$$A_i \cap A_j = \emptyset \quad \text{para todo } i \neq j,$$

entonces

$$P(\cup_{i=1}^{\infty} A_i) = \sum_{i=1}^{\infty} P(A_i)$$

se llama medida de probabilidad sobre (Ω, \mathcal{A}) . La tripla (Ω, \mathcal{A}, P) se llama espacio de probabilidad.

4.2. Variable aleatoria

Definición 7. (variable aleatoria) Sean (Ω, \mathcal{A}, P) un espacio de probabilidad y $(\tilde{\Omega}, \tilde{\mathcal{A}})$ un espacio medible. Una variable aleatoria es una aplicación $X : \Omega \rightarrow \tilde{\Omega}$ tal que, para todo $A \in \tilde{\mathcal{A}}$ se tiene que $X^{-1}(A) \in \mathcal{A}$.

Si $(\tilde{\Omega}, \tilde{\mathcal{A}}) = (\mathbb{R}, \mathcal{B})$, entonces, se dice que X es una variable aleatoria real.

Definición 8. (función de distribución) Sea X una variable aleatoria real. La función F_X definida sobre \mathbb{R} por medio de

$$\begin{aligned} F_X(x) &= P_X((-\infty, x]) \\ &= P(X \leq x) \end{aligned}$$

se llama función de distribución¹ (o de distribución acumulativa) de la variable aleatoria X .

Definición 9. (distribución de probabilidad discreta) Sea X una variable aleatoria real discreta con valores x_1, x_2, \dots . La función f_X , definida sobre \mathbb{R} , mediante

$$f_X(x) = \begin{cases} P(X = x_i) & \text{si } x = x_1, x_2, \dots \\ 0 & \text{en otro caso} \end{cases}$$

se llama distribución de probabilidad discreta de la variable aleatoria X .

Definición 10. (variable aleatoria absolutamente continua) Sea X una variable aleatoria real definida sobre el espacio de probabilidad (Ω, \mathcal{A}, P) . Se dice que X es absolutamente continua, si y sólo si, existe una función real no negativa e integrable f_X tal que, para todo $x \in \mathbb{R}$, se satisfice

$$F_X(x) = \int_{-\infty}^x f_X(t) dt.$$

La función f_X recibe el nombre de función de densidad (fdd) de la variable aleatoria X .

¹Las variables aleatorias se clasifican de acuerdo con su función de distribución. Si la función de distribución F_X , de la variable aleatoria X , es una función escalonada, entonces se dice que X es una variable aleatoria discreta, si F_X es continua, entonces, se dice que X es una variable aleatoria continua.

Definición 11. (esperanza o valor esperado) Sea X una variable aleatoria real definida sobre el espacio de probabilidad (Ω, \mathcal{A}, P) .

1. Si X es una variable aleatoria discreta, con valores x_1, x_2, \dots , se dice que X posee esperanza si

$$\sum_{k=1}^{\infty} |x_k| P(X = x_k) < \infty.$$

En tal caso, se define la esperanza $\mathbb{E}(X)$ de X como

$$\mathbb{E}(X) = \sum_{k=1}^{\infty} x_k P(X = x_k).$$

2. Si X es una variable aleatoria continua con función de densidad f_X , se dice que X posee esperanza si

$$\int_{-\infty}^{\infty} |x| f_X(x) dx < \infty.$$

En tal caso se define la esperanza $\mathbb{E}(X)$ de X como

$$\mathbb{E}(X) = \int_{-\infty}^{\infty} x f_X(x) dx.$$

Definición 12. (momento central alrededor del cero) Sea X una variable aleatoria real. El r -ésimo momento central de X alrededor de cero, denotado por μ'_r , se define como sigue

$$\mu'_r = \mathbb{E}(X)^r$$

siempre y cuando el valor esperado exista.

Definición 13. (momento central alrededor de la media) Sea X una variable aleatoria real cuyo valor esperado existe. El r -ésimo momento central de X alrededor de $\mathbb{E}(X)$ se define como

$$\mu_r = \mathbb{E}[(X - \mathbb{E}(X))^r]$$

siempre y cuando el valor esperado exista.

Definición 14. (varianza) La varianza de una variable aleatoria X , denotada por $\text{Var}(X)$, se define como el segundo momento central de X , alrededor de su media

$$\begin{aligned} \text{Var}(X) &= \mathbb{E}[(X - \mathbb{E}(X))^2] \\ &= \mathbb{E}[X^2 - 2X\mathbb{E}(X) + (\mathbb{E}(X))^2] \\ &= \mathbb{E}(X)^2 - 2\mathbb{E}(X)\mathbb{E}(X) + \mathbb{E}(\mathbb{E}(X))^2 \\ &= \mathbb{E}(X)^2 - 2(\mathbb{E}(X))^2 + (\mathbb{E}(X))^2 \\ &= \mathbb{E}(X)^2 - (\mathbb{E}(X))^2 \end{aligned}$$

Definición 15. (función generadora de momentos) Sea X una variable aleatoria (v.a) tal que $\mathbb{E}(e^{tX})$ es finito para todo $t \in (-\alpha, \alpha)$, con α real positivo. Se define la función generadora de momentos de X , denotada por $m_X(\cdot)$ como

$$m_X(t) = \mathbb{E}(e^{tX}); \quad \text{con } t \in (-\alpha, \alpha)$$

esto es,

$$m_X(t) = \begin{cases} \sum_k e^{tx_k} P(X = x_k) & \text{si } X \text{ es una v.a discreta con valores } x_1, x_2, x_3, \dots \\ \int_{-\infty}^{\infty} e^{tx} f_X(x) dx & \text{si } X \text{ es una v.a continua con función de densidad } f_X. \end{cases}$$

Teorema 1. Si X es una variable aleatoria cuya función generadora de momentos $m_X(\cdot)$ existe, entonces, existe, $h \in (0, \infty)$ tal que:

$$m_X(t) = \sum_{k=0}^{\infty} \mathbb{E}(X^k) \frac{t^k}{k!}; \quad \text{para todo } t \in (-h, h)$$

y por lo tanto,

$$\mathbb{E}(X)^r = \left. \frac{d^r}{dt^r} m_X(t) \right|_{t=0}$$

Definición 16. (distribución de Poisson) Una variable aleatoria X sigue una distribución de Poisson de parámetro $\lambda > 0$, cuando su conjunto de valores es el conjunto de los enteros no negativos, y su función de distribución de probabilidad viene dada por

$$P(X = k) = \frac{e^{-\lambda} \lambda^k}{k!}, \quad k \in \mathbb{Z}_0^+.$$

por notación se escribe $X \sim \text{Pois}(\lambda)$.

Definición 17. (distribución normal) Una variable aleatoria X tiene **distribución normal** de parámetros μ y σ^2 ($\mu \in \mathbb{R}$ y $\sigma^2 > 0$) si y sólo si su función de densidad está dada por

$$f_X(x, \mu, \sigma^2) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left[-\frac{(x - \mu)^2}{2\sigma^2}\right], \quad x \in \mathbb{R}$$

por notación se escribe $X \sim \text{Nor}(\mu, \sigma^2)$.

Teorema 2. Sea $X \sim \text{Nor}(\mu, \sigma^2)$. Entonces

1. $\mathbb{E}(X) = \mu$.
2. $\text{Var}(X) = \sigma^2$.

Demostración Primero se calculará la función generadora de momentos

$$\begin{aligned}
 m_X(t) &= \int_{-\infty}^{\infty} e^{tx} f_X(x) dx \\
 &= \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} \exp\left[tx - \frac{(x - \mu)^2}{2\sigma^2}\right] dx \\
 &= \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} \exp\left[-\frac{(x - \mu - \sigma^2 t)^2}{2\sigma^2} + \mu t + \frac{\sigma^2 t^2}{2}\right] dx \\
 &= \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left[\mu t + \frac{\sigma^2 t^2}{2}\right] \int_{-\infty}^{\infty} \exp\left[-\frac{(x - (\mu + \sigma^2 t))^2}{2\sigma^2}\right] dx \\
 &= \exp\left[\mu t + \frac{\sigma^2 t^2}{2}\right]
 \end{aligned}$$

A partir de este resultado y el teorema 1, se hallan el valor esperado y la varianza

1.

$$\mathbb{E}(X) = \left. \frac{d}{dt} m_X(t) \right|_{t=0} = [\mu + \sigma^2 t] \exp\left[\mu t + \frac{\sigma^2 t^2}{2}\right] \Big|_{t=0} = \mu$$

2.

$$\mathbb{E}(X)^2 = \left. \frac{d^2}{dt^2} m_X(t) \right|_{t=0} = (\sigma^2 + [\mu + \sigma^2 t]^2) \exp\left[\mu t + \frac{\sigma^2 t^2}{2}\right] \Big|_{t=0} = \sigma^2 + \mu^2$$

luego,

$$\text{Var}(X) = \mathbb{E}(X)^2 - (\mathbb{E}(X))^2 = \sigma^2 + \mu^2 - \mu^2 = \sigma^2.$$

Definición 18. (*espacio de Hilbert de variables aleatorias* H_{RV}) Un conjunto de variables aleatorias definidas en un espacio de probabilidad (Ω, \mathcal{A}, P) , con segundo momento finito $\mathbb{E}(|X|^2) < \infty$ forma un espacio de Hilbert $L^2(\Omega, \mathcal{A}, P)$ con el producto escalar

$$\langle X_1, X_2 \rangle = \mathbb{E}(X_1 X_2)$$

y la norma

$$\|X\|_{RV} = [\mathbb{E}|X|^2]^{1/2}$$

Con la norma se determina la distancia entre las variables aleatorias de $L^2(\Omega, \mathcal{A}, P)$

$$d(X_1, X_2) = \|X_1 - X_2\|_{RV}$$

las variables aleatorias X_1, X_2 de $L^2(\Omega, \mathcal{A}, P)$ se denominan variables aleatorias en un espacio de Hilbert.

4.3. Procesos estocásticos

Definición 19. (proceso estocástico) Un proceso estocástico es una colección o familia de variables aleatorias $\{X_t, \text{ con } t \in \tau\}$ definidas en un espacio de probabilidad común (Ω, \mathcal{A}, P) e indexadas por un parámetro² t , donde t varía sobre un conjunto no vacío de índices τ .

De acuerdo con la definición 19, para cada instante t se tendrá una variable aleatoria distinta representada por X_t , con lo cual un proceso estocástico puede interpretarse como una sucesión de variables aleatorias cuyas características pueden variar a lo largo del tiempo.

A los posibles valores que puede tomar la variable aleatoria se le denominan estados, por lo que se puede tener un espacio de estados discreto y un espacio de estados continuo. Por otro lado, el parámetro tiempo t puede ser de tipo discreto o continuo³.

Por lo tanto, dependiendo de cómo sea el conjunto de subíndices τ y el tipo de variable aleatoria dado por X_t se puede establecer la siguiente clasificación de los procesos estocásticos:

	X Discreta	X Continua
t Discreto	Proceso de estado discreto y tiempo discreto (Cadena).	Proceso de estado continuo y tiempo discreto.
t Continuo	Proceso de estado discreto y tiempo continuo.	Proceso de estado continuo y tiempo continuo.

4.3.1. Procesos estocásticos discretos

Un proceso estocástico discreto está definido para $\tau = \{t_0, t_1, t_2, \dots\}$ un conjunto de tiempos discretos y $X(t_0), X(t_1), X(t_2), \dots$ una sucesión de variables aleatorias, cada una definida sobre el espacio muestral Ω .

Definición 20. (proceso de Markov discreto) Se dice que la sucesión $\{X_{t_n}(w)\}$ es un proceso de Markov, si sólo el valor presente de la variable aleatoria $X_{t_n}(w)$ es necesario para determinar el valor futuro de $X_{t_{n+1}}(w)$.

Un proceso de Markov de valor discreto se llama cadena de Markov, y sus **probabilidades de transición de un paso** están definidas por $P(X_{n+1} = x_{n+1} | X_n = x_n)$. Si las probabilidades de transición son independientes del tiempo t_n , entonces se dice que la cadena de Markov tiene probabilidades de transición estacionarias y se conoce como cadena de Markov homogénea.

²El parámetro t generalmente representa el tiempo.

³Si el conjunto τ es discreto, el proceso estocástico se llama discreto. Si el conjunto τ es continuo, el proceso estocástico se llama continuo.

Cadena de Markov homogénea

Sea $\{X_n, n \geq 0\}$ una cadena de Markov homogénea definida en tiempos discretos $\tau = \{t_0, t_1, t_2, \dots\}$, donde $t_n = n\Delta t$ de modo que $t_{n+k} = t_n + t_k$. Sea X_n no negativa y de valor entero para cada t_n , $n = 0, 1, \dots$. Esto es, $X_n \in \{0, 1, 2, \dots\}$. Las probabilidades de transición son definidas como

$$p_{i,j} = P\{X_{n+1} = j | X_n = i\}, \quad i \geq 0, j \geq 0$$

y la matriz de probabilidad de transición se define como $P = [p_{i,j}]$, donde $\sum_{j=0}^{\infty} p_{i,j} = 1$ para $i = 0, 1, 2, \dots$. La distribución de probabilidad de X_n para $n \geq 1$ puede ser calculada usando la matriz de probabilidad de transición P . La potencia k -ésima de P está definida por $P^k = [p_{i,j}^{(k)}]$. Como $P^{l+n} = P^l P^n$, entonces por multiplicación de matrices

$$p_{i,j}^{(l+n)} = \sum_{m=0}^{\infty} p_{i,m}^{(l)} p_{m,j}^{(n)} \quad \text{para } l, n \geq 0$$

donde P^0 está definida como $P^0 = I$, esta relación es conocida como la formula de Chapman-Kolmogorov para una cadena de Markov homogénea.

Sea $p_i(t_k) = P(X(t_k) = i)$ la distribución de probabilidad de X_k , para $i = 0, 1, 2, \dots$, y sea $\mathbf{p}(t_k) = [p_0(t_k), p_1(t_k), \dots, p_r(t_k), \dots]^T$, donde $(\mathbf{p}(t_0))_i = P(X(t_0) = i)$ es la distribución de probabilidad inicial de $X(t_0)$. Se puede ver que,

$$\begin{aligned} (\mathbf{p}(t_1))^T &= (\mathbf{p}(t_0))^T P \\ (\mathbf{p}(t_2))^T &= (\mathbf{p}(t_1))^T P = (\mathbf{p}(t_0))^T P^2 \\ &\vdots \\ (\mathbf{p}(t_n))^T &= (\mathbf{p}(t_{n-1}))^T P = (\mathbf{p}(t_0))^T P^n. \end{aligned}$$

por lo tanto,

$$p_i(t_n) = \sum_{m=0}^{\infty} p_m(t_{n-1}) p_{m,i} = \sum_{m=0}^{\infty} p_m(t_0) p_{m,i}^{(n)}.$$

Cadena de Markov no homogénea

sea $\tau = \{t_0, t_1, \dots\}$ donde $t_n = n\Delta t$ y sea $\{X_n, n \geq 0\}$ la cadena de Markov no homogénea que satisface $X_n \in M = \{z_{-m}, z_{-m+1}, \dots, z_0, z_1, \dots, z_m\}$ donde m puede ser arbitrariamente grande y donde $z_i = i\Delta x$ para cada i . Se definen las probabilidades de transición que pueden depender del tiempo t_n

$$p_{i,j}^{(n)} = P_n\{X_{n+1} = z_j | X_n = z_i\}, \quad -m \leq i, j \leq m$$

la matriz de probabilidad de transición está definida como $P_n = [p_{i,j}^{(n)}]$ donde $\sum_{j=-m}^m p_{i,j}^{(n)} = 1$ para cada i y n . La distribución de probabilidad para $X_n, n \geq 1$ puede ser calculada

usando las matrices de transición de probabilidad P_n para $n \geq 0$. Sea $p_i(t_n) = P(X_n = z_i)$ para $i = -m, -m + 1, \dots, m$ define la distribución de probabilidad en el tiempo t_n . Sea $\mathbf{p}(t_n) = [p_{-m}(t_n), p_{-m+1}(t_n), \dots, p_m(t_n)]^T$ donde $\mathbf{p}(t_0) = [p_{-m}(t_0), p_{-m+1}(t_0), \dots, p_m(t_0)]^T$ es la distribución de probabilidad inicial. por lo tanto,

$$\begin{aligned} (\mathbf{p}(t_1))^T &= (\mathbf{p}(t_0))^T P_0 \\ (\mathbf{p}(t_2))^T &= (\mathbf{p}(t_1))^T P_1 = (\mathbf{p}(t_0))^T P_0 P_1 \\ &\vdots \\ (\mathbf{p}(t_n))^T &= (\mathbf{p}(t_{n-1}))^T P_{n-1} = (\mathbf{p}(t_0))^T P_0 P_1 \cdots P_{n-1}. \end{aligned}$$

A continuación, se considera un importante proceso estocástico discreto no homogéneo que introduce las ecuaciones de Kolmogorov hacia adelante. Este proceso es de interés para el desarrollo de modelos utilizando ecuaciones diferenciales estocásticas.

Ecuaciones de Kolmogorov hacia adelante

Dado X_0 , sea $t_i = i\Delta t$ para $i = 0, 1, \dots, N$ y sea $x_j = j\delta$, para $j = \dots, -2, -1, 0, 1, 2, \dots$. Se definen las siguientes probabilidades de transición de un proceso estocástico discreto [9]

$$p_{i,k}(t) = \begin{cases} r(t, x_i)\Delta t/\delta^2, & \text{para } k = i + 1 \\ 1 - r(t, x_i)\Delta t/\delta^2 - s(t, x_i)\Delta t/\delta^2, & \text{para } k = i \\ s(t, x_i)\Delta t/\delta^2, & \text{para } k = i - 1 \end{cases}$$

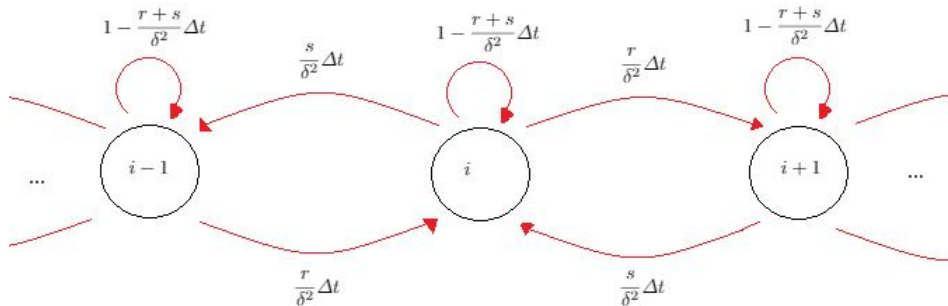
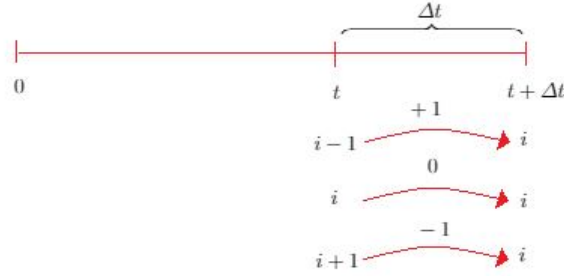


Figura 4-1.: Probabilidades de transición

donde r y s son funciones no negativas. Note que con las probabilidades de transición definidas, si ΔX es el cambio en el proceso estocástico $X(t) = x_i$ para un tiempo t fijo, entonces el valor esperado $E(\Delta X)$ es



$$\begin{aligned}
 E(\Delta X) &= (1)\delta \frac{r(t, X)}{\delta^2} \Delta t + (0)\delta \left(1 - \frac{r(t, X) + s(t, X)}{\delta^2} \Delta t \right) + (-1)\delta \frac{s(t, X)}{\delta^2} \Delta t \\
 &= \frac{r(t, X)}{\delta} \Delta t - \frac{s(t, X)}{\delta} \Delta t \\
 &= \frac{r(t, X) - s(t, X)}{\delta} \Delta t
 \end{aligned}$$

y la varianza $Var(\Delta X)$ puede ser determinada como

$$\begin{aligned}
 Var(\Delta X) &= (E(\Delta X)^2) - (E(\Delta X))^2 \\
 Var(\Delta X) &= (1)^2 \delta^2 \frac{r(t, X)}{\delta^2} \Delta t + (0)\delta^2 \left(1 - \frac{r(t, X) + s(t, X)}{\delta^2} \Delta t \right) + (-1)^2 \delta^2 \frac{s(t, X)}{\delta^2} \Delta t \\
 &= (r(t, X) + s(t, X)) \Delta t
 \end{aligned}$$

asumiendo que $\Delta t/\delta^2$ es pequeño tal que $1 - r(t, x_k)\Delta t/\delta^2 - s(t, x_k)\Delta t/\delta^2$ es positivo. Ahora consideremos $p_k(t) = P(X(t) = x_k)$ la distribución de probabilidad en el tiempo t , entonces, $p_k(t + \Delta t)$ satisface

$$\begin{aligned}
 p_k(t + \Delta t) &= p_{k-1}(t) \frac{r(t, x_{k-1})}{\delta^2} \Delta t + p_k(t) \left(1 - \frac{r(t, x_k) + s(t, x_k)}{\delta^2} \Delta t \right) + p_{k+1}(t) \frac{s(t, x_{k+1})}{\delta^2} \Delta t \\
 &= p_k(t) + \frac{[p_{k+1}(t)s(t, x_{k+1}) - p_k(t)[r(t, x_k) + s(t, x_k)] + p_{k-1}(t)r(t, x_{k-1})] \Delta t}{\delta^2}
 \end{aligned} \tag{4-1}$$

$$\frac{p_k(t + \Delta t) - p_k(t)}{\Delta t} = \frac{p_{k+1}(t)s(t, x_{k+1}) - p_k(t)[r(t, x_k) + s(t, x_k)] + p_{k-1}(t)r(t, x_{k-1})}{\delta^2} \tag{4-2}$$

al reescribir cada término del lado derecho y reemplazando en la ecuación (4-1), se tiene que

$$\begin{aligned}
\frac{p_{k+1}(t)s(t, x_{k+1})}{\delta^2} &= \frac{2p_{k+1}(t)s(t, x_{k+1})}{2\delta^2} \\
&= \frac{p_{k+1}(t)[s(t, x_{k+1}) + s(t, x_{k+1}) + r(t, x_{k+1}) - r(t, x_{k+1})]}{2\delta^2} \\
&= \frac{p_{k+1}(t)}{2\delta^2}[r(t, x_{k+1}) + s(t, x_{k+1})] - \frac{p_{k+1}(t)}{2\delta} \frac{r(t, x_{k+1}) - s(t, x_{k+1})}{\delta} \\
&= \frac{p_{k+1}(t)}{2\delta^2}b(t, x_{k+1}) - \frac{p_{k+1}(t)}{2\delta}a(t, x_{k+1}) \\
\frac{p_k(t)[r(t, x_k) + s(t, x_k)]}{\delta^2} &= \frac{2p_k(t)b(t, x_k)}{2\delta^2}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{p_{k-1}(t)r(t, x_{k-1})}{\delta^2} &= \frac{2p_{k-1}(t)r(t, x_{k-1})}{2\delta^2} \\
&= \frac{p_{k-1}(t)[r(t, x_{k-1}) + r(t, x_{k-1}) + s(t, x_{k-1}) - s(t, x_{k-1})]}{2\delta^2} \\
&= \frac{p_{k-1}(t)}{2\delta^2}[r(t, x_{k-1}) + s(t, x_{k-1})] + \frac{p_{k-1}(t)}{2\delta} \frac{r(t, x_{k-1}) - s(t, x_{k-1})}{\delta} \\
&= \frac{p_{k-1}(t)}{2\delta^2}b(t, x_{k-1}) + \frac{p_{k-1}(t)}{2\delta}a(t, x_{k-1})
\end{aligned}$$

donde $a(t, x) = \frac{r(t, x) - s(t, x)}{\delta}$ y $b(t, x) = r(t, x) + s(t, x)$, por lo tanto

$$\begin{aligned}
\frac{p_k(t + \Delta t) - p_k(t)}{\Delta t} &= \frac{p_{k+1}(t)}{2\delta^2}b(t, x_{k+1}) - \frac{p_{k+1}(t)}{2\delta}a(t, x_{k+1}) - \frac{2p_k(t)b(t, x_k)}{2\delta^2} \\
&+ \frac{p_{k-1}(t)}{2\delta^2}b(t, x_{k-1}) + \frac{p_{k-1}(t)}{2\delta}a(t, x_{k-1}) \\
&= -\frac{p_{k+1}(t)a(t, x_{k+1}) - p_{k-1}(t)a(t, x_{k-1})}{2\delta} \\
&+ \frac{p_{k+1}(t)b(t, x_{k+1}) - 2p_k(t)b(t, x_k) + p_{k-1}(t)b(t, x_{k-1})}{2\delta^2}
\end{aligned}$$

cuando $\Delta t \rightarrow 0$, el proceso estocástico discreto se aproxima a un proceso de tiempo continuo, esto es

$$\begin{aligned}
\frac{dp_k(t)}{dt} &= -\frac{p_{k+1}(t)a(t, x_{k+1}) - p_{k-1}(t)a(t, x_{k-1})}{2\delta} \\
&+ \frac{p_{k+1}(t)b(t, x_{k+1}) - 2p_k(t)b(t, x_k) + p_{k-1}(t)b(t, x_{k-1})}{2\delta^2}
\end{aligned} \tag{4-3}$$

para $k = \dots, -2, -1, 0, 1, 2, \dots$ donde $\{p_k(0)\}_{k=-m}^m$ son conocidos. La ecuación (4-3) con condiciones iniciales dadas se conoce como la ecuación de Kolmogorov hacia adelante para el proceso estocástico de tiempo continuo.

Ahora asumiendo que δ es muy pequeño de modo que el proceso estocástico se aproxima a un proceso de valores continuos, y teniendo en cuenta las diferencias centradas partiendo del desarrollo de Taylor se tiene que

$$\begin{aligned} F(x + \delta) &= F(x) + \delta F'(x) + \frac{\delta^2}{2!} F''(x) + \frac{\delta^3}{3!} F'''(\xi_1) \\ F(x - \delta) &= F(x) - \delta F'(x) + \frac{\delta^2}{2!} F''(x) - \frac{\delta^3}{3!} F'''(\xi_1) \\ F(x + \delta) - F(x - \delta) &= 2\delta F'(x) + 2\frac{\delta^3}{6} F'''(\xi_1) \\ \frac{F(x + \delta) - F(x - \delta)}{2\delta} &= F'(x) + \frac{\delta^2}{6} F'''(\xi_1) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} F(x + \delta) &= F(x) + \delta F'(x) + \frac{\delta^2}{2!} F''(x) + \frac{\delta^3}{3!} F'''(x) + \frac{\delta^4}{4!} F^{IV}(\xi_2) \\ F(x - \delta) &= F(x) - \delta F'(x) + \frac{\delta^2}{2!} F''(x) - \frac{\delta^3}{3!} F'''(x) + \frac{\delta^4}{4!} F^{IV}(\xi_2) \\ F(x + \delta) + F(x - \delta) &= 2F(x) + \frac{2\delta^2}{2!} F''(x) + \frac{2\delta^4}{4!} F^{IV}(\xi_2) \\ F(x + \delta) - 2F(x) + F(x - \delta) &= \delta^2 F''(x) + \frac{\delta^4}{12} F^{IV}(\xi_2) \\ \frac{F(x + \delta) - 2F(x) + F(x - \delta)}{\delta^2} &= F''(x) + \frac{\delta^2}{12} F^{IV}(\xi_2) \end{aligned}$$

para algunos valores ξ_1, ξ_2 tal que $x - \delta \leq \xi_1, \xi_2 \leq x + \delta$. Por lo tanto, la ecuación (4-2) es una aproximación en diferencia central a la ecuación diferencial parcial (4-3), para δ muy pequeño

$$\frac{\partial p(t, x)}{\partial t} = -\frac{\partial(a(t, x)p(t, x))}{\partial x} + \frac{1}{2} \frac{\partial^2(b(t, x)p(t, x))}{\partial x^2} \quad (4-4)$$

cuando se comparan las soluciones de (4-3) y (4-4), en [18] se demuestra que

$$p(t, x_k) = p_k(t) + O(\Delta t) + O(\delta^2).$$

A continuación, se mostrará que la ecuación (4-4) es la ecuación de Kolmogorov hacia adelante correspondiente a un proceso de difusión⁴. Para ello, considere la ecuación diferencial

⁴Un proceso estocástico $\{X_t, t \geq 0\}$ será un proceso de difusión unidimensional si se puede representar para un intervalo de tiempo infinitesimal

$$dX_t = \mu(X_t, t) dt + \sigma(X_t, t) dW_t$$

pasando a ser ahora el componente tendencial y la volatilidad, funciones del tiempo y del valor actual del proceso. Cuando el proceso estocástico se halla en las dos partes de la igualdad, ésta se denomina ecuación diferencial estocástica (EDE).

estocástica

$$dX(t) = f(t, X(t))dt + g(t, X(t))dW(t) \quad (4-5)$$

y sea $F \in C_0^\infty(\mathbb{R})$. Aplicando la formula de Ito para $F(X)$, se tiene que

$$dF(X) = \left(f(t, X) \frac{\partial F(t, X)}{\partial x} + \frac{1}{2} g^2(t, X) \frac{\partial^2 F(t, X)}{\partial x^2} \right) dt + g(t, X) \frac{\partial F(t, X)}{\partial x} dW(t)$$

como

$$E \int_0^t g(s, X(s)) \frac{\partial F(X(s))}{\partial x} dW(s) = 0$$

entonces

$$\frac{dE(F)}{dt} = E \left[\frac{\partial F}{\partial x} f + \frac{1}{2} g^2 \frac{\partial^2 F}{\partial x^2} \right] \quad (4-6)$$

Si $p(t, x)$ es la densidad de probabilidad para las soluciones de la ecuación diferencial estocástica, por definición de valor esperado de (4-6) se sigue que

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \int_{-\infty}^{\infty} p(t, x) F(x) dx &= \int_{-\infty}^{\infty} p(t, x) \left[\frac{\partial F}{\partial x} f + \frac{1}{2} g^2 \frac{\partial^2 F}{\partial x^2} \right] dx \\ \int_{-\infty}^{\infty} \frac{\partial p(t, x)}{\partial t} F(x) dx &= \int_{-\infty}^{\infty} p(t, x) f \frac{\partial F}{\partial x} dx + \frac{1}{2} \int_{-\infty}^{\infty} p(t, x) g^2 \frac{\partial^2 F}{\partial x^2} dx \end{aligned} \quad (4-7)$$

integrando por partes el lado derecho de la ecuación (4-7) e igualando a cero

$$\begin{aligned} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{\partial p(t, x)}{\partial t} F(x) dx &= - \int_{-\infty}^{\infty} F(x) \frac{\partial(p(t, x) f(t, x))}{\partial x} dx + \frac{1}{2} \int_{-\infty}^{\infty} F(x) \frac{\partial^2(p(t, x) g^2(t, x))}{\partial x^2} dx \\ \int_{-\infty}^{\infty} F(x) \left[\frac{\partial p(t, x)}{\partial t} + \frac{\partial(p(t, x) f(t, x))}{\partial x} - \frac{1}{2} \frac{\partial^2(p(t, x) g^2(t, x))}{\partial x^2} \right] dx &= 0 \end{aligned}$$

como la integral se mantiene para cada función $F \in C_0^\infty(\mathbb{R})$, esto implica que

$$\frac{\partial p(t, x)}{\partial t} = - \frac{\partial(p(t, x) f(t, x))}{\partial x} + \frac{1}{2} \frac{\partial^2(p(t, x) g^2(t, x))}{\partial x^2} \quad (4-8)$$

con $p(0, x) = p_0(x)$. La ecuación (4-8) es la ecuación de Kolmogorov hacia adelante para la distribución de probabilidad de las soluciones a la ecuación diferencial estocástica (4-5). Por lo tanto, por (4-4) y (4-8) se concluye que la ecuación diferencial estocástica para el proceso de difusión es

$$dX(t) = a(t, X)dt + \sqrt{b(t, X)}dW(t) \quad (4-9)$$

La densidad de probabilidad de las soluciones a la ecuación diferencial estocástica (4-9) satisface la ecuación diferencial parcial (4-4). Por lo tanto, existe una estrecha relación entre

el proceso estocástico discreto definido por (4-3) y el proceso continuo definido por (4-9). En particular, para Δt y δ pequeños, la distribución de probabilidad de las soluciones a (4-9) será aproximadamente la misma que la distribución de probabilidad de las soluciones del proceso estocástico discreto.

Es importante señalar que los coeficientes en el tiempo t de la ecuación diferencial estocástica (4-9) están relacionados con el modelo estocástico discreto (4-3) a través de la media y la varianza en el cambio del proceso ΔX con respecto a un intervalo de tiempo pequeño Δt , esto es,

$$E(\Delta X) = a(t, X)\Delta t \quad \text{y} \quad \text{Var}(\Delta X) = b(t, X)\Delta t.$$

4.3.2. Procesos estocásticos continuos

Un proceso estocástico continuo $\{X(t), t \in \tau\}$ está definido sobre el espacio de probabilidad (Ω, \mathcal{A}, P) donde $\tau = [0, T]$ es un intervalo de tiempo y el proceso está definido en todos los instantes de tiempo del intervalo.

Un proceso estocástico de tiempo continuo es una función $X : \tau \times \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ de dos variables t y ω , y X puede ser de valor discreto o continuo. En particular, $X(t) = X(t, \cdot)$ es una variable aleatoria para cada valor de $t \in \tau$ y $X(\cdot, \omega)$ asigna el intervalo τ a \mathbb{R} y se denomina un camino muestral, una realización o una trayectoria del proceso estocástico para cada $\omega \in \Omega$.

Definición 21. (proceso de Markov continuo) *El proceso estocástico X es un proceso de markov si el estado del proceso en cualquier momento $t_n \in \tau$ determina el estado futuro del proceso. Específicamente, $P(X(t_{n+1}) \leq x_{n+1} | X(t_n) = x_n) = P(X(t_{n+1}) \leq x_{n+1} | X(t_1) = x_1, \dots, X(t_n) = x_n)$ en cualquier momento $t_1 < t_2 < \dots < t_n < t_{n+1}$.*

Para un proceso de Markov continuo, la **función de densidad de probabilidad de transición** para la transición de x en el tiempo s a y en el tiempo t , está dada por

$$p(y, t, x, s) = \int_{\mathbb{R}} p(y, t, z, u) p(z, u, x, s) dz \quad \text{para } s < u < t.$$

Proceso de Markov homogéneo

Un proceso de Markov $X(t)$ se dice homogéneo si la probabilidad de transición satisface

$$p(y, t + u, x, s + u) = p(y, t, x, s) \quad \text{para } s < u < t$$

es decir, la probabilidad de transición solo depende del tiempo transcurrido. En este caso se puede escribir como $p(y, x, t - s)$.

4.3.3. Movimiento browniano y sus propiedades

Definición 22. (proceso de Poisson) Un proceso estocástico de tiempo continuo $\{X_t, t \geq 0\}$, y con espacio de estados el conjunto discreto $\{0, 1, \dots\}$, es un proceso de Poisson de parámetro o intensidad $\lambda > 0$, si cumple las siguientes propiedades:

- a) $X_0 = 0$.
- b) Si $s \leq t$ entonces $X_s \leq X_t$.
- c) Tiene incrementos independientes, es decir, $\forall n > 0$ y $0 < t_1 < t_2 < \dots < t_n$, las variables aleatorias, $X_{t_1} - X_0, X_{t_2} - X_{t_1}, \dots, X_{t_n} - X_{t_{n-1}}$ son independientes.
- d) $X_{t+s} - X_s$ tiene distribución de Poisson con parámetro λt , para cualesquiera $s \geq 0, t > 0$.

Sean N procesos de Poisson independientes $X_i(t)$ para $i = 1, 2, \dots, N$, con intensidad λ , y sea $Y_N(t)$ otro proceso estocástico definido por

$$Y_N(t) = \sum_{i=1}^N \frac{X_i(t) - \lambda t}{\sqrt{\lambda N}}$$

Por el Teorema del Límite Central⁵, a medida que N aumenta, $Y_N(t)$ se aproxima a una variable aleatoria distribuida normalmente con media 0 y varianza t , lo que se conoce como **proceso de Wiener o movimiento browniano** W_t , es decir, que $Y_N(t)$ se aproxima a un proceso de Wiener W_t cuando N es muy grande. En particular, un proceso de Wiener es un proceso de Markov continuo homogéneo y su función de densidad de probabilidad de transición $p(y, t, x, s)$, de x en el tiempo s a y en el tiempo t , es

$$p(y, t, x, s) = p(y, x, |t - s|) = \frac{1}{\sqrt{2\pi|t - s|}} \exp\left(\frac{-(x - y)^2}{2|t - s|}\right).$$

Definición 23. proceso de Wiener o Movimiento Browniano (MB) Un proceso de Wiener estándar es un proceso estocástico continuo $\{W_t : t \geq 0\}$ con las siguientes propiedades:

⁵**Teorema del Límite Central** Sea X_1, X_2, \dots una sucesión de variables aleatorias independientes e igualmente distribuidas con media μ y varianza finita y positiva σ^2 . Sean $S_n := \sum_{j=1}^n X_j$ y $Y_n := \frac{S_n - n\mu}{\sigma\sqrt{n}}$. Entonces, la sucesión de variables Y_1, Y_2, \dots converge en distribución a una variable aleatoria Y , donde Y tiene distribución normal estándar. Esto es,

$$\lim_{n \rightarrow \infty} P\left(\frac{S_n - n\mu}{\sigma\sqrt{n}} \leq x\right) = \Phi(x); \quad \text{para todo } x \in \mathbb{R}.$$

1. Los incrementos sobre intervalos disjuntos son variables aleatorias independientes y estacionarias, es decir, si $0 \leq t_1 < t_2 < \dots < t_n$, las variables aleatorias $W_{t_2} - W_{t_1}, \dots, W_{t_n} - W_{t_{n-1}}$ son independientes y tiene la misma distribución.
2. Si $s < t$, el incremento $W_t - W_s$ del proceso sobre el intervalo $(s, t]$ tiene distribución normal con media 0 y varianza $(t - s)$ o de manera equivalente $W_t - W_s \sim \sqrt{t - s} \text{Nor}(0, 1)$.
3. El proceso inicia c.s. en 0, esto es, $\mathbb{P}\{w : W_0(w) \neq 0\} = 0$.
4. Las trayectorias de los procesos W_t son todas continuas c.s.

Proposición 1 (Propiedades del Movimiento Browniano). El movimiento browniano $\{W_t\}$ tiene las siguientes propiedades, para reales positivos s, t, t_0, λ :

1. $\{W_t\}$ es un proceso de Markov
2. $\mathbb{E}\{W_t\} = 0$
3. $\text{Var}\{W_t\} = \mathbb{E}\{W_t^2\} = t$
4. $\text{Cov}\{W_t, W_s\} = \mathbb{E}\{W_t W_s\} = \min(s, t)$
5. $\mathbb{E}\{(W_t - W_s)^2\} = |t - s|$
6. $\mathbb{E}\{W_t^4\} = 3t^2$

Demostración

1. Por la propiedad 1 de la definición 23, se tiene que los incrementos del Movimiento Browniano son independientes, por lo cual

$$\begin{aligned}
 & \mathbb{P}\{W_{t+s} \leq a | W_0 = w_0, W_1 = w_1, \dots, W_s = w_s\} \\
 &= \mathbb{P}\{W_{t+s} - W_s \leq a - w_s | W_0 = w_0, W_1 = w_1, \dots, W_s = w_s\} \\
 &= \frac{\mathbb{P}\{W_{t+s} - W_s \leq a - w_s, W_0 = w_0, W_1 = w_1, \dots, W_s = w_s\}}{\mathbb{P}\{W_0 = w_0, W_1 = w_1, \dots, W_s = w_s\}} \\
 &= \mathbb{P}\{W_{t+s} - W_s \leq a - w_s\} \\
 &= \mathbb{P}\{W_{t+s} \leq a | W_s = w_s\}
 \end{aligned}$$

Luego, se concluye que $\{W_t\}$ es un proceso de Markov.

2. Por la propiedad 2 de la definición 23 de movimiento browniano se tiene el resultado.
3. Por la propiedad 2 de la definición 23 de movimiento browniano se tiene el resultado.

4. Suponga $s < t$, entonces

$$\begin{aligned}
 \text{Cov}\{W_t, W_s\} &= \mathbb{E}\{(W_t - \mathbb{E}\{W_t\})(W_s - \mathbb{E}\{W_s\})\} \\
 &= \mathbb{E}\{W_t W_s\} \\
 &= \mathbb{E}\{W_s(W_t - W_s) + W_s^2\} \\
 &= \mathbb{E}\{W_s(W_t - W_s)\} + \mathbb{E}\{W_s^2\} \\
 &= \mathbb{E}\{W_s^2\} \\
 &= s
 \end{aligned}$$

5. Para $s < t$

$$\begin{aligned}
 \mathbb{E}\{(W_t - W_s)^2\} &= \mathbb{E}\{W_t^2\} - 2\mathbb{E}\{W_t W_s\} + \mathbb{E}\{W_s^2\} \\
 &= t - 2\min\{t, s\} + s \\
 &= t - 2s + s \\
 &= |t - s|
 \end{aligned}$$

6. Usando la función generadora de momentos $\varphi(u)$ de una variable aleatoria normal W_t con $\mu = \mathbb{E}\{W_t\} = 0$ y $\text{Var}\{W_t\} = t$, se tiene que

$$\begin{aligned}
 \varphi(u) &= \exp\left\{\frac{tu^2}{2}\right\} \\
 \varphi^{(1)}(u) &= \exp\left\{\frac{tu^2}{2}\right\}(tu) \\
 \varphi^{(2)}(u) &= \exp\left\{\frac{tu^2}{2}\right\}(t^2u^2 + t) \\
 \varphi^{(3)}(u) &= \exp\left\{\frac{tu^2}{2}\right\}(t^3u^3 + 3t^2u) \\
 \varphi^{(4)}(u) &= \exp\left\{\frac{tu^2}{2}\right\}(t^4u^4 + 6t^3u^2 + 3t^2)
 \end{aligned}$$

evaluando en $u = 0$, $\mathbb{E}\{W_t^4\} = 3t^2$.

Trayectorias del Movimiento Browniano

Sea W_t un proceso de Wiener y sean $\{t_i\}_{i=0}^N$ un número finito de puntos del intervalo $[t_0, t_N]$, donde $t_0 = 0$, y $W(t_0) = 0$. La relación de recurrencia que da los valores de una trayectoria del proceso de Wiener en los puntos t_0, t_1, \dots, t_N está dada por

$$W(t_i) = W(t_{i-1}) + \eta_{i-1}\sqrt{t_i - t_{i-1}}, \quad \text{para } i = 1, 2, \dots, N.$$

donde $\eta_{i-1} \sim N(0, 1)$ son números independientes distribuidos normalmente para $i = 1, 2, \dots, N$.

Variación cuadrática del Movimiento Browniano

Definición 24. (variación acotada) Dada una función $f : [a, b] \rightarrow \mathbb{R}$ y una partición $\Pi = \{a = t_0 < t_1 < \dots < t_n = b\}$ de $[a, b]$, se llama variación de f en $[a, b]$ respecto la partición Π a la cantidad

$$\mathbb{V}_{[a,b],\Pi}(f) := \sum_{t_i, t_{i+1} \in \Pi} |f(t_{i+1}) - f(t_i)|$$

se llama variación de f en $[a, b]$ a la cantidad

$$\mathbb{V}_{[a,b]}(f) := \sup_{\Pi} \sum_{t_i, t_{i+1} \in \Pi} |f(t_{i+1}) - f(t_i)|$$

donde Π varía en el conjunto de todas las particiones de $[a, b]$. Si $\mathbb{V}_{[a,b]}(f) < \infty$ se dice que es de variación acotada (o finita) en $[a, b]$.

Definición 25. (variación cuadrática) Sea $\{\Pi_n\}_n$ una sucesión refinante⁶ de particiones de $[a, b]$ tal que $\lim_{n \rightarrow \infty} \|\Pi_n\| = 0$. Se llama variación cuadrática (\mathbb{QV}) de $f : [a, b] \rightarrow \mathbb{R}$ al límite, si existe y no depende de la sucesión $\{\Pi_n\}_n$ escogida,

$$\mathbb{QV}_{[a,b]}(f) := \lim_{n \rightarrow \infty} \mathbb{QV}_{[a,b],\Pi_n}(f) := \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{t_i, t_{i+1} \in \Pi_n} |f(t_{i+1}) - f(t_i)|^2.$$

Un resultado importante del movimiento Browniano es que las trayectorias son continuas pero no derivables en ningún punto, esto se debe a que tienen variación total infinita en todo $[a, b]$, $a < b$. Además, su variación cuadrática es no nula y finita.

Teorema 3. Sea $\{W_t\}_{t \in [a,b]}$ un MB y $\Pi_n = \{a = t_0, t_1, \dots, t_{n-1}, t_n = b\}$ una partición del intervalo con $\|\Pi_n\| = \max_{i=0, \dots, n-1} (t_{i+1} - t_i) \rightarrow 0$, entonces

$$\mathbb{QV}_{[a,b]}(W) = \lim_{\|\Pi_n\| \rightarrow 0} \sum_{i=0}^{n-1} |W_{t_{i+1}} - W_{t_i}|^2 = b - a$$

se dice que el movimiento browniano acumula variación cuadrática (\mathbb{QV}) a razón uno por unidad de tiempo.

Demostración Nótese que $\sum_{i=0}^{n-1} |t_{i+1} - t_i| = b - a$, sea

$$Y_n := \sum_{i=0}^{n-1} |W_{t_{i+1}} - W_{t_i}|^2 - (b - a) = \sum_{i=0}^{n-1} (|W_{t_{i+1}} - W_{t_i}|^2 - (t_{i+1} - t_i)) = \sum_{i=0}^{n-1} X_i,$$

⁶Una sucesión $\{\Pi_n\}_n$ de particiones de $[a, b]$ decimos que es refinante si $\Pi_n \subset \Pi_{n+1}$, $\forall n$.

donde $X_i = |W_{t_{i+1}} - W_{t_i}|^2 - (t_{i+1} - t_i)$ y

$$Y_n^2 = \sum_{i=0}^{n-1} \sum_{j=0}^{n-1} X_i X_j = \sum_{i=0}^{n-1} X_i^2 + 2 \sum_{i < j} X_i X_j,$$

por independencia de los incrementos del movimiento browniano $\mathbb{E}\{X_i X_j\} = 0$ ya que $\mathbb{E}\{|W_{t_{i+1}} - W_{t_i}|^2\} = t_{i+1} - t_i$ y $\mathbb{E}\{Y_n^2\} = \sum_{i=0}^{n-1} \mathbb{E}\{X_i^2\}$

calculando cada sumando y usando la propiedad 6 de la proposición 1 se tiene que

$$\begin{aligned} \mathbb{E}\{X_i^2\} &= \mathbb{E}\{(|W_{t_{i+1}} - W_{t_i}|^2 - (t_{i+1} - t_i))^2\} \\ &= \mathbb{E}\{|W_{t_{i+1}} - W_{t_i}|^4 - 2(t_{i+1} - t_i)\mathbb{E}\{|W_{t_{i+1}} - W_{t_i}|^2\} + (t_{i+1} - t_i)^2\} \\ &= 3(t_{i+1} - t_i)^2 - 2(t_{i+1} - t_i)^2 + (t_{i+1} - t_i)^2 \\ &= 2(t_{i+1} - t_i)^2 \end{aligned}$$

por lo tanto,

$$\begin{aligned} \mathbb{E}\{Y_n^2\} &= \sum_{i=0}^{n-1} \mathbb{E}\{X_i^2\} \\ &= 2 \sum_{i=0}^{n-1} (t_{i+1} - t_i)^2 \\ &= 2 \sum_{i=0}^{n-1} (t_{i+1} - t_i)(t_{i+1} - t_i) \\ &\leq 2 \sum_{i=0}^{n-1} (t_{i+1} - t_i) \left[\max_{i=0, \dots, n-1} (t_{i+1} - t_i) \right] \\ &= 2 \|\prod_n\| \sum_{i=0}^{n-1} (t_{i+1} - t_i) \\ &= 2(b-a) \|\prod_n\| \rightarrow 0 \end{aligned}$$

cuando $\|\prod_n\| \rightarrow 0$, por lo cual se concluye que $Y_n \rightarrow 0$ en L^2 ; esto es, $\mathbb{QV}_{[a,b]}(W) = b - a$ en L^2 .

Proposición 2. Sea $\prod_n = \{0 = t_0, t_1, \dots, t_{n-1}, t_n = T\}$ una partición de un intervalo finito $[0, T]$, es decir, $0 = t_0 \leq t_1 \leq \dots \leq t_{n-1} \leq t_n = T$, la **covariación cuadrática de W_t con t y la variación cuadrática de t** , son:

$$\lim_{\|\prod_n\| \rightarrow 0} \sum_{j=0}^{n-1} (W_{t_{j+1}} - W_{t_j})(t_{j+1} - t_j) = 0$$

$$\lim_{\|\Pi_n\| \rightarrow 0} \sum_{j=0}^{n-1} (t_{j+1} - t_j)^2 = 0$$

Demostración Primero se probará la covariación cuadrática de W_t con t , para ello se usará el Teorema 3 (variación cuadrática del Movimiento Browniano), donde se tiene que

$$\lim_{\|\Pi_n\| \rightarrow 0} \sum_{j=0}^{n-1} (W_{t_{j+1}} - W_{t_j})^2 = T$$

como $|(W_{t_{j+1}} - W_{t_j})(t_{j+1} - t_j)| \leq \max_{0 \leq k \leq n-1} |W_{t_{k+1}} - W_{t_k}|(t_{j+1} - t_j)$, sumando sobre todos los j se tiene que

$$\left| \sum_{j=0}^{n-1} (W_{t_{j+1}} - W_{t_j})(t_{j+1} - t_j) \right| \leq \max_{0 \leq k \leq n-1} |W_{t_{k+1}} - W_{t_k}| T$$

como W_t es continua,

$$\lim_{\|\Pi_n\| \rightarrow 0} \max_{0 \leq k \leq n-1} |W_{t_{k+1}} - W_{t_k}| = 0$$

de manera análoga,

$$\begin{aligned} \lim_{\|\Pi_n\| \rightarrow 0} \sum_{j=0}^{n-1} (t_{j+1} - t_j)^2 &\leq \lim_{\|\Pi_n\| \rightarrow 0} \max_{0 \leq k \leq n-1} (t_{k+1} - t_k) \sum_{j=0}^{n-1} (t_{j+1} - t_j) \\ &= \lim_{\|\Pi_n\| \rightarrow 0} \left\| \prod_n \right\| T \\ &= 0 \end{aligned}$$

Los resultados obtenidos en el teorema 3 y la proposición 2 se pueden resumir en la conocida tabla de multiplicación de McKean

x	dW_t	dt
dW_t	dt	0
dt	0	0

Tabla 4-1.: Tabla de multiplicación de McKean

Espacio de Hilbert de procesos estocásticos H_{SP}

Definición 26. (espacio de Hilbert de procesos estocásticos H_{SP}) Sean $f(t), g(t)$ procesos estocásticos continuos definidos en el intervalo $\tau = [0, T]$ y el espacio de probabilidad (Ω, \mathcal{A}, P) . El producto interno $(\cdot, \cdot)_{SP}$ está definido como

$$\langle f, g \rangle_{SP} = \int_0^T \mathbb{E}(f(t)g(t)) dt$$

y su norma

$$\|f\|_{SP} = (f, f)_{SP}^{1/2} = \left(\int_0^T \mathbb{E}|f(t)|^2 dt \right)^{1/2}. \quad (4-10)$$

Definición 27. (filtración) Una filtración es una colección no numerable de σ -álgebras $\{\mathcal{A}_t, t \geq 0\}$ tal que $\mathcal{A}_s \subseteq \mathcal{A}_t$, cuando $0 \leq s \leq t$. En particular, la filtración natural de un proceso a tiempo continuo $\{f(t), t \geq 0\}$, es la colección de σ -álgebras definidas por $\mathcal{A}_t = \sigma\{f(s) | 0 \leq s \leq t\}$. Se dice que un proceso estocástico $f(t, \omega)$ es **adaptado** a una filtración $\{\mathcal{A}_t, t \geq 0\}$ si la variable $f(t, \cdot)$ es \mathcal{A}_t -medible, para cada $t \geq 0$.

Si f es medible en $[0, T] \times \Omega$, entonces se dice que f es **no anticipada**. Una función no anticipada $f(t)$ es independiente de un incremento de Wiener $W(t+s) - W(t)$ para $s > 0$. Además, el espacio de Hilbert H_{SP} es el conjunto de procesos estocásticos no anticipados f tales que f satisface $\int_0^T \mathbb{E}|f(t)|^2 dt < \infty$.

4.4. Integral estocástica de Itô

Sea $f \in H_{SP}$ un proceso estocástico, se asume que f satisface las siguientes tres condiciones:

- (c1) $f(a) \in H_{RV}$. Entonces, $\|f(a)\|_{RV}^2 = E|f(a)|^2 \leq k_1$ para una constante positiva k_1 .
- (c2) $\|f(t_2) - f(t_1)\|_{RV}^2 = E|f(t_2) - f(t_1)|^2 \leq k_2|t_2 - t_1|$ para cualquier $t_1, t_2 \in [a, b]$, existe una constante positiva k_2 tal que se cumple esta desigualdad.
- (c3) f es no anticipada sobre $[a, b]$.

la condición (c1) y (c2) implican que para $f \in H_{SP}$ con $t \in [a, b]$

$$\begin{aligned} \|f(t)\|_{RV} &\leq \|f(t) - f(a)\|_{RV} + \|f(a)\|_{RV} \\ &\leq k_2^{1/2}(b-a)^{1/2} + \|f(a)\|_{RV} \\ &\leq k_2^{1/2}(b-a)^{1/2} + k_1^{1/2} \end{aligned} \quad (4-11)$$

la condición (c3) significa que f es no anticipada sobre $[a, b]$ si $f(t, w)$ no depende del tiempo t' para $t' > t$. Por lo tanto, $E(f(t)(W(t') - W(t))) = E(f(t))E(W(t') - W(t)) = 0$ para todo $a \leq t \leq t' \leq b$.

Definición 28 (Integral Estocástica de Itô). Sea $f \in H_{SP}$ satisface las condiciones (c1) – (c3). La integral $\int_a^b f(t)dW(t)$ está definida por

$$I(f) = \lim_{m \rightarrow \infty} \int_a^b f_m(t)dW(t) = \lim_{m \rightarrow \infty} \sum_{i=0}^{m-1} f(t_i^{(m)})(W(t_{i+1}^{(m)}) - W(t_i^{(m)}))$$

donde $t_i^{(m)} = a + i \left(\frac{b-a}{m}\right)$ y converge en H_{RV} .

Definición 29 (Propiedades de la Integral de Itô).

- (a) $I(f + g) = I(f) + I(g)$
- (b) $I(cf) = cI(f)$
- (c) $E(I(f)) = 0$
- (d) $E|I(f)|^2 = \int_a^b E|f(t)|^2 dt$

Fórmula de Itô

Sea X_t un proceso de Itô dado por

$$dX_t = udt + vdW_t$$

sea $g(t, x) \in C^2([0, \infty) \times \mathbb{R})$. Entonces $Y_t = g(t, X_t)$ es nuevamente un proceso de Itô, y

$$\begin{aligned} dY_t &= \frac{\partial g}{\partial t}(t, X_t)dt + \frac{\partial g}{\partial x}(t, X_t)dX_t + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 g}{\partial x^2}(t, X_t)(dX_t)^2 \\ &= \frac{\partial g}{\partial t}(t, X_t)dt + \frac{\partial g}{\partial x}(t, X_t)dX_t + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 g}{\partial x^2}(t, X_t)dt \end{aligned} \quad (4-12)$$

donde $(dX_t)^2 = (dX_t)(dX_t) = dt$ por la tabla de multiplicación de McKean 4-1

4.5. Ecuaciones diferenciales estocásticas (EDE)

Definición 30. Una *ecuación diferencial estocástica* sobre el intervalo $[0, T]$ tiene la forma

$$X_t = X_0 + \int_0^t \mu(s, X_s)ds + \int_0^t B(s, X_s)dW_s \quad (4-13)$$

para $0 \leq t \leq T$ donde $X_0 = X(0, \cdot) \in H_{RV}$ o en forma diferencial

$$dX_t = \mu(t, X_t)dt + B(t, X_t)dW_t \quad (4-14)$$

para $0 \leq t \leq T$ con $X_0 = X(0, \cdot) \in H_{RV}$, donde los coeficientes $\mu(t, X_t)$ y $B(t, X_t)$ son funciones no anticipadas, y se conocen como coeficiente de tendencia y coeficiente de difusión, respectivamente.

Definición 31. Sea

$$\mathbf{X}(t, \omega) = [X_1(t, \omega), X_2(t, \omega), \dots, X_n(t, \omega)]^T$$

$$\mathbf{W}(t, \omega) = [W_1(t, \omega), W_2(t, \omega), \dots, W_m(t, \omega)]^T$$

$$\mu : [0, T] \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$$

y

$$B : [0, T] \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^{n \times m}$$

donde $W_i(t, \omega)$, $1 \leq i \leq m$ son procesos de Wiener independientes, entonces un **sistema de ecuaciones diferenciales estocásticas** tiene la forma

$$d\mathbf{X}(t, \omega) = \mu(t, \mathbf{X}(t, \omega))dt + B(t, \mathbf{X}(t, \omega))d\mathbf{W}(t, \omega). \quad (4-15)$$

En forma componente el sistema es

$$X_i(t) = X_i(0) + \int_0^t \mu_i(s, \mathbf{X}(s))ds + \sum_{j=1}^m \int_0^t B_{i,j}(s, \mathbf{X}(s))dW_j(s)$$

para $i = 1, 2, \dots, n$.

4.6. Teorema de existencia y unicidad para EDE

A continuación, se presenta el teorema de existencia y unicidad para ecuaciones diferenciales estocásticas, el cual se enuncia y demuestra en [3].

Teorema 4. Sea $T > 0$ y $\mu(\cdot, \cdot) : [0, T] \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$, $B(\cdot, \cdot) : [0, T] \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^{n \times m}$ funciones medibles que satisfacen la condición de Lipschitz

$$|\mu(t, x) - \mu(t, y)| + |B(t, x) - B(t, y)| \leq C_1|x - y|; \quad x, y \in \mathbb{R}^n, t \in [0, T] \quad (4-16)$$

para alguna constante C_1 , y la condición de crecimiento lineal

$$|\mu(t, x)| + |B(t, x)| \leq C_2(1 + |x|); \quad x \in \mathbb{R}^n, t \in [0, T] \quad (4-17)$$

para alguna constante C_2 , (donde $|B|^2 = \Sigma |B_{ij}|^2$). Sea Z una variable aleatoria independiente de la σ -álgebra $\mathcal{F}_\infty^{(m)}$ generada por $B_s(\cdot)$, $s \geq 0$ y tal que

$$\mathbb{E}[|Z|^2] < \infty.$$

Entonces la ecuación diferencial estocástica

$$dX_t = \mu(t, X_t)dt + B(t, X_t)dW_t, \quad 0 \leq t \leq T, X_0 = Z \quad (4-18)$$

tiene una solución única $X_t(\omega)$ de tiempo continuo, con la propiedad que $X_t(\omega)$ es adaptada a la filtración \mathcal{F}_t^Z generada por Z y $B_s(\cdot)$; $s \leq t$ y

$$\mathbb{E} \left[\int_0^T |X_t|^2 dt \right] < \infty.$$

Dado que algunas ecuaciones diferenciales estocásticas no tienen una solución analítica, los métodos numéricos deterministas se extienden al caso estocástico para aproximar su solución. En el presente trabajo se implementa el método de aproximación Euler-Maruyama.

4.7. Método numérico Euler-Maruyama

El método de Euler Maruyama es el análogo al método de Euler en ecuaciones diferenciales ordinarias para problemas de valor inicial, a continuación se hará una breve construcción del método de Euler y luego se extenderá al caso de las EDE.

Considere la siguiente ecuación diferencial ordinaria de primer orden con $x(t_0) = x_0$

$$\frac{dx}{dt} = a(t, x) \quad (4-19)$$

$$\int_{t_0}^{t_1} x'(t) dt = \int_{t_0}^{t_1} a(t, x(t)) dt \quad (4-20)$$

aplicando el teorema fundamental del cálculo a la ecuación (4-20) y considerando tamaños de intervalo muy pequeños $h = t_{j+1} - t_j$, se tiene la forma recursiva del método de Euler

$$\begin{aligned} x(t_1) - x(t_0) &\approx \int_{t_0}^{t_1} a(t_0, x_0) dt \\ x_1 - x_0 &\approx (t_1 - t_0) a(t_0, x_0) \\ x_1 &\approx x_0 + h a(t_0, x_0) \\ &\vdots \\ x_{j+1} &\approx x_j + h a(t_j, x_j) \end{aligned}$$

Ahora, para el caso estocástico se incluirá una perturbación aleatoria en la ecuación (4-19)

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= a(t, x) + \text{ruido aleatorio} \\ \frac{dx}{dt} &= a(t, x) + b(t, x)\varepsilon(t) \\ \frac{dx}{dt} &= a(t, x) + b(t, x) \frac{dW_t}{dt} \end{aligned}$$

para obtener la solución aproximada de la ecuación diferencial estocástica $dx = a(t, x)dt + b(t, x)dW_t$ sobre el intervalo $[0, T]$ se debe discretizar el intervalo en L partes ($L \in \mathbb{N}$), definir la condición inicial y aplicar la fórmula recursiva de un paso (ya que solo depende del término

anterior) como se muestra a continuación

```

1  $\Delta t = \frac{T}{L}$ 
2  $X_0 = x_0$ 
3 For  $j = 0 : L$ 
4    $\tau_j = j\Delta t;$ 
5    $\Delta t = \tau_{j+1} - \tau_j;$ 
6    $\Delta W_{j+1} = W(\tau_{j+1}) - W(\tau_j);$ 
7    $x_{j+1} = x_j + a(\tau_j, x_j)\Delta t + b(\tau_j, x_j)\Delta W_{j+1};$ 
8   end

```

Teorema 5 (Convergencia fuerte del método Euler-Maruyama). *Sea $\hat{X}_t^{\Delta t}$ la solución constante por partes de la ecuación diferencial estocástica, definida por*

$$\hat{X}_t^{\Delta t} = x_0 + \int_0^{t_{n_t}} \mu(\hat{X}_s^{\Delta t}) ds + \int_0^{t_{n_t}} B(\hat{X}_s^{\Delta t}) dW_s$$

para $t_i \leq t < t_{i+1}$ y $n_t = \lfloor \frac{t}{\Delta t} \rfloor$, asociado al método de Euler-Maruyama con tiempo de paso Δt . Bajo el supuesto de que la condición de Lipschitz y crecimiento lineal del teorema 4 se satisfacen, existe $C = C(T, C_1, C_2, \mathbb{E}|X_0|^2)$ tal que

$$\sup_{0 \leq t \leq T} \mathbb{E}|X_t - \hat{X}_t^{\Delta t}| \leq C\sqrt{\Delta t}.$$

para más detalles ver la demostración en [10].

5. Modelación matemática

El interés general de los modelos es describir una situación o fenómeno real en términos matemáticos que permita comprender el comportamiento de un sistema en particular, para ello es fundamental conocer el contexto del problema e identificar las variables que se consideren más significativas y la forma en que estas interactúan. En este capítulo se presentará una propuesta de modelación matemática para el problema de la diabetes.

Existen diferentes métodos de modelación, en este caso, sólo se abordará el modelo compartimental, que constituye una técnica muy utilizada en problemas biológicos. A partir de la revisión realizada a la literatura en ciencias de la salud, se consideró que la dinámica entre glucosa-insulina se ajustan desde el punto de vista interpretativo a un modelo análogo de presa-depredador, donde se sugiere que la población (en este caso moléculas orgánicas (glucosa) y hormonas (insulina)) se divida en compartimentos, asumiendo que cada individuo en un mismo compartimento tiene las mismas características.

En la sección 5.1, se mostrará el desarrollo general de un sistema dinámico de dos estados considerando todas las probabilidades de transición que se pueden dar entre los compartimentos [9], posteriormente, en la sección 5.2 se hará el desarrollo para el caso particular de la diabetes cuyo objeto de estudio motiva este trabajo.

5.1. Sistema dinámico de dos estados

Considere un sistema dinámico con los estados $S_1(t)$ y $S_2(t)$, los cuales representan los valores de cada estado en el tiempo t , [9].

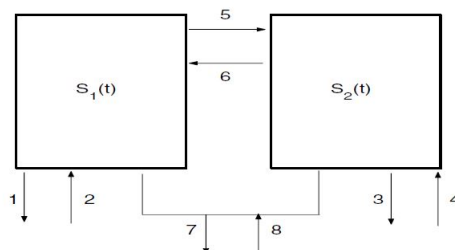


Figura 5-1.: Diagrama de un sistema dinámico de dos estados [9].

Se asume que en un pequeño intervalo de tiempo Δt , el estado S_1 puede tomar los valores $-\lambda_1, 0, +\lambda_1$ y el estado S_2 los valores $-\lambda_2, 0, +\lambda_2$, donde $\lambda_1, \lambda_2 \geq 0$. En la tabla **5-1** se muestran todos los posibles cambios $\Delta \mathbf{S} = [S_1, S_2]^T$ para los dos estados en el intervalo de tiempo Δt , donde p_i representa las probabilidades de transición. Además, se asume que las probabilidades están dadas a $O((\Delta t)^2)$, ya que los intervalos de tiempo Δt son muy pequeños, solo se considera el primer orden, los demás son despreciables.

$\Delta \mathbf{S}^{(1)} = [-\lambda_1, 0]^T$	$p_1 = d_1(t, S_1, S_2)\Delta t$
$\Delta \mathbf{S}^{(2)} = [\lambda_1, 0]^T$	$p_2 = b_1(t, S_1, S_2)\Delta t$
$\Delta \mathbf{S}^{(3)} = [0, -\lambda_2]^T$	$p_3 = d_2(t, S_1, S_2)\Delta t$
$\Delta \mathbf{S}^{(4)} = [0, \lambda_2]^T$	$p_4 = b_2(t, S_1, S_2)\Delta t$
$\Delta \mathbf{S}^{(5)} = [-\lambda_1, \lambda_2]^T$	$p_5 = m_{12}(t, S_1, S_2)\Delta t$
$\Delta \mathbf{S}^{(6)} = [\lambda_1, -\lambda_2]^T$	$p_6 = m_{21}(t, S_1, S_2)\Delta t$
$\Delta \mathbf{S}^{(7)} = [-\lambda_1, -\lambda_2]^T$	$p_7 = m_{11}(t, S_1, S_2)\Delta t$
$\Delta \mathbf{S}^{(8)} = [\lambda_1, \lambda_2]^T$	$p_8 = m_{22}(t, S_1, S_2)\Delta t$
$\Delta \mathbf{S}^{(9)} = [0, 0]^T$	$p_9 = 1 - \sum_{i=1}^8 p_i$

Tabla 5-1.: Posibles cambios en un sistema de dos estados [9].

5.1.1. Construcción de las EDE para dos poblaciones interactuando

Sean $x_1(t)$ y $x_2(t)$ los tamaños de dos poblaciones en el tiempo t , los parámetros b_i y d_i corresponden a las tasas de nacimientos y muertes per cápita, respectivamente, y m_{ij} es la tasa de población i que emigra¹ a la población j . Cada parámetro depende del tamaño de la población $x_1(t)$, $x_2(t)$ y el tiempo t , es decir, $b_i = b_i(t, x_1, x_2)$, $d_i = d_i(t, x_1, x_2)$ y $m_{ij} = m_{ij}(t, x_1, x_2)$. Además, se asume que $\Delta t > 0$ es suficientemente pequeño.

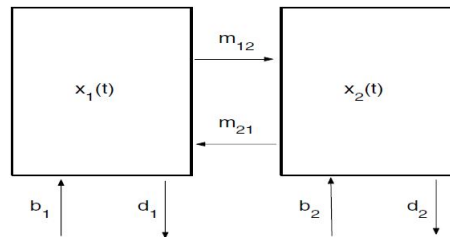


Figura 5-2.: Diagrama de un sistema dinámico de dos poblaciones interactuando [9].

¹Las tasas m_{ij} podrían tener una interpretación diferente según el contexto del problema, por ejemplo, para poblaciones aisladas geográficamente m_{ij} puede representar la tasa de migración de una población i a la j ; para una población en proceso de una epidemia m_{ij} puede representar la tasa de infección de un individuo susceptible y m_{ji} puede representar la tasa de recuperación de un infectado.

$\Delta \mathbf{x}_1 = [-1, 0]^T$	$p_1 = d_1 x_1 \Delta t$
$\Delta \mathbf{x}_2 = [-1, 1]^T$	$p_2 = m_{12} x_1 \Delta t$
$\Delta \mathbf{x}_3 = [0, -1]^T$	$p_3 = d_2 x_2 \Delta t$
$\Delta \mathbf{x}_4 = [0, 1]^T$	$p_4 = b_2 x_2 \Delta t$
$\Delta \mathbf{x}_5 = [1, -1]^T$	$p_5 = m_{21} x_2 \Delta t$
$\Delta \mathbf{x}_6 = [1, 0]^T$	$p_6 = b_1 x_1 \Delta t$
$\Delta \mathbf{x}_7 = [0, 0]^T$	$p_7 = 1 - \sum_{i=1}^6 p_i$

Tabla 5-2.: Posibles cambios en el sistema de dos poblaciones y sus correspondientes probabilidades [9].

En la sección 4.9 se realizó la construcción de una Ecuación Diferencial Estocástica (EDE) a partir de las Ecuaciones de Kolmogorov hacia adelante, donde se determinó que para una EDE de la forma

$$d\mathbf{X} = \mu(t, x_1, x_2)dt + B(t, x_1, x_2)d\mathbf{W}(t)$$

se debe calcular el cambio esperado μ y la matriz de covarianza V para $\Delta \mathbf{X}$ fijando $\mathbf{X}(t)$ en el tiempo t , donde

$$\begin{aligned} \mathbf{X}(0) &= \mathbf{x}_0 \\ \mu &= \frac{E(\Delta \mathbf{X})}{\Delta t} \\ B &= V^{1/2}, \quad \text{con} \quad V = \frac{E(\Delta \mathbf{X}(\Delta \mathbf{X})^T) - E(\Delta \mathbf{X})(E(\Delta \mathbf{X}))^T}{\Delta t} \\ \mathbf{W}(t) &= [W_1(t), W_2(t)]^T \quad \text{proceso de Wiener bidimensional} \end{aligned}$$

para construir las ecuaciones diferenciales estocásticas de un modelo biológico, se considerarán los siete posibles cambios que pueden ocurrir cuando dos poblaciones interactúan (como se muestra en la figura 5-2), luego se procede a encontrar μ y la matriz de covarianza V para un intervalo de tiempo Δt , esto es

$$\begin{aligned} E(\Delta \mathbf{X}) &= \sum_{j=1}^7 p_j \Delta \mathbf{x}_j \\ &= \begin{bmatrix} b_1 x_1 - d_1 x_1 - m_{12} x_1 + m_{21} x_2 \\ b_2 x_2 - d_2 x_2 - m_{21} x_2 + m_{12} x_1 \end{bmatrix} \Delta t \end{aligned}$$

luego,

$$\mu = \frac{E(\Delta \mathbf{X})}{\Delta t} = \begin{bmatrix} b_1 x_1 - d_1 x_1 - m_{12} x_1 + m_{21} x_2 \\ b_2 x_2 - d_2 x_2 - m_{21} x_2 + m_{12} x_1 \end{bmatrix} \quad (5-1)$$

de manera análoga para V , teniendo en cuenta que $E(\Delta\mathbf{X}(\Delta\mathbf{X})^T) - E(\Delta\mathbf{X})(E(\Delta\mathbf{X}))^T = E(\Delta\mathbf{X}(\Delta\mathbf{X})^T)$ dado que el producto $E(\Delta\mathbf{X})(E(\Delta\mathbf{X}))^T$ es de orden $(\Delta t)^2$

$$\begin{aligned} E(\Delta\mathbf{X}(\Delta\mathbf{X})^T) &= \sum_{j=1}^7 p_j \Delta\mathbf{x}_j (\Delta\mathbf{x}_j)^T \\ &= \begin{bmatrix} b_1x_1 + d_1x_1 + m_{12}x_1 + m_{21}x_2 & -m_{12}x_1 - m_{21}x_2 \\ -m_{12}x_1 - m_{21}x_2 & b_2x_2 + d_2x_2 + m_{12}x_1 + m_{21}x_2 \end{bmatrix} \Delta t \end{aligned}$$

por lo tanto, la matriz de covarianza V es

$$\begin{aligned} V &= \frac{E(\Delta\mathbf{X}\Delta\mathbf{X}^T)}{\Delta t} \\ &= \begin{bmatrix} b_1x_1 + d_1x_1 + m_{12}x_1 + m_{21}x_2 & -m_{12}x_1 - m_{21}x_2 \\ -m_{12}x_1 - m_{21}x_2 & b_2x_2 + d_2x_2 + m_{12}x_1 + m_{21}x_2 \end{bmatrix} \end{aligned}$$

ya que V es una matriz simétrica definida positiva entonces su raíz cuadrada existe. Sin pérdida de generalidad, se realizará el procedimiento para hallar la raíz cuadrada de una matriz simétrica de tamaño 2×2

$$V = \begin{bmatrix} a & b \\ b & c \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} l_{11} & l_{12} \\ l_{21} & l_{22} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} l_{11} & l_{12} \\ l_{21} & l_{22} \end{bmatrix}$$

$$\begin{aligned} a &= l_{11}^2 + l_{12}l_{21} \\ b &= l_{11}l_{12} + l_{12}l_{22} \end{aligned} \tag{5-2}$$

$$b = l_{11}l_{21} + l_{21}l_{22} \tag{5-3}$$

$$c = l_{12}l_{21} + l_{22}^2$$

igualando las ecuaciones (5-2) y (5-3) se tiene que $l_{12} = l_{21}$, por lo tanto, el sistema de ecuaciones a resolver es

$$a = l_{11}^2 + l_{12}^2 \tag{5-4}$$

$$b = l_{11}l_{12} + l_{12}l_{22} \tag{5-5}$$

$$c = l_{12}^2 + l_{22}^2 \tag{5-6}$$

despejando l_{22} de (5-5) y (5-6) e igualando se tiene que

$$\begin{aligned}
\frac{b - l_{11}l_{12}}{l_{12}} &= \sqrt{c - l_{12}^2} \\
\left(\frac{b - l_{11}l_{12}}{l_{12}}\right)^2 &= \left(\sqrt{c - l_{12}^2}\right)^2 \\
\frac{b^2 - 2bl_{11}l_{12} + l_{11}^2l_{12}^2}{l_{12}^2} &= c - l_{12}^2 \\
l_{12}^2l_{11}^2 - 2bl_{12}l_{11} + b^2 - (c - l_{12}^2)l_{12}^2 &= 0
\end{aligned} \tag{5-7}$$

resolviendo (5-7) para l_{11}

$$\begin{aligned}
l_{11} &= \frac{2bl_{12} \pm \sqrt{4b^2l_{12}^2 - 4l_{12}^2(b^2 - (c - l_{12}^2)l_{12}^2)}}{2l_{12}^2} \\
&= \frac{2bl_{12} \pm \sqrt{4b^2l_{12}^2 - 4b^2l_{12}^2 + 4l_{12}^4(c - l_{12}^2)}}{2l_{12}^2} \\
&= \frac{2bl_{12} \pm 2l_{12}^2\sqrt{c - l_{12}^2}}{2l_{12}^2} \\
&= \frac{b}{l_{12}} \pm \sqrt{c - l_{12}^2}
\end{aligned} \tag{5-8}$$

despejando l_{11} de (5-4) e igualando con la solución positiva de (5-8), se tiene que

$$\begin{aligned}
\frac{b}{l_{12}} + \sqrt{c - l_{12}^2} &= \sqrt{a - l_{12}^2} \\
\left(\frac{b}{l_{12}}\right)^2 &= \left(\sqrt{a - l_{12}^2} - \sqrt{c - l_{12}^2}\right)^2 \\
\frac{b^2}{l_{12}^2} &= a - l_{12}^2 - 2\sqrt{(a - l_{12}^2)(c - l_{12}^2)} + c - l_{12}^2 \\
b^2 &= al_{12}^2 - l_{12}^4 - 2l_{12}^2\sqrt{(a - l_{12}^2)(c - l_{12}^2)} + cl_{12}^2 - l_{12}^4
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
(b^2 + 2l_{12}^4 - (a + c)l_{12}^2)^2 &= \left(-2l_{12}^2\sqrt{(a - l_{12}^2)(c - l_{12}^2)}\right)^2 \\
(b^2 + 2l_{12}^4)^2 - 2(b^2 + 2l_{12}^4)(a + c)l_{12}^2 + (a + c)^2l_{12}^4 &= 4l_{12}^4(a - l_{12}^2)(c - l_{12}^2) \\
b^4 + 4b^2l_{12}^4 + 4l_{12}^8 - 2b^2(a + c)l_{12}^2 - 4(a + c)l_{12}^6 + (a + c)^2l_{12}^4 &= 4acl_{12}^4 - 4(a + c)l_{12}^6 + 4l_{12}^8 \\
(4b^2 + (a + c)^2 - 4ac)l_{12}^4 - 2b^2(a + c)l_{12}^2 + b^4 &= 0 \\
(4b^2 + (a - c)^2)l_{12}^4 - 2b^2(a + c)l_{12}^2 + b^4 &= 0
\end{aligned} \tag{5-9}$$

resolviendo (5-9) para l_{12}^2

$$\begin{aligned}
 l_{12}^2 &= \frac{2b^2(a+c) \pm \sqrt{4b^4(a+c)^2 - 4(4b^2 + (a-c)^2)b^4}}{2(4b^2 + (a-c)^2)} \\
 &= \frac{2b^2(a+c) \pm 2b^2\sqrt{a^2 + 2ac + c^2 - 4b^2 - a^2 + 2ac - c^2}}{2b^2\left(4 + \frac{(a-c)^2}{b^2}\right)} \\
 &= \frac{b^2(a+c \pm 2\sqrt{ac-b^2})}{4b^2 + (a-c)^2} \tag{5-10}
 \end{aligned}$$

considerando la solución negativa de (5-10)

$$\begin{aligned}
 l_{12}^2 &= \frac{b^2(a+c-2\sqrt{ac-b^2})}{4b^2 + a^2 - 2ac + c^2 + 2ac - 2ac} \\
 &= \frac{b^2(a+c-2\sqrt{ac-b^2})}{(a+c)^2 - 4(ac-b^2)} \\
 &= \frac{b^2(a+c-2\sqrt{ac-b^2})}{(a+c+2\sqrt{ac-b^2})(a+c-2\sqrt{ac-b^2})} \\
 &= \frac{b^2}{a+c+2\sqrt{ac-b^2}} \tag{5-11}
 \end{aligned}$$

por lo tanto,

$$l_{12} = \frac{b}{\sqrt{a+c+2\sqrt{ac-b^2}}}$$

reemplazando (5-11) en (5-4) y (5-6) se tiene que

$$\begin{aligned}
 l_{11}^2 &= a - \frac{b^2}{a+c+2\sqrt{ac-b^2}} \\
 l_{11}^2 &= \frac{a^2 + 2a\sqrt{ac-b^2} + ac - b^2}{a+c+2\sqrt{ac-b^2}} \\
 l_{11}^2 &= \frac{(a+\sqrt{ac-b^2})^2}{a+c+2\sqrt{ac-b^2}} \\
 l_{11} &= \frac{a+\sqrt{ac-b^2}}{\sqrt{a+c+2\sqrt{ac-b^2}}} \tag{5-12}
 \end{aligned}$$

de manera análoga a (5-12) se encuentra l_{22} , esto es

$$l_{22} = \frac{c+\sqrt{ac-b^2}}{\sqrt{a+c+2\sqrt{ac-b^2}}}$$

con lo cual, la matriz B está dada por

$$B = V^{1/2} = \frac{1}{d} \begin{bmatrix} a + p & b \\ b & c + p \end{bmatrix} \quad (5-13)$$

donde $p = \sqrt{ac - b^2}$ y $d = \sqrt{a + c + 2p}$ con

$$\begin{aligned} a &= b_1 x_1 + d_1 x_1 + m_{12} x_1 + m_{21} x_2 \\ b &= -m_{12} x_1 - m_{21} x_2 \\ c &= b_2 x_2 + d_2 x_2 + m_{12} x_1 + m_{21} x_2 \end{aligned}$$

finalmente, con las matrices (5-1) y (5-13) se procede a escribir el sistema de Ecuaciones Diferenciales Estocásticas

$$d\mathbf{X} = \mu dt + B d\mathbf{W}(t) \quad (5-14)$$

5.2. Un modelo estocástico de la diabetes

En el segundo capítulo se presentó la descripción general del problema de la diabetes, ahora la atención se centrará en hacer una caracterización de la metabolización del azúcar debido a la insulina, que nos permita identificar las probabilidades de transición y posteriormente la construcción de las ecuaciones diferenciales estocásticas, aplicando el método expuesto en la sección 5.1.1. Para el desarrollo del modelo consideramos los siguientes supuestos sobre la dinámica entre la glucosa y la insulina

- Un aumento en la concentración de glucosa en la sangre provoca que las células del hígado absorban la mayoría de la glucosa y la almacenen en forma de glucógeno. En caso que la concentración de glucosa en la sangre caiga el proceso se revierte.
- Un aumento de insulina en la sangre permite a la glucosa pasar a las células prontamente, ocasionando una gran absorción de glucosa de la sangre.
- Una disminución en la concentración de glucosa en la sangre, reduce la tasa de producción de insulina del páncreas. Mientras, un incremento en la concentración de glucosa en la sangre estimula producir insulina a tasas más rápidas.
- La insulina producida por el páncreas, es constantemente degradada por el hígado.

5.2.1. Interacción entre los compartimentos y sus probabilidades

Sea $\Delta S = [X(t), Y(t)]^T$ el sistema de dos compartimentos que representa la dinámica Glucosa - Insulina, y denotemos con $a_1, a_2, a_3, b_1, b_2, b_3, b_4 > 0$ los parámetros del modelo

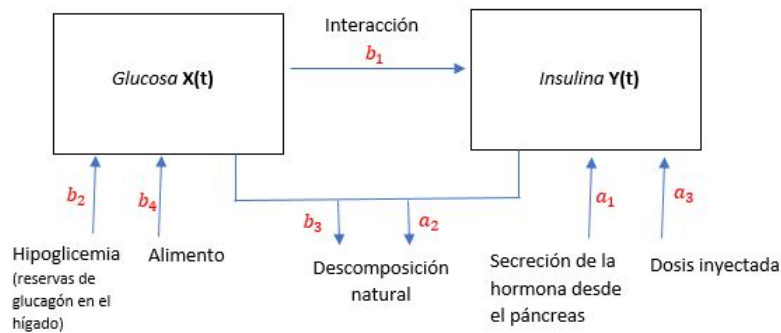


Figura 5-3.: Diagrama de compartimentos Glucosa-Insulina

En la figura **5-3** se muestra una representación simplificada de lo que ocurre con los niveles de glucosa en sangre, identificando los factores que intervienen en su metabolismo y que hemos considerado relevantes para el estudio de la diabetes. Como se mencionó previamente, esta enfermedad aparece cuando hay un funcionamiento inadecuado de la insulina natural, por lo tanto, los niveles de glucosa van a depender fuertemente del comportamiento de la insulina, razón por la cual fue necesario considerar en el esquema un compartimento para la insulina, donde se pueda visualizar como influye la presencia e interacción de esta hormona en los niveles de glucosa. En este sentido, los compartimentos usados en el diagrama muestran la relación biológica que existe entre dos especies (molécula-hormona) y por lo tanto no se debe entender como el paso de una especie de un compartimento al otro, puesto que no es sensato pensar que la glucosa se convierte en insulina y viceversa, sino como afecta la presencia de uno en los niveles del otro.

A continuación, se describen las tasas que se establecieron para la dinámica del sistema

- a_1 : tasa de producción de insulina desde el páncreas.
- a_2 : tasa de descomposición fisiológica de la insulina.
- a_3 : tasa de incremento de la hormona debido a dosis de medicamento.
- b_1 : tasa de efectividad del paso de glucosa a las células, debido a la presencia y función de la insulina.
- b_2 : tasa de aumento de glucosa desde las reservas en el hígado.
- b_3 : tasa de descomposición o eliminación natural de la glucosa.
- b_4 : tasa de aumento de glucosa por consumo de alimentos.

Antes de estudiar las transiciones entre los niveles de insulina y glucosa en sangre, se definirán las funciones que modelan la ingesta de alimentos, la fuente externa de insulina y la función Heaviside que permitirá considerar diferentes escenarios con respecto al nivel basal (ayunas) de la glucosa, como respuesta del cuerpo para equilibrar los valores anormales de glicemia.

La función J describe el comportamiento de la glucosa cuando se consumen alimentos, suponiendo que en cada ingesta los niveles de glucosa en la sangre aumentan y decaen de manera exponencial

$$J(t - t_0) = \begin{cases} Qe^{\alpha(t-t_0)} & \text{si } t < t_0 \\ Qe^{-\beta(t-t_0)} & \text{si } t \geq t_0 \\ Q, \alpha, \beta \in \mathbb{R}^+ \end{cases}$$

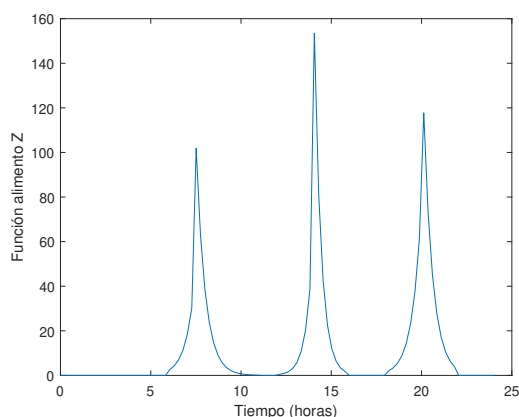
donde

Q : nivel máximo de glucosa en sangre alcanzado en el tiempo t_0 .

α : tasa de crecimiento de los niveles de glucosa en sangre.

β : tasa de decrecimiento de los niveles de glucosa en sangre por efecto de la insulina.

Asumiendo que una persona ingiere comida tres veces al día (desayuno, almuerzo y cena) alcanzando niveles de glucosa en sangre de 100 mg/dL, 155 mg/dL y 120 mg/dL, respectivamente, entonces lo podemos modelar por medio de

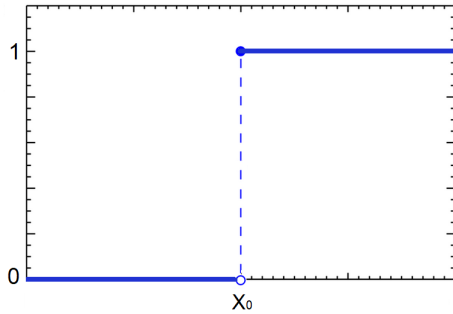


$$Z(t) = \sum_{i=1}^3 J(t - t_i) \quad (5-15)$$

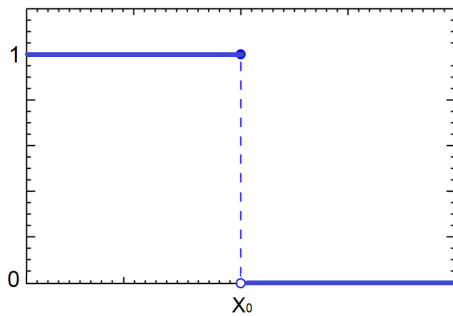
$$Q_i = 100, 155, 120$$

Figura 5-4.: Función alimento $Z(t)$

por otra parte, se representa la activación de reservas de glucógeno cuando el nivel de azúcar en la sangre está por debajo del nivel de ayunas x_0 , por medio de la función Heaviside $H(x)$:



$$H(x - x_0) = \begin{cases} 1 & \text{si } x \geq x_0 \\ 0 & \text{si } x < x_0 \end{cases} \quad (5-16)$$



$$H(x_0 - x) = \begin{cases} 1 & \text{si } x_0 \geq x \\ 0 & \text{si } x_0 < x \end{cases} \quad (5-17)$$

Adicionalmente, para el caso de un individuo diabético que recibe un tratamiento, se considera la función $I(t)$ que describe el efecto del medicamento, es importante mencionar que la formulación médica puede variar significativamente entre un individuo y otro, ya que están basadas en las necesidades que tiene cada persona en relación con su salud, incluso puede variar en un mismo individuo en ciertos periodos de tiempo. Existen medicinas por vía subcutánea e intravenosa como la insulina o en tabletas orales como la metformina que bloquea el hígado para que no pueda crear azúcar, la Glimpirida y la Glipizida que aumenta la cantidad de insulina en el cuerpo, y en algunas ocasiones se combinan dos tipos diferentes de medicamentos para favorecer los resultados del tratamiento. Teniendo en cuenta la variedad de medicinas que funcionan de formas distintas para controlar el azúcar en la sangre, en este trabajo suponemos una fuente externa de insulina que se comporta como una función lineal y sus niveles empiezan a ascender una hora después de haber consumido alimentos.

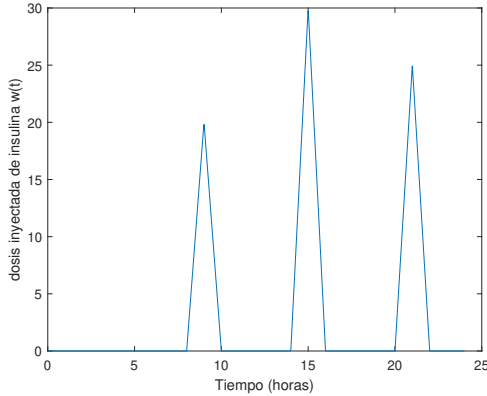
$$I(t - t_0) = \begin{cases} w_0 + \gamma(t - t_1) & \text{si } t < t_1 \\ w_0 - \gamma(t - t_1) & \text{si } t \geq t_1 \\ w_0, \gamma \in \mathbb{R}^+ \end{cases}$$

donde

w_0 : nivel máximo de insulina alcanzado en el tiempo t_1 (una hora después de la ingesta de alimentos).

γ : pendiente de la recta que representa el ascenso y descenso lineal de los niveles de insulina.

Asumiendo que un individuo debe inyectarse una dosis de insulina antes de cada comida (desayuno, almuerzo y cena), alcanzando valores de 20 UI, 30 UI y 25 UI, respectivamente, entonces se puede modelar por medio de



$$w(t) = \sum_{i=1}^3 I(t - t_i) \quad (5-18)$$

Figura 5-5.: Función $w(t)$ dosis de insulina.

Por lo tanto, las posibles transiciones en el sistema de dos compartimentos $\Delta S = [X(t), Y(t)]^T$ entre los niveles de glucosa $X(t)$ e insulina $Y(t)$ son:

- $\Delta S_1 = [1, 0]^T$

El vector $[1, 0]^T$ representa en su primera componente un aumento de los niveles de glucosa en la sangre, mientras que en la segunda componente los niveles de insulina se mantienen; como se muestra en la figura 5-3, las tasas b_2 y b_4 permiten el incremento de los niveles de glucosa en el primer compartimento, esencialmente por dos razones, la alimentación y la hipoglicemia, para modelar estas dos situaciones las tasas b_2 y b_4 dependen de otras funciones, es decir, la ingesta de alimentos, es representado por el término $b_4 Z(t)$, donde $Z(t)$ es la función alimento definida en (5-15) y para el estado de hipoglicemia (glucosa por debajo del nivel basal x_0 , debido al exceso de gasto de energía, desorden alimenticio, insulinoma (demasiada producción de insulina por tumor en el páncreas) o dosis muy altas de insulina inyectada, en cualquiera de estos casos el cuerpo utiliza las reservas de glucagón almacenadas en el hígado como respuesta fisiológica a esa descompensación), se utiliza el término $b_2(x_0 - x)H(x_0 - x)$, que estará presente en el modelo solo cuando $x < x_0$. Por lo tanto, la probabilidad correspondiente es $p_1 = (b_2(x_0 - x)H(x_0 - x) + b_4 Z(t))\Delta t$.

- $\Delta S_2 = [-1, 0]^T$

El vector $[-1, 0]^T$ representa en su primera componente una disminución de los niveles de glucosa en sangre mientras que los de insulina se mantienen iguales, de acuerdo con la figura 5-3 las tasas que permiten este descenso son b_1 y b_3 , debido a la interacción Glucosa - Insulina dada por $b_1 xy$ (este término es determinante para el diagnóstico

de la diabetes) y la descomposición natural del azúcar cuando está por encima del nivel basal, esto es, $b_3(x - x_0)H(x - x_0)$. Luego, la probabilidad correspondiente es $p_2 = (b_1xy + b_3(x - x_0)H(x - x_0))\Delta t$.

- $\Delta S_3 = [0, 1]^T$

El vector $[0, 1]^T$ representa en su primera componente los niveles de glucosa que para este caso se mantienen mientras que los de insulina aumentan, en la figura 5-3 se observa que las tasas a_1 y a_3 representan este incremento en el segundo compartimento, debido a la insulina natural y sintética. En cuanto a la producción de insulina natural secretada por el páncreas, esta es estimulada cuando hay presencia de glucosa en cantidades superiores al nivel basal x_0 , por lo tanto, el término $a_1(x - x_0)H(x - x_0)$ en condiciones normales (persona sana) representaría la única fuente que aumentaría las cantidades de esta hormona en el cuerpo, sin embargo, se considerará el término $a_3w(t)$, que representa la insulina sintética como una fuente externa (dosis inyectada) cuando no es suficiente la primera, donde la función $w(t)$ está definida en (5-18). Con lo cual la probabilidad es $p_3 = (a_1(x - x_0)H(x - x_0) + a_3w(t))\Delta t$.

- $\Delta S_4 = [0, -1]^T$

El vector $[0, -1]^T$ representa en su segunda componente una disminución de los niveles de insulina, en la figura 5-3 la tasa a_2 representa este descenso en el segundo compartimento, el cual se presenta de manera natural cuando la hormona permite el paso de glucosa en sangre a las células, esta descomposición está dada por a_2y , y su probabilidad es $p_4 = a_2y\Delta t$.

5.2.2. Construcción de las EDE

Una vez identificadas las probabilidades de transición en la sección 5.2.1, se calculará el valor esperado μ del sistema ΔS y su matriz de covarianza V como se mostró en la sección 5.1.1.

$$\begin{aligned}
 E(\Delta S) &= \sum_{j=1}^4 p_j \Delta S_j \\
 &= (b_2(x_0 - x)H(x_0 - x) + b_4Z(t))\Delta t \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} + (b_1xy + b_3(x - x_0)H(x - x_0))\Delta t \begin{bmatrix} -1 \\ 0 \end{bmatrix} \\
 &\quad + (a_1(x - x_0)H(x - x_0) + a_3w(t))\Delta t \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} + a_2y\Delta t \begin{bmatrix} 0 \\ -1 \end{bmatrix} \\
 &= \begin{bmatrix} -b_1xy + b_2(x_0 - x)H(x_0 - x) - b_3(x - x_0)H(x - x_0) + b_4Z(t) \\ a_1(x - x_0)H(x - x_0) - a_2y + a_3w(t) \end{bmatrix} \Delta t
 \end{aligned}$$

por 5-1

$$\mu = \begin{bmatrix} -b_1xy + b_2(x_0 - x)H(x_0 - x) - b_3(x - x_0)H(x - x_0) + b_4Z(t) \\ a_1(x - x_0)H(x - x_0) - a_2y + a_3w(t) \end{bmatrix} \quad (5-19)$$

Ahora, se procede a calcular V

$$\begin{aligned}
E(\Delta\mathbf{S}(\Delta\mathbf{S})^T) &= \sum_{j=1}^4 p_j \Delta\mathbf{S}_j (\Delta\mathbf{S}_j)^T \\
&= (b_2(x_0 - x)H(x_0 - x) + b_4Z(t))\Delta t \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 & 0 \end{bmatrix} \\
&\quad + (b_1xy + b_3(x - x_0)H(x - x_0))\Delta t \begin{bmatrix} -1 \\ 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} -1 & 0 \end{bmatrix} \\
&\quad + (a_1(x - x_0)H(x - x_0) + a_3w(t))\Delta t \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 0 & 1 \end{bmatrix} \\
&\quad + a_2y\Delta t \begin{bmatrix} 0 \\ -1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 0 & -1 \end{bmatrix}
\end{aligned}$$

la matriz de covarianza definida por $V = E(\Delta\mathbf{S}(\Delta\mathbf{S})^T)/\Delta t$ es

$$\begin{bmatrix}
b_1xy + b_2(x_0 - x)H(x_0 - x) + b_3(x - x_0)H(x - x_0) + b_4Z(t) & 0 \\
0 & a_1(x - x_0)H(x - x_0) + a_2y + a_3w(t)
\end{bmatrix}$$

como V es simétrica y definida positiva, entonces su raíz cuadrada existe y está dada por

(5-13)

$$B = V^{1/2} = \frac{1}{d} \begin{bmatrix} a + p & b \\ b & c + p \end{bmatrix} = \frac{1}{\sqrt{a} + \sqrt{c}} \begin{bmatrix} a + \sqrt{ac} & 0 \\ 0 & c + \sqrt{ac} \end{bmatrix} \quad (5-20)$$

donde

$$a = b_1xy + b_2(x_0 - x)H(x_0 - x) + b_3(x - x_0)H(x - x_0) + b_4Z(t)$$

$$b = 0$$

$$c = a_1(x - x_0)H(x - x_0) + a_2y + a_3w(t)$$

$$p = \sqrt{ac - b^2} = \sqrt{ac}$$

$$d = \sqrt{a + c + 2p} = \sqrt{a + c + 2\sqrt{ac}} = \sqrt{(\sqrt{a} + \sqrt{c})^2} = \sqrt{a} + \sqrt{c}$$

por lo tanto, el sistema de ecuaciones diferenciales estocásticas para la diabetes es²

²Nótese que el segundo y tercer término de a se alternan, esto se debe a la función Heaviside, ya que sólo puede ocurrir una de las dos situaciones dependiendo si el nivel de glucosa en sangre está por debajo o por encima del nivel basal.

$$d\mathbf{X} = \mu(t, x, y)dt + B(t, x, y)d\mathbf{W}(t)$$

$$\begin{bmatrix} dx \\ dy \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -b_1xy + b_2(x_0 - x)H(x_0 - x) - b_3(x - x_0)H(x - x_0) + b_4Z(t) \\ a_1(x - x_0)H(x - x_0) - a_2y + a_3w(t) \end{bmatrix} dt$$

$$+ \frac{1}{d} \begin{bmatrix} b_1xy + b_2(x_0 - x)H(x_0 - x) + b_3(x - x_0)H(x - x_0) & 0 \\ +b_4Z(t) + p & a_1(x - x_0)H(x - x_0) + a_2y + a_3w(t) + p \end{bmatrix} \begin{bmatrix} dW_1 \\ dW_2 \end{bmatrix}$$

$$\begin{aligned} dx &= (-b_1xy + b_2(x_0 - x)H(x_0 - x) - b_3(x - x_0)H(x - x_0) + b_4Z(t))dt + \frac{1}{d}[b_1xy + b_2(x_0 - x)H(x_0 - x) \\ &+ b_3(x - x_0)H(x - x_0) + b_4Z(t) + p]dW_1 \end{aligned} \quad (5-21)$$

$$dy = (a_1(x - x_0)H(x - x_0) - a_2y + a_3w(t))dt + \frac{1}{d}[a_1(x - x_0)H(x - x_0) + a_2y + a_3w(t) + p]dW_2 \quad (5-22)$$

donde

$$\begin{aligned} d &= \sqrt{b_1xy + b_2(x_0 - x)H(x_0 - x) + b_3(x - x_0)H(x - x_0) + b_4Z(t)} + \sqrt{a_1(x - x_0)H(x - x_0) + a_2y + a_3w(t)} \\ p &= \sqrt{(b_1xy + b_2(x_0 - x)H(x_0 - x) + b_3(x - x_0)H(x - x_0) + b_4Z(t))(a_1(x - x_0)H(x - x_0) + a_2y + a_3w(t))} \end{aligned}$$

W_1 y W_2 son procesos de Wiener independientes.

5.2.3. Existencia y unicidad de la solución

Una vez construido el modelo matemático, representado por las ecuaciones diferenciales estocásticas (5-21) y (5-22), es necesario garantizar la existencia y unicidad de la solución. Para esto, se demostrará que el sistema de ecuaciones satisface las condiciones del teorema 4 (Teorema de existencia y unicidad para EDE).

Condición de Lipschitz

Teniendo en cuenta el contexto del problema desde el punto de vista fisiológico y buscando una representación matemática sensata para la diabetes, primero es importante restringir el dominio de la función a valores que el cuerpo humano pueda soportar, para ello consideremos las concentraciones de glucosa e insulina en los intervalos $(0, x_{\text{máx}}]$ y $(0, y_{\text{máx}}]$ respectivamente.

Proposición 3. Denotemos con $z := (x, y) \in \mathbb{R}^2$ y supongamos que $(x, y) \in \Omega$, con $\Omega = (0, x_{\text{máx}}] \times (0, y_{\text{máx}}]$. Entonces las funciones

$$\mu : [0, T] \times \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}^2 \quad y \quad B : [0, T] \times \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}^{2 \times 2}$$

definidas como

$$\mu = \begin{bmatrix} -b_1xy + b_2(x_0 - x)H(x_0 - x) - b_3(x - x_0)H(x - x_0) + b_4Z(t) \\ a_1(x - x_0)H(x - x_0) - a_2y + a_3w(t) \end{bmatrix} \quad (5-23)$$

$$B = \frac{1}{d} \begin{bmatrix} b_1xy + b_2(x_0 - x)H(x_0 - x) & 0 \\ +b_3(x - x_0)H(x - x_0) + b_4Z(t) + p & \\ 0 & a_1(x - x_0)H(x - x_0) \\ & +a_2y + a_3w(t) + p \end{bmatrix} \quad (5-24)$$

donde

$$d = \sqrt{b_1xy + b_2(x_0 - x)H(x_0 - x) + b_3(x - x_0)H(x - x_0) + b_4Z(t)} \\ + \sqrt{a_1(x - x_0)H(x - x_0) + a_2y + a_3w(t)}$$

$$p = \sqrt{(b_1xy + b_2(x_0 - x)H(x_0 - x) + b_3(x - x_0)H(x - x_0) + b_4Z(t))} \\ \cdot \sqrt{(a_1(x - x_0)H(x - x_0) + a_2y + a_3w(t))}$$

satisfacen la condición de Lipschitz (teorema 4), es decir, $\exists C_1 > 0$ tal que

$$|\mu(t, z_1) - \mu(t, z_2)| + |B(t, z_1) - B(t, z_2)| \leq C_1|z_1 - z_2|$$

$\forall t \in [0, T]$ y $z_1, z_2 \in \Omega$ con $z_1 \neq z_2$.

Demostración

Por ahora supongamos que μ y B definidas en (5-23) y (5-24) son diferenciables en Ω (lo que probaremos más adelante), entonces por el teorema del valor medio³ tenemos que

$$|\mu(t, z_1) - \mu(t, z_2)| + |B(t, z_1) - B(t, z_2)| \leq \sup_{\xi \in \Omega} |D\mu(\xi)| |z_1 - z_2| + \sup_{\xi \in \Omega} |DB(\xi)| |z_1 - z_2|$$

donde $D\mu(\xi), DB(\xi) \in M_{2 \times 2}(\mathbb{R})$ están definidas como la matriz jacobiana o diferencial de μ y B en ξ , respectivamente

$$(D\mu(\xi))_{ij} = \frac{\partial \mu_i}{\partial z_j}(\xi) \quad \text{y} \quad (DB(\xi))_{ij} = \frac{\partial B_i}{\partial z_j}(\xi)$$

entonces

$$|\mu(t, z_1) - \mu(t, z_2)| + |B(t, z_1) - B(t, z_2)| \leq \left(\max_{\xi \in \Omega} \left| \frac{\partial \mu}{\partial z}(\xi) \right| + \max_{\xi \in \Omega} \left| \frac{\partial B}{\partial z}(\xi) \right| \right) |z_1 - z_2| \quad (5-25)$$

empleando la norma del máximo al jacobiano $\frac{\partial \mu}{\partial z}$ y $\frac{\partial B}{\partial z}$, definida como la máxima suma absoluta de las filas de una matriz, se tiene que

$$\left\| \frac{\partial \mu}{\partial z} \right\|_{\infty} = \left\| \begin{array}{cc} \frac{\partial \mu_1}{\partial x} & \frac{\partial \mu_1}{\partial y} \\ \frac{\partial \mu_2}{\partial x} & \frac{\partial \mu_2}{\partial y} \end{array} \right\|_{\infty} = \max \left\{ \left| \frac{\partial \mu_1}{\partial x} \right| + \left| \frac{\partial \mu_1}{\partial y} \right|, \left| \frac{\partial \mu_2}{\partial x} \right| + \left| \frac{\partial \mu_2}{\partial y} \right| \right\} \quad (5-26)$$

$$\left\| \frac{\partial B}{\partial z} \right\|_{\infty} = \left\| \begin{array}{cc} \frac{\partial B_1}{\partial x} & \frac{\partial B_1}{\partial y} \\ \frac{\partial B_2}{\partial x} & \frac{\partial B_2}{\partial y} \end{array} \right\|_{\infty} = \max \left\{ \left| \frac{\partial B_1}{\partial x} \right| + \left| \frac{\partial B_1}{\partial y} \right|, \left| \frac{\partial B_2}{\partial x} \right| + \left| \frac{\partial B_2}{\partial y} \right| \right\} \quad (5-27)$$

para analizar (5-26) y (5-27), se debe tener en cuenta que el sistema de ecuaciones diferenciales estocástico contiene la función Heaviside (definida en (5-16) y (5-17)), con lo cual no todos los términos estarán presentes en las funciones $\mu(t, x, y)$ y $B(t, x, y)$, por lo tanto es necesario hacer el siguiente estudio de casos:

Caso I: Si $x \geq x_0$, esto es, si el nivel de glucosa en sangre $x(t)$ es igual o mayor al nivel basal x_0 , entonces $H(x - x_0) = 1$ y $H(x_0 - x) = 0$

$$\mu(t, x, y) = \begin{bmatrix} \mu_1(t, x, y) \\ \mu_2(t, x, y) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -b_1xy - b_3(x - x_0) + b_4Z(t) \\ a_1(x - x_0) - a_2y + a_3w(t) \end{bmatrix}$$

$$B(t, x, y) = \frac{1}{d_1} \begin{bmatrix} b_1xy + b_3(x - x_0) + b_4Z(t) + p_1 & 0 \\ 0 & a_1(x - x_0) + a_2y + a_3w(t) + p_1 \end{bmatrix}$$

³*Teorema del valor medio:* Suponga que S es un subconjunto abierto y convexo de \mathbb{R}^n . Sea $f : S \rightarrow \mathbb{R}$ una función diferenciable, tal que existe $M \geq 0$ con $|\nabla f(\mathbf{x})| \leq M$ para todo $\mathbf{x} \in S$. Entonces para cada $\mathbf{a}, \mathbf{b} \in S$,

$$f(\mathbf{b}) - f(\mathbf{a}) \leq M|\mathbf{b} - \mathbf{a}|$$

donde

$$d_1 = \sqrt{b_1xy + b_3(x - x_0) + b_4Z(t)} + \sqrt{a_1(x - x_0) + a_2y + a_3w(t)}$$

$$p_1 = \sqrt{(b_1xy + b_3(x - x_0) + b_4Z(t))(a_1(x - x_0) + a_2y + a_3w(t))}$$

con lo cual, las derivadas parciales de $\mu(t, x, y)$ con respecto a x y y son:

$$\left| \frac{\partial \mu_1}{\partial x} \right| + \left| \frac{\partial \mu_1}{\partial y} \right| = |-b_1y - b_3| + |-b_1x| \leq b_1y_{\text{máx}} + b_3 + b_1x_{\text{máx}}$$

$$\left| \frac{\partial \mu_2}{\partial x} \right| + \left| \frac{\partial \mu_2}{\partial y} \right| = |a_1| + |-a_2| \leq a_1 + a_2$$

donde $x \in (0, x_{\text{máx}}]$ y $y \in (0, y_{\text{máx}}]$.

Antes de hallar el jacobiano de $B(t, x, y)$, las funciones B_1 y B_2 se reescribirán por simplicidad en la notación

$$B_1 = \frac{k_1 + p_1}{d_1} = \frac{k_1 + \sqrt{k_1k_2}}{\sqrt{k_1} + \sqrt{k_2}} \quad B_2 = \frac{k_2 + p_1}{d_1} = \frac{k_2 + \sqrt{k_1k_2}}{\sqrt{k_1} + \sqrt{k_2}}$$

donde

$$k_1 = b_1xy + b_3(x - x_0) + b_4Z(t) \quad (5-28)$$

$$k_2 = a_1(x - x_0) + a_2y + a_3w(t) \quad (5-29)$$

Nótese que cada componente de B es continua en Ω , ya que d_1 depende solo de k_1 y k_2 , cuyos valores son estrictamente positivos, debido a que los parámetros $a_1, a_2, a_3, b_1, b_3, b_4 > 0$, las funciones Z, w definidas en (5-15) y (5-18) siempre toman valores no negativos y los niveles de glucosa $x(t)$ e insulina $y(t)$ están definidos en los intervalos $(0, x_{\text{máx}}]$ y $(0, y_{\text{máx}}]$, respectivamente, garantizando que $d_1 \neq 0$. En particular, d_1 tomará su valor mínimo cuando el nivel de glucosa en sangre sea igual al nivel basal y la producción de insulina sea muy baja, esto es

$$d_{1\text{mín}} = \sqrt{b_1x_0y_{\text{mín}}} + \sqrt{a_2y_{\text{mín}}} \quad (5-30)$$

además, se definen los máximos para k_1 y k_2 como

$$k_{1\text{máx}} = b_1x_{\text{máx}}y_{\text{máx}} + b_3(x_{\text{máx}} - x_0) + b_4Z_{\text{máx}}(t) \geq k_1$$

$$k_{2\text{máx}} = a_1(x_{\text{máx}} - x_0) + a_2y_{\text{máx}} + a_3w_{\text{máx}}(t) \geq k_2$$

con lo cual,

$$\begin{aligned} \left| \frac{\partial B_1}{\partial x} \right| &= \left| \frac{d_1 (k_1 + p_1)'_x - (k_1 + p_1) (d_1)'_x}{d_1^2} \right| \\ &\leq \frac{|d_{1 \text{ máx}} (k_{1 \text{ máx}} + p_{1 \text{ máx}})'_x| + |(k_{1 \text{ máx}} + p_{1 \text{ máx}}) (d_{1 \text{ máx}})'_x|}{d_{1 \text{ mín}}^2} \\ &= e_1 \end{aligned} \tag{5-31}$$

donde

$$(k_{1 \text{ máx}} + p_{1 \text{ máx}})'_x = b_1 y_{\text{máx}} + b_3 + \frac{k_{2 \text{ máx}}(b_1 y_{\text{máx}} + b_3) + k_{1 \text{ máx}} a_1}{2\sqrt{k_1 k_2}}$$

$$(d_{1 \text{ máx}})'_x = \frac{b_1 y_{\text{máx}} + b_3}{2\sqrt{k_1}} + \frac{a_1}{2\sqrt{k_2}}.$$

$$\begin{aligned} \left| \frac{\partial B_1}{\partial y} \right| &= \left| \frac{d_1 (k_1 + p_1)'_y - (k_1 + p_1) (d_1)'_y}{d_1^2} \right| \\ &\leq \frac{|d_{1 \text{ máx}} (k_{1 \text{ máx}} + p_{1 \text{ máx}})'_y| + |(k_{1 \text{ máx}} + p_{1 \text{ máx}}) (d_{1 \text{ máx}})'_y|}{d_{1 \text{ mín}}^2} \\ &= e_2 \end{aligned} \tag{5-32}$$

donde

$$(k_{1 \text{ máx}} + p_{1 \text{ máx}})'_y = b_1 x_{\text{máx}} + \frac{k_{2 \text{ máx}} b_1 x_{\text{máx}} + k_{1 \text{ máx}} a_2}{2\sqrt{k_1 k_2}}$$

$$(d_{1 \text{ máx}})'_y = \frac{b_1 x_{\text{máx}}}{2\sqrt{k_1}} + \frac{a_2}{2\sqrt{k_2}}.$$

$$\begin{aligned} \left| \frac{\partial B_2}{\partial x} \right| &= \left| \frac{d_1 (k_2 + p_1)'_x - (k_2 + p_1) (d_1)'_x}{d_1^2} \right| \\ &\leq \frac{|d_{1 \text{ máx}} (k_{2 \text{ máx}} + p_{1 \text{ máx}})'_x| + |(k_{2 \text{ máx}} + p_{1 \text{ máx}}) (d_{1 \text{ máx}})'_x|}{d_{1 \text{ mín}}^2} \\ &= e_3 \end{aligned} \tag{5-33}$$

donde

$$(k_{2 \text{ máx}} + p_{1 \text{ máx}})'_x = a_1 + \frac{k_{2 \text{ máx}}(b_1 y_{\text{máx}} + b_3) + k_{1 \text{ máx}} a_1}{2\sqrt{k_1 k_2}}$$

$$(d_{1 \text{ máx}})'_x = \frac{b_1 y_{\text{máx}} + b_3}{2\sqrt{k_1}} + \frac{a_1}{2\sqrt{k_2}}.$$

$$\begin{aligned}
\left| \frac{\partial B_2}{\partial y} \right| &= \left| \frac{d_1 (k_2 + p_1)'_y - (k_2 + p_1) (d_1)'_y}{d_1^2} \right| \\
&\leq \frac{|d_1 \text{ máx} (k_2 \text{ máx} + p_1 \text{ máx})'_y| + |(k_2 \text{ máx} + p_1 \text{ máx}) (d_1 \text{ máx})'_y|}{d_{1 \text{ mín}}^2} \\
&= e_4
\end{aligned} \tag{5-34}$$

donde

$$\begin{aligned}
(k_2 \text{ máx} + p_1 \text{ máx})'_y &= a_2 + \frac{k_2 \text{ máx} b_1 x_{\text{máx}} + k_1 \text{ máx} a_2}{2\sqrt{k_1 k_2}} \\
(d_1 \text{ máx})'_y &= \frac{b_1 x_{\text{máx}}}{2\sqrt{k_1}} + \frac{a_2}{2\sqrt{k_2}}.
\end{aligned}$$

retomando las ecuaciones (5-26) y (5-27), y reemplazando en (5-25)

$$\begin{aligned}
&|\mu(t, z_1) - \mu(t, z_2)| + |B(t, z_1) - B(t, z_2)| \\
&\leq \max_{\xi \in (0, x_{\text{máx}}] \times (0, y_{\text{máx}}]} \left(\left\| \frac{\partial \mu}{\partial z}(\xi) \right\|_{\infty} + \left\| \frac{\partial B}{\partial z}(\xi) \right\|_{\infty} \right) |z_1 - z_2| \\
&\leq (\max \{b_1(x_{\text{máx}} + y_{\text{máx}}) + b_3, a_1 + a_2\} + \max \{e_1 + e_2, e_3 + e_4\}) |z_1 - z_2|
\end{aligned}$$

por lo tanto, la constante de Lipschitz para el caso I es

$$C_1 = \max \{b_1(x_{\text{máx}} + y_{\text{máx}}) + b_3, a_1 + a_2\} + \max \{e_1 + e_2, e_3 + e_4\}$$

llegando a la desigualdad que se quería demostrar.

Caso II: Si $x < x_0$, esto es, si el nivel de glucosa en sangre $x(t)$ está por debajo del nivel basal x_0 , entonces $H(x - x_0) = 0$ y $H(x_0 - x) = 1$

$$\begin{aligned}
\mu(t, x, y) &= \begin{bmatrix} \mu_1(t, x, y) \\ \mu_2(t, x, y) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -b_1xy + b_2(x_0 - x) + b_4Z(t) \\ -a_2y + a_3w(t) \end{bmatrix} \\
B(t, x, y) &= \frac{1}{d_2} \begin{bmatrix} b_1xy + b_2(x_0 - x) + b_4Z(t) + p_2 & 0 \\ 0 & a_2y + a_3w(t) + p_2 \end{bmatrix}
\end{aligned}$$

donde

$$d_2 = \sqrt{b_1xy + b_2(x_0 - x) + b_4Z(t)} + \sqrt{a_2y + a_3w(t)}$$

$$p_2 = \sqrt{(b_1xy + b_2(x_0 - x) + b_4Z(t))(a_2y + a_3w(t))}$$

las derivadas parciales de $\mu(t, x, y)$ con respecto a x y y son:

$$\left| \frac{\partial \mu_1}{\partial x} \right| + \left| \frac{\partial \mu_1}{\partial y} \right| = |-b_1 y - b_2| + |-b_1 x| \leq b_1 y_{\text{máx}} + b_2 + b_1 x_{\text{máx}}$$

$$\left| \frac{\partial \mu_2}{\partial x} \right| + \left| \frac{\partial \mu_2}{\partial y} \right| = |-a_2| \leq a_2$$

donde $x \in (0, x_{\text{máx}}]$ y $y \in (0, y_{\text{máx}}]$. De manera análoga al caso I, las funciones B_1 y B_2 se reescribirán por simplicidad en la notación

$$B_1 = \frac{r_1 + p_2}{d_2} = \frac{r_1 + \sqrt{r_1 r_2}}{\sqrt{r_1} + \sqrt{r_2}} \quad B_2 = \frac{r_2 + p_2}{d_2} = \frac{r_2 + \sqrt{r_1 r_2}}{\sqrt{r_1} + \sqrt{r_2}}$$

donde

$$r_1 = b_1 x y + b_2(x_0 - x) + b_4 Z(t) \quad (5-35)$$

$$r_2 = a_2 y + a_3 w(t) \quad (5-36)$$

siendo $d_2 \neq 0$, puesto que depende de las funciones $x(t)$, $y(t)$ y los parámetros a_2, a_3, b_1, b_2, b_4 que por definición son estrictamente positivos, por lo tanto, se garantiza que las funciones B_1, B_2 y sus derivadas parciales son continuas en Ω . Además, d_2 tomará su valor mínimo cuando el nivel de glucosa en sangre se encuentre ligeramente por debajo del nivel basal ($x_0 - x < \epsilon$) y los niveles de insulina sean muy bajos (lo que corresponde en la literatura clínica a la insulina de fondo, la cual es liberada continuamente desde el páncreas hacia la corriente sanguínea, con el fin de mantener el azúcar en sangre controlada durante la noche, en ayunas y entre comidas), en un individuo sano su valor mínimo es de 5 UI

$$d_{2\text{mín}} = \sqrt{b_1 x y_{\text{mín}} + b_2(\epsilon)} + \sqrt{a_2 y_{\text{mín}}} \quad (5-37)$$

por otra parte, los máximos para r_1 y r_2 , se definen como

$$r_{1\text{máx}} = b_1 x_{\text{máx}} y_{\text{máx}} + b_2(x_0 - x) + b_4 Z_{\text{máx}}(t)$$

$$r_{2\text{máx}} = a_2 y_{\text{máx}} + a_3 w_{\text{máx}}(t)$$

con lo cual,

$$\begin{aligned} \left| \frac{\partial B_1}{\partial x} \right| &= \left| \frac{d_2 (r_1 + p_2)'_x - (r_1 + p_2) (d_2)'_x}{d_2^2} \right| \\ &\leq \frac{|d_{2\text{máx}} (r_{1\text{máx}} + p_{2\text{máx}})'_x| + |(r_{1\text{máx}} + p_{2\text{máx}}) (d_{2\text{máx}})'_x|}{d_{2\text{mín}}^2} \\ &= f_1 \end{aligned} \quad (5-38)$$

donde

$$(r_{1\text{máx}} + p_{2\text{máx}})'_x = b_1 y_{\text{máx}} + b_2 + \frac{r_{2\text{máx}}(b_1 y_{\text{máx}} + b_2)}{2\sqrt{r_1 r_2}}$$

$$(d_{2\text{máx}})'_x = \frac{b_1 y_{\text{máx}} + b_2}{2\sqrt{r_1}}.$$

$$\begin{aligned} \left| \frac{\partial B_1}{\partial y} \right| &= \left| \frac{d_2 (r_1 + p_2)'_y - (r_1 + p_2) (d_2)'_y}{d_2^2} \right| \\ &\leq \frac{|d_{2\text{máx}} (r_{1\text{máx}} + p_{2\text{máx}})'_y| + |(r_{1\text{máx}} + p_{2\text{máx}}) (d_{2\text{máx}})'_y|}{d_{2\text{mín}}^2} \\ &= f_2 \end{aligned} \tag{5-39}$$

donde

$$(r_{1\text{máx}} + p_{2\text{máx}})'_y = b_1 x_{\text{máx}} + \frac{r_{2\text{máx}} b_1 x_{\text{máx}} + r_{1\text{máx}} a_2}{2\sqrt{r_1 r_2}}$$

$$(d_{2\text{máx}})'_y = \frac{b_1 x_{\text{máx}}}{2\sqrt{r_1}} + \frac{a_2}{2\sqrt{r_2}}.$$

$$\begin{aligned} \left| \frac{\partial B_2}{\partial x} \right| &= \left| \frac{d_2 (r_2 + p_2)'_x - (r_2 + p_2) (d_2)'_x}{d_2^2} \right| \\ &\leq \frac{|d_{2\text{máx}} (r_{2\text{máx}} + p_{2\text{máx}})'_x| + |(r_{2\text{máx}} + p_{2\text{máx}}) (d_{2\text{máx}})'_x|}{d_{2\text{mín}}^2} \\ &= f_3 \end{aligned} \tag{5-40}$$

donde

$$(r_{2\text{máx}} + p_{2\text{máx}})'_x = \frac{r_{2\text{máx}}(b_1 y_{\text{máx}} + b_2)}{2\sqrt{r_1 r_2}}$$

$$(d_{2\text{máx}})'_x = \frac{b_1 y_{\text{máx}} + b_2}{2\sqrt{r_1}}.$$

$$\begin{aligned} \left| \frac{\partial B_2}{\partial y} \right| &= \left| \frac{d_2 (r_2 + p_2)'_y - (r_2 + p_2) (d_2)'_y}{d_2^2} \right| \\ &\leq \frac{|d_{2\text{máx}} (r_{2\text{máx}} + p_{2\text{máx}})'_y| + |(r_{2\text{máx}} + p_{2\text{máx}}) (d_{2\text{máx}})'_y|}{d_{2\text{mín}}^2} \\ &= f_4 \end{aligned} \tag{5-41}$$

donde

$$(r_{2\text{máx}} + p_{2\text{máx}})'_y = a_2 + \frac{r_{2\text{máx}}b_1x_{\text{máx}} + r_{1\text{máx}}a_2}{2\sqrt{r_1r_2}}$$

$$(d_{2\text{máx}})'_y = \frac{b_1x_{\text{máx}}}{2\sqrt{r_1}} + \frac{a_2}{2\sqrt{r_2}}.$$

reemplazando en (5-25)

$$|\mu(t, z_1) - \mu(t, z_2)| + |B(t, z_1) - B(t, z_2)|$$

$$\leq \max_{\xi \in (0, x_{\text{máx}}] \times (0, y_{\text{máx}}]} \left(\left\| \frac{\partial \mu}{\partial z}(\xi) \right\|_{\infty} + \left\| \frac{\partial B}{\partial z}(\xi) \right\|_{\infty} \right) |z_1 - z_2|$$

$$\leq (\text{máx} \{b_1(x_{\text{máx}} + y_{\text{máx}}) + b_2, a_2\} + \text{máx} \{f_1 + f_2, f_3 + f_4\}) |z_1 - z_2|$$

por lo tanto, la constante de Lipschitz para el caso II es

$$C_1 = \text{máx} \{b_1(x_{\text{máx}} + y_{\text{máx}}) + b_2, a_2\} + \text{máx} \{f_1 + f_2, f_3 + f_4\}$$

llegando a la desigualdad que se quería demostrar.

Condición de Crecimiento

Proposición 4. Denotemos con $z := (x, y) \in \mathbb{R}^2$ y supongamos que $(x, y) \in \Omega$, con $\Omega = (0, x_{\text{máx}}] \times (0, y_{\text{máx}}]$. Entonces las funciones

$$\mu : [0, T] \times \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}^2 \quad y \quad B : [0, T] \times \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}^{2 \times 2}$$

definidas en (5-23) y (5-24), satisfacen la condición de crecimiento (teorema 4), es decir, $\exists C_2 > 0$ tal que

$$|\mu(t, z)| + |B(t, z)| \leq C_2(1 + |z|)$$

$\forall t \in [0, T]$ y $z \in \Omega$. Donde $|B|^2 = \sum |B_{ij}|^2$.

Demostración

Debido a la presencia de la función Heaviside en el sistema de ecuaciones diferenciales estocástico dado por las ecuaciones (5-21) y (5-22), la demostración se realizará por casos de manera análoga a la proposición 3.⁴

⁴Los casos que se consideran en esta demostración son los mismos de la proposición 3, donde se mostró que $d_1, d_2 \neq 0$, por lo tanto, se garantiza la continuidad de la función B . Además $d_{1\text{mín}}$ y $d_{2\text{mín}}$ están definidos como en (5-30) y (5-37), respectivamente.

Caso I: Si $x \geq x_0$, esto es, si el nivel de glucosa en sangre $x(t)$ es mayor o igual al nivel basal x_0 , entonces $H(x - x_0) = 1$ y $H(x_0 - x) = 0$, por lo tanto para $z \in \Omega$

$$\mu(t, z) = \begin{bmatrix} -b_1xy - b_3(x - x_0) + b_4Z(t) \\ a_1(x - x_0) - a_2y + a_3w(t) \end{bmatrix}$$

$$B(t, z) = \frac{1}{d_1} \begin{bmatrix} b_1xy + b_3(x - x_0) + b_4Z(t) + p_1 & 0 \\ 0 & a_1(x - x_0) + a_2y + a_3w(t) + p_1 \end{bmatrix}$$

donde

$$d_1 = \sqrt{b_1xy + b_3(x - x_0) + b_4Z(t)} + \sqrt{a_1(x - x_0) + a_2y + a_3w(t)}$$

$$p_1 = \sqrt{(b_1xy + b_3(x - x_0) + b_4Z(t))(a_1(x - x_0) + a_2y + a_3w(t))}$$

$\forall x \in (0, x_{\text{máx}}]$ y $y \in (0, y_{\text{máx}}]$. Empleando la norma infinita para μ y B , definida como la máxima suma absoluta de las filas, se tiene que

$$\begin{aligned} |\mu(t, z)| &= \left\| \begin{bmatrix} -b_1xy - b_3(x - x_0) + b_4Z(t) \\ a_1(x - x_0) - a_2y + a_3w(t) \end{bmatrix} \right\|_{\infty} \\ &= \text{máx} \{ |-b_1xy - b_3(x - x_0) + b_4Z(t)|, |a_1(x - x_0) - a_2y + a_3w(t)| \} \\ &\leq \text{máx} \{ b_4Z(t), a_1|x| + a_3w(t) \} \\ &\leq \text{máx} \{ b_4Z_{\text{máx}}(t), a_1x_{\text{máx}} + a_3w_{\text{máx}}(t) \} \\ &= c_1 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} |B(t, z)| &= \text{máx} \left\{ \left| \frac{b_1xy + b_3(x - x_0) + b_4Z(t) + p_1}{d_1} \right|, \left| \frac{a_1(x - x_0) + a_2y + a_3w(t) + p_1}{d_1} \right| \right\} \\ &\leq \text{máx} \left\{ \frac{b_1|xy| + b_3|x| + b_4Z(t) + p_1}{d_1}, \frac{a_1|x| + a_2|y| + a_3w(t) + p_1}{d_1} \right\} \\ &\leq \text{máx} \{ (b_1x_{\text{máx}}y_{\text{máx}} + b_3x_{\text{máx}} + b_4Z_{\text{máx}}(t) + p_{1 \text{máx}}) / d_{1 \text{mín}}, \\ &\quad (a_1x_{\text{máx}} + a_2y_{\text{máx}} + a_3w_{\text{máx}}(t) + p_{1 \text{máx}}) / d_{1 \text{mín}} \} \\ &= c_2 \end{aligned}$$

por lo tanto,

$$\begin{aligned} |\mu(t, z)| + |B(t, z)| &\leq c_1 + c_2 \\ &= C \\ &\leq C + C|z| \\ &= C(1 + |z|) \end{aligned} \tag{5-42}$$

donde la constante de crecimiento lineal para el caso I es

$$C = \text{máx}\{b_4 Z_{\text{máx}}(t), a_1 x_{\text{máx}} + a_3 w_{\text{máx}}(t)\} + \\ \text{máx}\left\{\frac{b_1 x_{\text{máx}} y_{\text{máx}} + b_3 x_{\text{máx}} + b_4 Z_{\text{máx}}(t) + p_{1 \text{ máx}}}{d_{1 \text{ mín}}}, \frac{a_1 x_{\text{máx}} + a_2 y_{\text{máx}} + a_3 w_{\text{máx}}(t) + p_{1 \text{ máx}}}{d_{1 \text{ mín}}}\right\}$$

Caso II: Si $x < x_0$, esto es, si el nivel de glucosa en sangre $x(t)$ está por debajo del nivel basal x_0 , entonces $H(x - x_0) = 0$ y $H(x_0 - x) = 1$, por lo tanto para $z \in \Omega$

$$\mu(t, z) = \begin{bmatrix} -b_1 xy + b_2(x_0 - x) + b_4 Z(t) \\ -a_2 y + a_3 w(t) \end{bmatrix} \\ B(t, z) = \frac{1}{d_2} \begin{bmatrix} b_1 xy + b_2(x_0 - x) + b_4 Z(t) + p_2 & 0 \\ 0 & a_2 y + a_3 w(t) + p_2 \end{bmatrix}$$

donde

$$d_2 = \sqrt{b_1 xy + b_2(x_0 - x) + b_4 Z(t)} + \sqrt{a_2 y + a_3 w(t)}$$

$$p_2 = \sqrt{(b_1 xy + b_2(x_0 - x) + b_4 Z(t))(a_2 y + a_3 w(t))}$$

$\forall x \in (0, x_{\text{máx}}]$ y $y \in (0, y_{\text{máx}}]$. Empleando la norma infinita para μ y B , se tiene que

$$|\mu(t, z)| = \left\| \begin{bmatrix} -b_1 xy + b_2(x_0 - x) + b_4 Z(t) \\ -a_2 y + a_3 w(t) \end{bmatrix} \right\|_{\infty} \\ = \text{máx}\{|-b_1 xy + b_2(x_0 - x) + b_4 Z(t)|, |-a_2 y + a_3 w(t)|\} \\ \leq \text{máx}\{b_2 |x_0| + b_4 Z(t), a_3 w(t)\} \\ \leq \text{máx}\{b_2 |x_0| + b_4 Z_{\text{máx}}(t), a_3 w_{\text{máx}}(t)\} \\ = c_1$$

$$|B(t, z)| = \text{máx}\left\{\left|\frac{b_1 xy + b_2(x_0 - x) + b_4 Z(t) + p_2}{d_2}\right|, \left|\frac{a_2 y + a_3 w(t) + p_2}{d_2}\right|\right\} \\ \leq \text{máx}\left\{\frac{b_1 |xy| + b_2 |x_0| + b_4 Z(t) + p_2}{d_2}, \frac{a_2 |y| + a_3 w(t) + p_2}{d_2}\right\} \\ \leq \text{máx}\{(b_1 x_{\text{máx}} y_{\text{máx}} + b_2 |x_0| + b_4 Z_{\text{máx}}(t) + p_{2 \text{ máx}}) / d_{2 \text{ mín}}, \\ (a_2 y_{\text{máx}} + a_3 w_{\text{máx}}(t) + p_{2 \text{ máx}}) / d_{2 \text{ mín}}\} \\ = c_2$$

con lo cual, la desigualdad (5-42) se satisface y la constante de crecimiento lineal para el caso II es

$$C = \text{máx}\{b_2 |x_0| + b_4 Z_{\text{máx}}(t), a_3 w_{\text{máx}}(t)\} + \\ \text{máx}\left\{\frac{b_1 x_{\text{máx}} y_{\text{máx}} + b_2 |x_0| + b_4 Z_{\text{máx}}(t) + p_{2 \text{ máx}}}{d_{2 \text{ mín}}}, \frac{a_2 y_{\text{máx}} + a_3 w_{\text{máx}}(t) + p_{2 \text{ máx}}}{d_{2 \text{ mín}}}\right\}$$

6. Solución numérica y resultados

Las ecuaciones diferenciales estocásticas usualmente se resuelven aplicando la fórmula de Itô, sin embargo, en este caso las ecuaciones (5-21) y (5-22) no tiene una solución analítica, por lo tanto, fue necesario emplear el método numérico de Euler-Maruyama que es el equivalente al método de Euler en ecuaciones diferenciales ordinarias (sección 4.7).

Las trayectorias (o caminos) que se muestran a lo largo de este capítulo fueron simuladas por medio de la herramienta computacional MATLAB (Anexo A), donde se consideraron diferentes escenarios que buscaban representar el comportamiento de los niveles de glucosa en sangre durante un día, tanto para la diabetes controlada como para algunos casos críticos; cada una de estas situaciones se obtuvo con la variación de ciertos parámetros, además de pequeñas alteraciones en la función alimento $Z(t)$.

Es importante mencionar que los parámetros de las ecuaciones (5-21) y (5-22) fueron tomados de [17], ya que la estimación de estos no se consideraron de interés para el objetivo del presente estudio, dichos valores son $a_1 = 1,5$, $a_2 = 3$, $a_3 = 0$, $b_1 = 0,007$, $b_2 = 1$, $b_3 = 0,05$, $b_4 = 1$, donde se evidenció que los parámetros más sensibles en el modelo son b_1 (interacción glucosa-insulina) y a_1 (producción de la hormona insulina por el páncreas), puesto que una pequeña variación en sus valores perturba significativamente la solución del modelo. En el caso de una persona sana el valor a_3 es cero ya que no se requiere de una dosis externa de insulina, mientras que para el caso de una persona diabética el parámetro a_1 tendrá un valor cercano a cero dependiendo de la deficiencia que presente el páncreas en la producción de insulina. Por otra parte, el valor del parámetro a_3 junto con la función w tendrán un papel fundamental, ya que este será el encargado de compensar la insulina que el cuerpo no secreta de manera fisiológica y su efecto dependerá del tipo de insulina suministrado (como se mostró en la tabla **2-1**), en particular, para la simulación de la función w se asumió insulina de acción rápida.

Para empezar veamos como cambian los niveles de insulina y glucosa en sangre con la variación de a_1 y b_1 cuando el sistema solo incluye la parte determinística, obteniendo un modelo similar al propuesto por Kapur en [16]

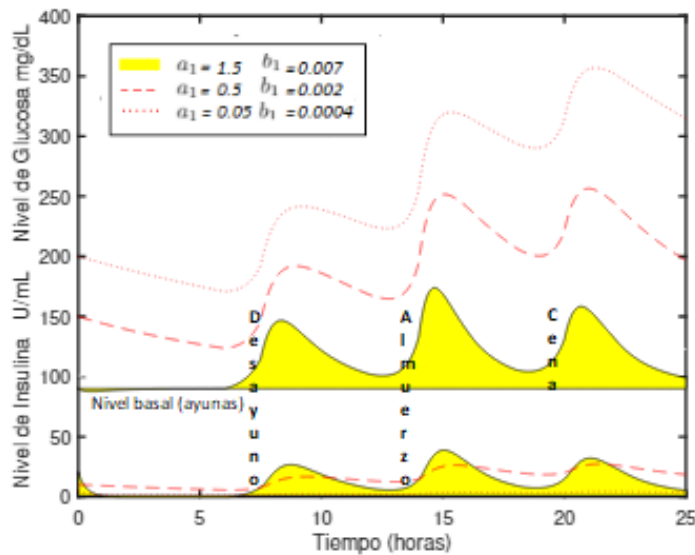


Figura 6-1.: Niveles de insulina y glucosa en sangre. Persona sana vs diabético no controlado.

En la figura **6-1** se muestran los niveles de insulina y glucosa en sangre después de consumir las tres comidas principales de un día (desayuno, almuerzo y cena). El área de color amarillo representa los niveles de glucosa e insulina para una persona sana, mientras que las curvas de color rojo representan el caso diabético no controlado, es decir, no existe una fuente externa de insulina ($a_3 = 0$) y la producción natural de esta hormona desde el páncreas a_1 es muy baja, por lo tanto, las curvas de glucosa alcanzan valores altos y descienden a una velocidad muy lenta, en comparación con el caso de la persona sana los picos se mantienen por un tiempo más prolongado y no logran descender a niveles normales.

Es importante tener en cuenta que el metabolismo de cada individuo es diferente y en condiciones extremas cuando una persona no ha empezado ningún tratamiento con medicamentos, tiene malos hábitos alimenticios y lleva una vida sedentaria, los niveles de glucosa en sangre podrían alcanzar los 600 mg/dL.

En la figura **6-2** las curvas de color rojo muestran los niveles de insulina y glucosa en sangre para una persona diabética controlada, es decir, que recibe una dosis externa de insulina ($a_3 = 1$) para compensar su baja producción desde el páncreas ($a_1 = 0.5$), por lo tanto, se asume en el modelo que la interacción glucosa-insulina es efectiva y el valor del parámetro b_1 se mantiene ($b_1 = 0.007$). Nótese que los valores de glucosa para una persona diabética que sigue un tratamiento con medicamento se acerca a los niveles normales estando por encima en rangos moderados.

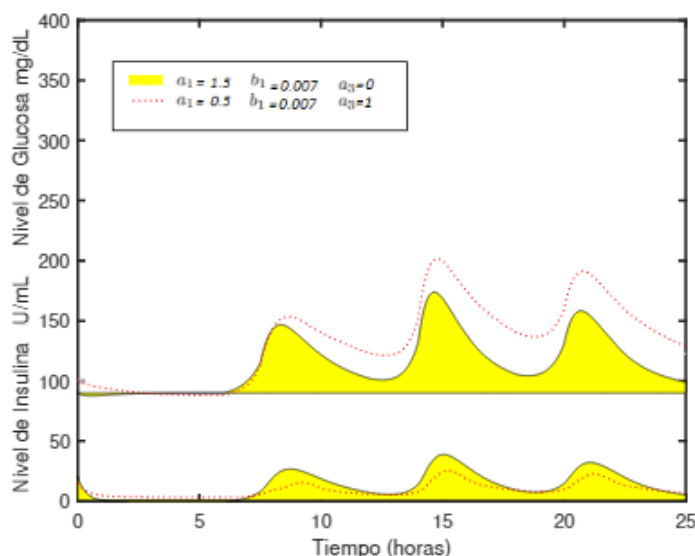


Figura 6-2.: Niveles de insulina y glucosa en sangre. Persona sana vs diabético controlado.

A continuación, se muestran los resultados del modelo estocástico construido por las ecuaciones (5-21) y (5-22), donde se incluye tanto el componente determinístico como el aleatorio. En las trayectorias se podrá apreciar un conjunto de posibles valores que puede tomar la glucosa en cada instante t , lo cual se ajusta mejor al contexto real de la diabetes, ya que hay diversos factores que pueden alterar los niveles de glucosa en sangre tales como la alimentación, la actividad física, los medicamentos, el estrés, la resistencia a la insulina (propia de cada individuo), entre otras. Por lo cual, el ruido que nos ofrece este tipo de modelos nos permitirá obtener información más amplia para determinar probabilísticamente la ocurrencia de ciertos sucesos.

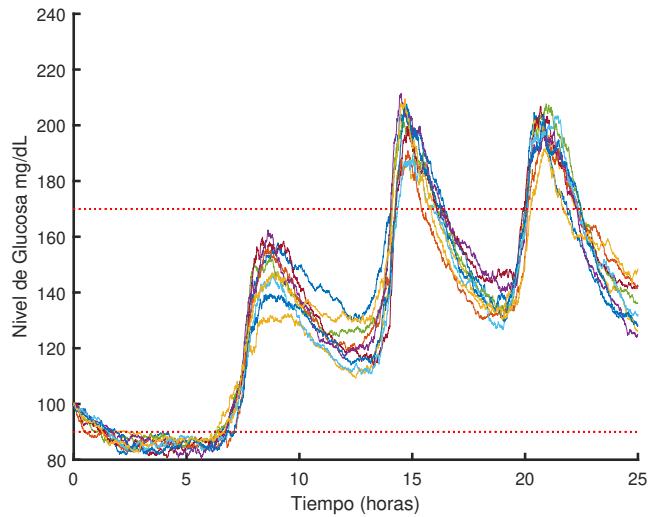
6.1. Trayectorias estocásticas

En esta sección se plantean diferentes escenarios para simular el caso de un diabético controlado frente a uno no controlado, con el fin de estudiar principalmente como se comportan las trayectorias con respecto a los niveles normales de glucosa en sangre.

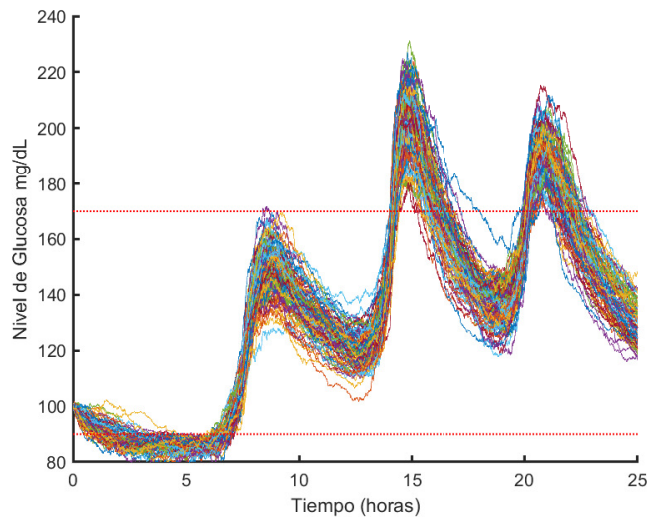
Trayectorias de la glucosa para la diabetes controlada

En la figura 6-3 se considera el caso diabético controlado que requiere de una fuente externa de insulina (dosis inyectada), representada por la función $w(t)$ con parámetro $a_3 = 1$, dada la deficiencia natural en la producción de insulina secretada desde el páncreas, cuya tasa es $a_1 = 0,5$. El resto de parámetros se mantienen iguales a los de una persona sana. Las líneas horizontales señalan el rango ideal de los niveles de glucosa, es decir, el estado de

normoglicemia.



(a) 10 trayectorias, diabetes controlada.



(b) 100 trayectorias, diabetes controlada.

Figura 6-3.: Trayectorias de la glucosa para una persona diabética controlada, con parámetros $a_1 = 0,5$, $b_1 = 0,007$ y $a_3 = 1$

Las figuras 6.3(a) y 6.3(b) solo difieren en el número de caminos, este ejercicio de aumentar de 10 a 100 trayectorias se realizó para visualizar cambios importantes en los valores, el más relevante de estos es que en la figura 6.3(b) se evidencia mejor que el descenso en los niveles de glucosa es mucho más variable que el ascenso. Pero, en general se concluye que a pesar de

que los picos de las trayectorias tienden a estar ligeramente por encima de los valores normales, la insulina es eficiente en los tiempos de respuesta para el control de los niveles de azúcar.

Trayectorias de la glucosa para la diabetes no controlada

Para el caso de la diabetes no controlada se proponen tres situaciones, las cuales son obtenidas a partir de la variación en los niveles basales y los parámetros a_1 , b_1 y a_3 , que son los que se relacionan directamente con la producción y eficiencia de la insulina, recordemos que justamente éstas son las causas por las que se origina la diabetes tipo II (cuando la insulina secretada por el páncreas es insuficiente o en algunos casos la producción es normal pero su función no es efectiva y por lo tanto no permite que el azúcar transportado por el torrente sanguíneo ingrese a las células), en todos los casos que se plantean a continuación se asume $a_1 > 0$, es decir, existe producción de insulina de manera natural pero en niveles demasiado bajos y la fuente externa que se encarga de compensar esa deficiencia también toma valores pequeños a_3 , ya que el propósito es simular el escenario donde el paciente no tiene un control riguroso con los medicamentos y además su dieta contiene exceso de carbohidratos.

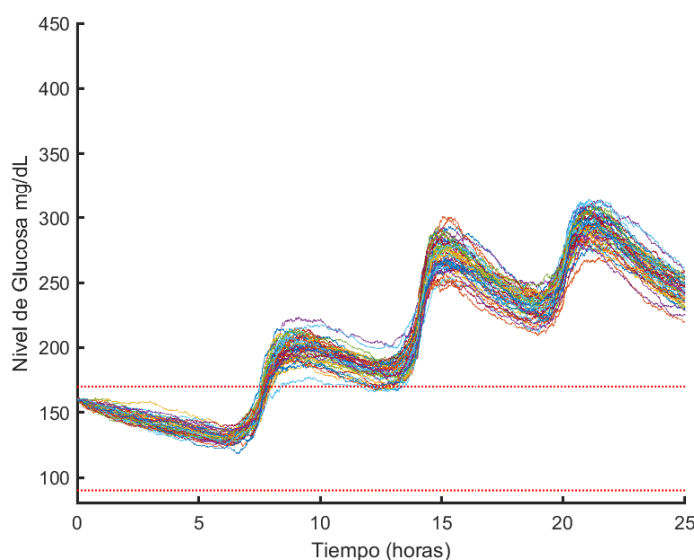


Figura 6-4.: 50 trayectorias, diabetes no controlada caso moderado.

En la figura 6-4 se muestra el caso de un individuo que no mantiene sus niveles de glucosa en los rangos aceptables, cuyos parámetros son $a_1 = 0,2$, $b_1 = 0,002$ y $a_3 = 0,5$, donde se evidencia que a_3 no logra proporcionar la cantidad de insulina óptima para equilibrar los valores de a_1 , alcanzando picos de 300 mg/dL después de las comidas, sin embargo el nivel basal medido en ayunas, cuando $t = 6$ muestra un descenso considerable llegando a 130 mg/dL.

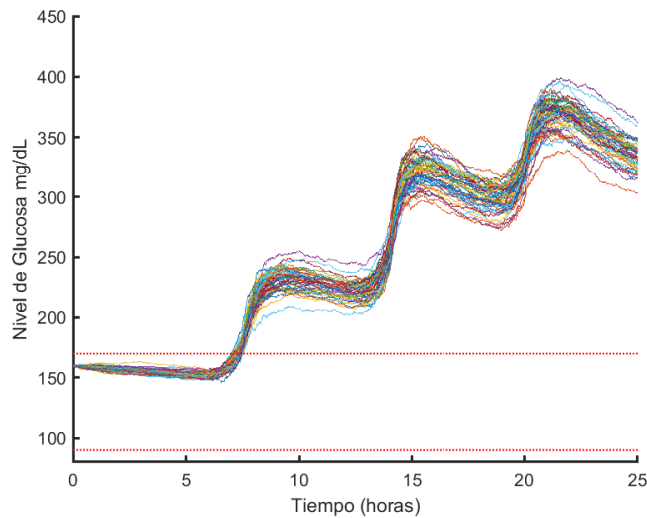


Figura 6-5.: 50 trayectorias, diabetes no controlada caso crítico.

En la figura **6-5** se reducen los parámetros $a_1 = 0,05$, $b_1 = 0,0004$ y $a_3 = 0,05$ y se aumenta el nivel basal de la glucosa $x_0 = 140$ con relación al diabético no controlado caso moderado, observando un aumento progresivo en los niveles de azúcar ya que el cuerpo no logra eliminar la carga de glucosa en sangre antes de recibir otra ración de comida, alcanzando valores de 400 mg/dL, nótese que las trayectorias se ubican la mayor parte del día por encima del rango ideal (líneas horizontales), para este caso se incrementó mesuradamente los picos de la función alimento $Z(t)$ con el propósito de sugerir el exceso de carbohidratos, especialmente en el almuerzo.

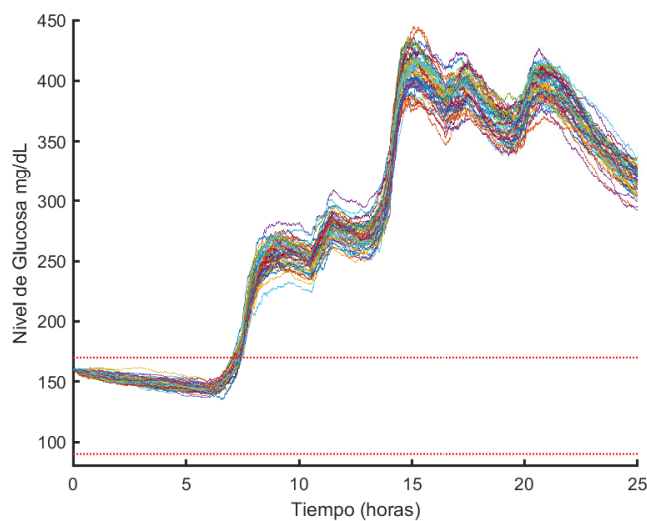
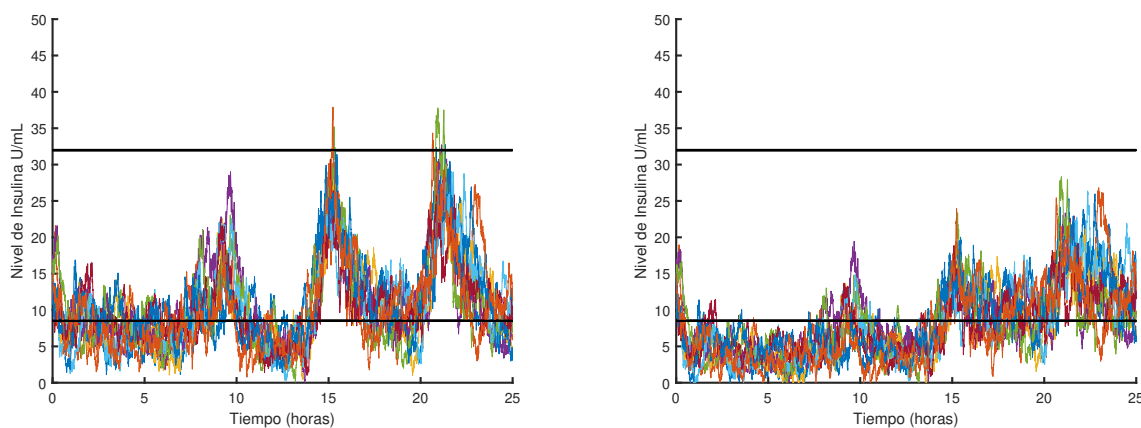


Figura 6-6.: 50 trayectorias, diabetes no controlada caso crítico con alteraciones en la alimentación.

de acuerdo con la literatura clínica, se sabe que la obesidad está estrechamente relacionada con la presencia de diabetes, por lo tanto, en la figura 6-6 se simuló el mismo caso del diabético crítico no controlado, incluyendo dos comidas adicionales poco saludables (asumiendo una dieta alta en carbohidratos, grasas y bebidas azucaradas) con el fin de representar las onces que usualmente se consumen a las 10:30 a.m. y a las 4:30 p.m. del día.

Trayectorias de la insulina para la diabetes controlada y no controlada

Por otra parte, veamos como el sistema de ecuaciones diferenciales estocásticas modela las trayectorias de la insulina, teniendo en cuenta que estas curvas incluyen tanto su producción natural como la fuente externa de insulina ¹



(a) 10 trayectorias, caso diabetes controlada.

(b) 10 trayectorias, caso diabetes no controlada.

Figura 6-7.: Trayectorias estocásticas de los niveles de insulina para una persona diabética controlada y no controlada.

En las trayectorias de la figura 6-7 se consideraron los mismos parámetros de la figura 6-3 para el caso controlado y los de la figura 6-4 para el no controlado, donde se observa que la insulina descienden por debajo de los niveles normales que se encuentran entre 8 y 32 UI, como se esperaba. Sin embargo, en 6.7(a) los valores se acercan bastante al intervalo ideal, teniendo un comportamiento similar a la de una persona sana, claramente esto se debe a la dosis inyectada que compensa su deficiencia, además se puede apreciar que en presencia de glucosa se estimula su incremento para llevar a cabo su función. mientras que el diabético no controlado (figura 6.7(b)) mantiene niveles bajos, mostrando un ascenso muy débil a lo largo del día.

¹En las trayectorias de la insulina se visualiza mejor el ruido que en las de glucosa, esto se debe a las escalas de las gráficas.

6.2. Solución determinística vs trayectorias estocásticas

En esta sección se presentarán algunos resultados relacionados con el promedio de las trayectorias estocásticas y la solución determinística del sistema, para ello solo se estudiará el caso de la diabetes controlada propuesto en la sección anterior, donde $a_1 = 0,5$, $b_1 = 0,007$ y $a_3 = 1$.

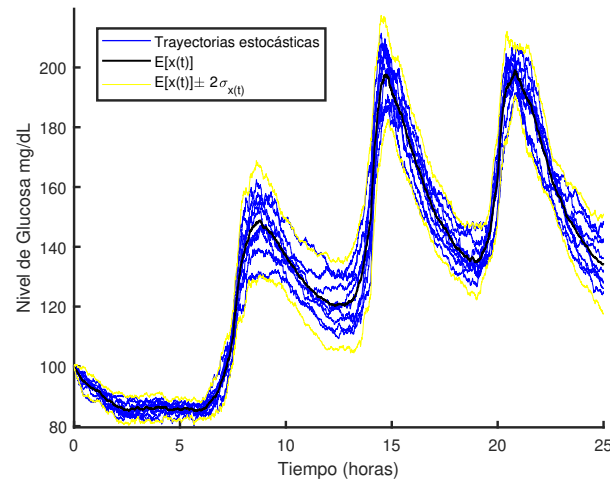


Figura 6-8.: 10 trayectorias estocásticas de los niveles de glucosa, para el caso de la diabetes controlada.

En la figura 6-8 se puede visualizar en color azul 10 trayectorias del proceso estocástico X_t , donde se aprecia que la mayoría están contenidas a más o menos el doble de su desviación estándar con respecto a la media, que se muestra en color negro.

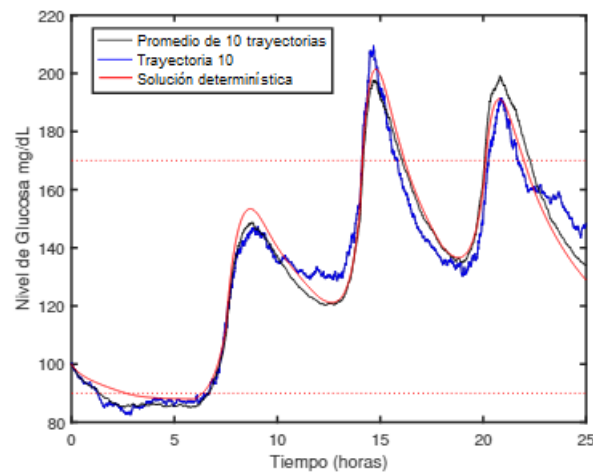


Figura 6-9.: Solución determinística vs promedio de trayectorias estocásticas de los niveles de glucosa - trayectoria 10

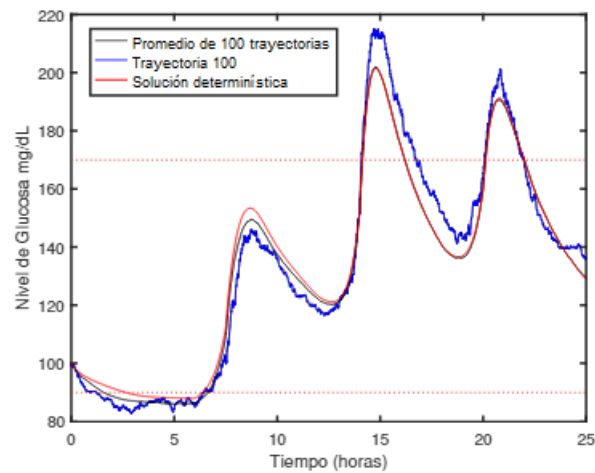


Figura 6-10.: Solución determinística vs promedio de trayectorias estocásticas de los niveles de glucosa - trayectoria 100.

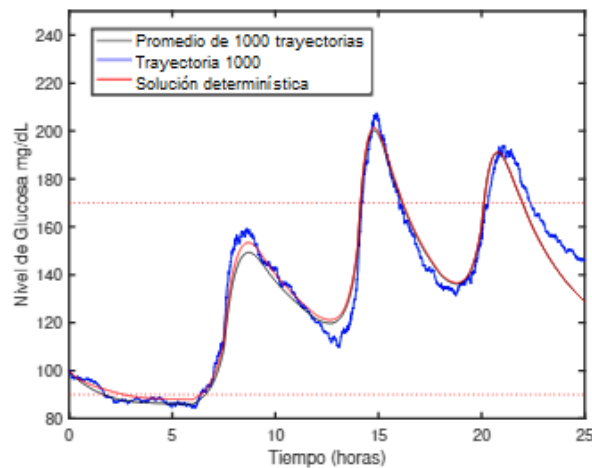


Figura 6-11.: Solución determinística vs promedio de trayectorias estocásticas de los niveles de glucosa - trayectoria 1000.

En las figuras 6-9 - 6-11 se muestra en rojo la solución determinística y en negro el promedio muestral de las trayectorias, donde se observa una aproximación en casi todos los puntos del intervalo $[0, 25]$, los valores que más difieren se ubican en los picos de la figura 6-9, indicando que el promedio para 100 y 1000 trayectorias se ajusta mejor a la curva roja. Adicionalmente, se incluyó en color azul la última trayectoria estocástica para 10 y 100 caminos, respectivamente, donde se observan los efectos de la aleatoriedad independiente al número de trayectorias simuladas.

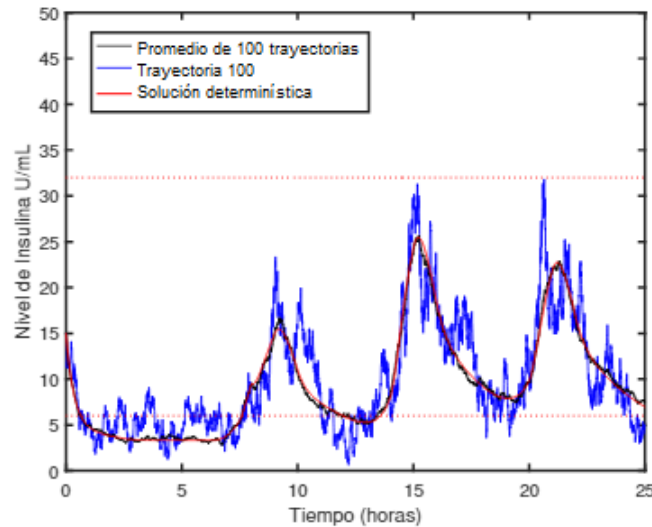


Figura 6-12.: Solución determinística vs promedio de trayectorias estocásticas de los niveles de insulina, para el caso de la diabetes controlada.

de manera análoga a la figura 6-10, el promedio muestral de 100 trayectorias para la insulina muestra una similitud bastante aproximada a la solución determinística del sistema (figura 6-12). Además, se puede ver la pérdida de fluctuación en el promedio de los caminos (curva negra), frente al resto de las trayectorias estocásticas, como se aprecia en la centésima trayectoria (curva azul).

Hasta el momento los resultados presentados muestran las trayectorias del proceso estocástico X_t como la evolución en el tiempo de los niveles de glucosa en sangre cuya dinámica se rige por factores aleatorios. Sin embargo, si se fija un tiempo t , el proceso estocástico X_t se comporta como una variable aleatoria, en la siguiente sección se analiza este caso para un tiempo t en particular.

6.3. Proceso estocástico para un tiempo t fijo

En esta sección el interés se centra en estudiar el problema de la diabetes como una variable aleatoria, esto es, para un t fijo. En este sentido, primero se construirá el espacio de probabilidad (Ω, \mathcal{A}, P) y luego se calcularán algunas probabilidades para un sujeto diabético controlado (DC) y uno no controlado (DNC).

Se define el espacio muestral referente $\bar{\Omega}$, el cual está conformado por elementos cualitativos que describen los posibles resultados del experimento aleatorio. En este caso, se establecieron tres elementos muestrales $(\omega_1, \omega_2, \omega_3)$, los cuales representan los niveles de glucosa en sangre,

esto es

$$\bar{\Omega} = \{\omega_1, \omega_2, \omega_3\}$$

donde,

ω_1 : Hipoglicemia (Niveles bajos de glucosa en sangre (N_b))

ω_2 : Normoglicemia (Niveles normales de glucosa en sangre (N_n))

ω_3 : Hiperglicemia (Niveles altos de glucosa en sangre (N_a))

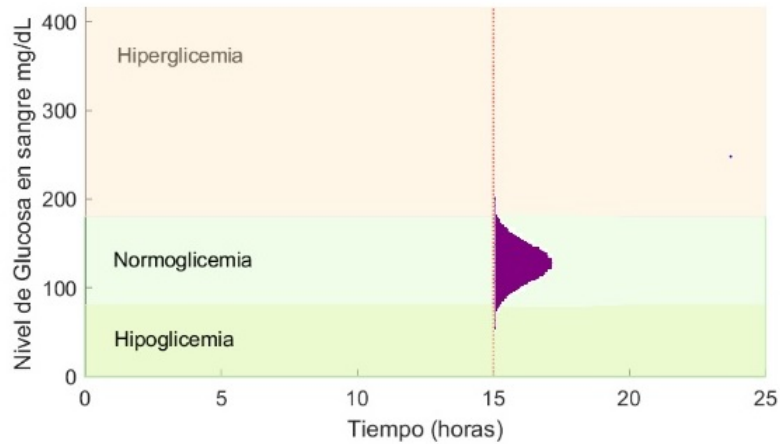


Figura 6-13.: Elementos del espacio muestral

se formulan los siguientes tres eventos en el espacio muestral referente:

$$A_1 = \{\omega_1\}$$

$$A_2 = \{\omega_2\}$$

$$A_3 = \{\omega_3\}$$

puesto que Ω es finito y todos los conjuntos unitarios pertenecen a la σ -álgebra $\bar{\mathcal{A}}$, entonces

$$\bar{\mathcal{A}} = \{\emptyset, \{\omega_1\}, \{\omega_2\}, \{\omega_3\}, \{\omega_1, \omega_2\}, \{\omega_1, \omega_3\}, \{\omega_2, \omega_3\}, \bar{\Omega}\} = 2^{\bar{\Omega}}$$

a la dupla conformada por $(\bar{\Omega}, \bar{\mathcal{A}})$ se le llama espacio medible referente. Posteriormente, se realizará la construcción del espacio medible en los reales, donde el espacio muestral Ω se consideró como el intervalo de los posibles valores de glucosa en sangre (mg/dl) que puede tolerar el cuerpo humano (omitiendo los casos extremos donde se pone en riesgo la vida), esto es $\Omega = [50, 400]$

se plantean los siguientes tres eventos en el espacio muestral Ω :

$$B_1 = [50, 80]$$

$$B_2 = (80, 180]$$

$$B_3 = (180, 400]$$

los complementos y la uniones de los eventos B_1, B_2 y B_3 son:

$$B_1^c = (80, 400]$$

$$B_2^c = [50, 80] \cup (180, 400]$$

$$B_3^c = [50, 180]$$

$$B_1 \cup B_2 = B_3^c = [50, 180]$$

$$B_1 \cup B_3 = B_2^c = [50, 80] \cup (180, 400]$$

$$B_2 \cup B_3 = B_1^c = (80, 400]$$

$$B_1 \cup B_2 \cup B_3 = [50, 400] = \Omega$$

por lo tanto, la σ -álgebra \mathcal{A} está definida por

$$\mathcal{A} = \{\emptyset, [50, 80], (80, 180], (180, 400], (80, 400], [50, 80] \cup (180, 400], [50, 180], \Omega\}$$

con lo cual, el espacio medible es (Ω, \mathcal{A}) . Ahora, se procede a construir las variables aleatorias, que están definidas sobre los eventos del espacio $\bar{\Omega}$ a los eventos del espacio Ω , así:

$$\begin{aligned} X_t : \bar{\Omega} &\rightarrow \Omega \\ \omega_1 &\rightarrow [50, 80] \\ \omega_2 &\rightarrow (80, 180] \\ \omega_3 &\rightarrow (180, 400] \end{aligned}$$

para cada $0 < t \leq 24$. Dado que ya está definida la variable aleatoria, se puede construir el espacio de probabilidad (Ω, \mathcal{A}, P) , donde P es una medida de probabilidad, es decir, a cada elemento $B \in \mathcal{A}$ se le asignará un valor $P(B) \in \mathbb{R}$ el cual debe estar en el intervalo $[0, 1]$, así $P : \mathcal{A} \rightarrow \mathbb{R}$.

En el siguiente ajuste gráfico se puede comparar el histograma de la serie de datos para una variable aleatoria de la ecuación de glucosa (5-21) con t fijo, en particular se tomaron los datos para el caso de la diabetes controlada cuando $t = 15$; así mismo, se realizará la comparación de la función acumulada y un gráfico de normalidad.

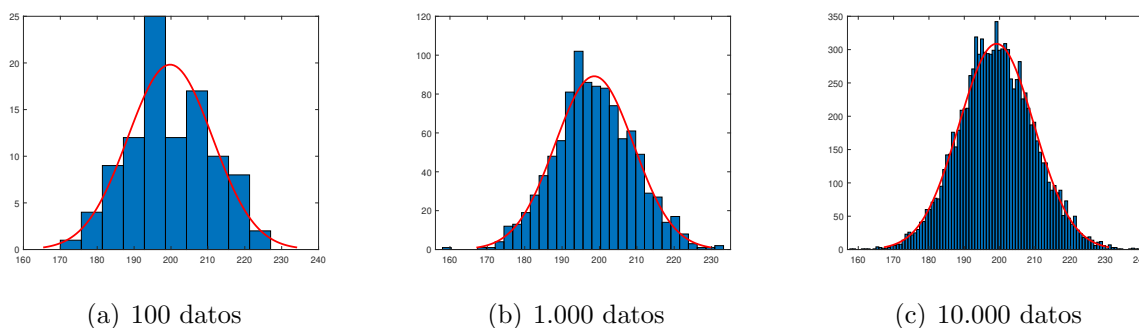


Figura 6-14.: Histograma con curva normal para la serie de datos obtenidos de las trayectorias estocásticas que miden los niveles de glucosa en sangre $x(t)$ evaluadas en $t=15$.

de acuerdo con el Teorema del Límite Central, en la figura **6-14** se observa que los datos se aproximan a la forma de la campana de Gauss cuando el tamaño de la muestra es suficientemente grande.

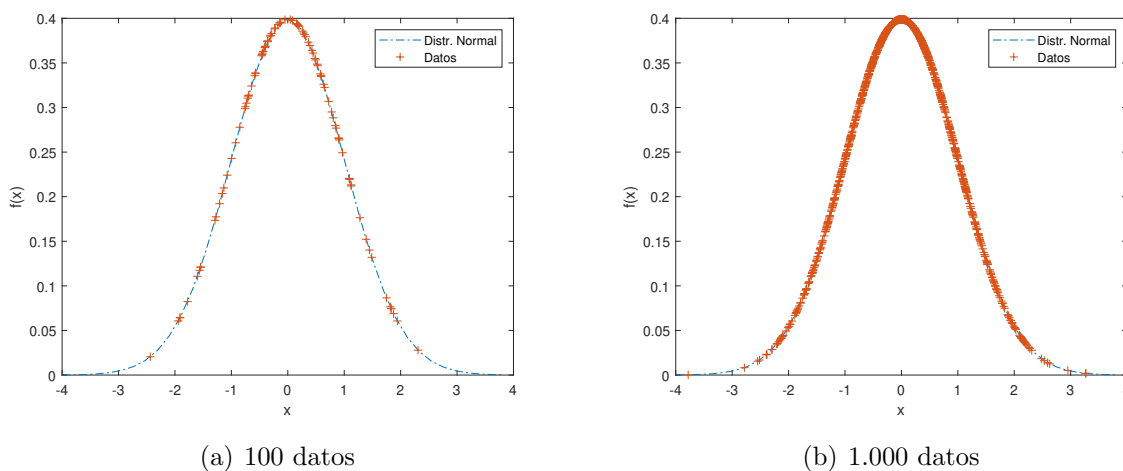


Figura 6-15.: Función de densidad de la distribución normal para los niveles de glucosa en sangre $x(t)$ evaluadas en $t=15$.

En la figura **6-15** se puede comparar como los datos estandarizados $^2 X_t$, para t fijo, que sigue una distribución normal del tipo $\mathcal{N}(\mu, \sigma)$, está definida por $Z = \frac{X_t - \mu}{\sigma}$. Esta transformación se llama tipificación y es necesaria para el cálculo de probabilidades. se ajustan a la distribución

²La distribución normal estándar o distribución normal tipificada está denominada por $\mathcal{N}(0, 1)$. Su variable Z se obtiene del cambio de variable de la variable aleatoria continua

de densidad normal. Para una mejor visualización en las figuras 6.15(a), **6-16** y **6-17** solo se consideraron 100 datos.

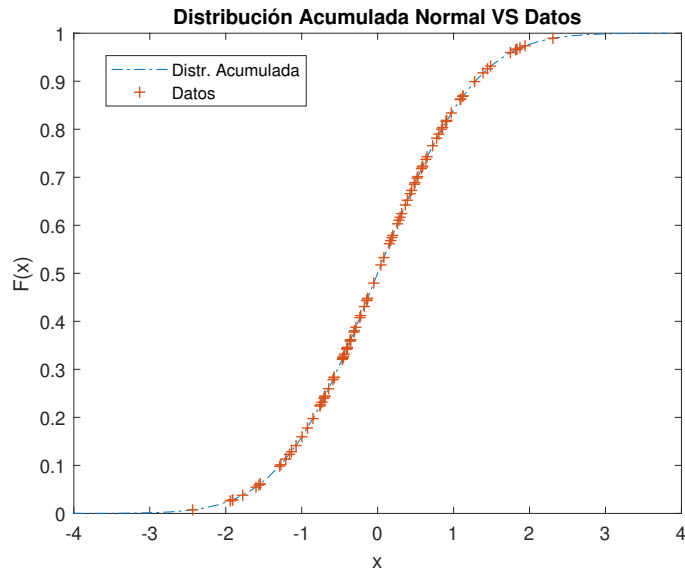


Figura 6-16.: Función de distribución acumulada para los niveles de glucosa en sangre $x(t)$ evaluadas en $t=15$.

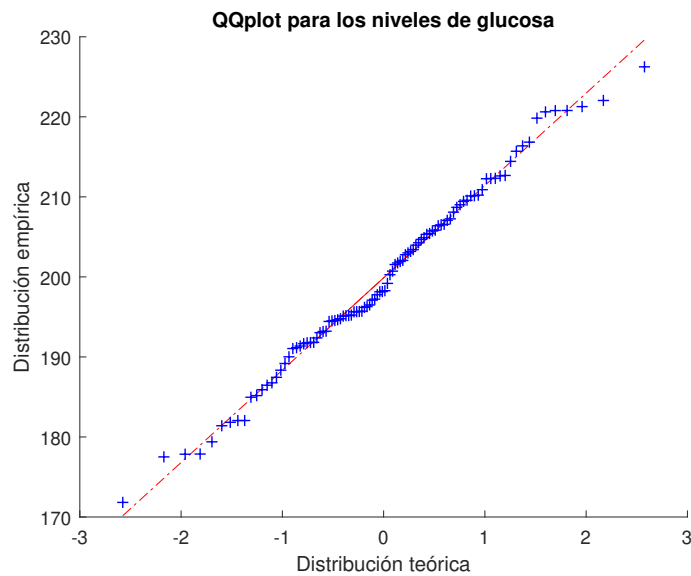


Figura 6-17.: Gráfica cuantil-cuantil para $x(t)$ evaluadas en $t=15$.

Finalmente, se puede apreciar en las figuras **6-16** y **6-17** que la gráfica de la distribución acumulada y de cuantil-cuantil para los datos de la glucosa en $t = 15$ se ajusta a los gráficos

de las distribuciones teóricas. Además, para confirmar que la muestra aleatoria proviene de una población con distribución normal, se realizaron las pruebas de hipótesis de normalidad de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk, con un nivel de significancia del 5%, donde

Hipótesis nula : H_0 = la muestra proviene de una población normal.

Hipótesis alternativa : H_A = la muestra NO proviene de una población normal.

```
glucosa<-c(171.823,177.508,177.845,177.867,179.392,181.401,181.829,182.048,
182.0553,184.964,185.1656,185.9033,186.4637,186.7653,187.452,188.3436,
189.1789,190.0127,191.0461,191.1559,191.3576,191.6518,191.7687,191.79,
191.8272,192.3776,193.0318,193.1729,193.214,194.4331,194.4997,194.547,
194.6439,194.7732,195.1006,195.1555,195.1759,195.228,195.635,195.6542,
195.6727,195.7105,196.1932,196.2828,196.4923,197.0938,197.2202,197.77,
198.1354,198.1656,198.2748,199.188,200.273,200.7176,201.548,201.7402,
201.9282,202.0593,202.7704,202.9965,203.1807,203.408,203.9607,204.2621,
204.6855,204.9009,205.3181,205.4237,205.7369,205.8428,206.3955,206.51,
206.5701,207.0638,207.2526,208.0883,208.687,209.0141,209.4385,209.5766,
210.1111,210.135,210.2144,210.8985,212.264,212.2907,212.3154,212.6149,
212.6741,214.4327,215.6994,216.3676,216.8363,219.832,220.6213,220.7819,
220.7928,221.2774,222.0425,226.2481)
```

```
glucosa.test<-shapiro.test(glucosa)
print(glucosa.test)

##
## Shapiro-Wilk normality test
##
## data: glucosa
## W = 0.99073, p-value = 0.7238
```

obteniendo que el P-valor para la prueba de Kolmogorov-Smirnov fue de 0,4374 y para Shapiro-Wilk fue de 0,7238, en ambos casos el estadístico fue mayor al nivel de significancia 0,05, lo cual indica que no hay evidencias para rechazar la hipótesis nula de normalidad y por lo tanto podemos concluir que la serie de datos en efecto se ajusta a una distribución normal con parámetros $\mu = 199,77$ y $\sigma = 11,47$.

Una vez teniendo la distribución de probabilidad de las variables aleatorias X_t , se considera oportuno analizar los momentos del día en el que ocurren usualmente los picos de glucosa en sangre, se estudiará principalmente el comportamiento de la variable aleatoria para $t = 15$,

ya que la función alimento $Z(t)$ que se propuso en el modelo asume que una persona ingiere alimentos cuando $t = 13$ (1:00 p.m.), por lo tanto, se espera que uno de los mayores niveles de glucosa en sangre estén alrededor de las 3:00 p.m.

A continuación, se calculará el valor esperado de la glucosa $E[x]$ y de la insulina $E[y]$, la desviación estándar de la glucosa $\sigma(x)$ y de la insulina $\sigma(y)$ para las variables X_6 y X_{15} usando 50 trayectorias

Modelo diabétes EDE				
Estimar	Ayunas t=6 (6 a.m.)		después del almuerzo t=15 (3 p.m.)	
$i = 1 : 50$	DC	DNC	DC	DNC
$E(x_t(i))$	99.12	112.91	197.9	253.96
$E(y_t(i))$	12.98	3.35	23.4	13.12
$\sigma(x_t(i))$	0.88	1.98	10.5	11.79
$\sigma(y_t(i))$	2.32	1.92	5.13	3.78

Tabla 6-1.: Valor esperado y desviación estándar para 50 trayectorias con t fijo

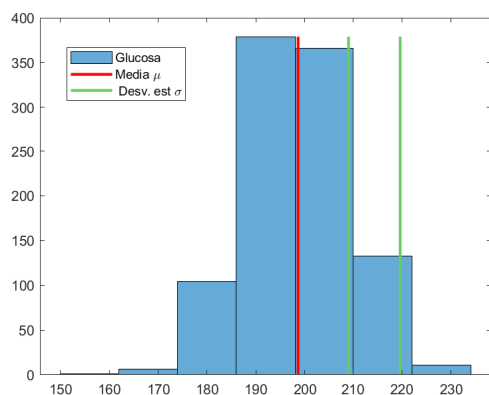
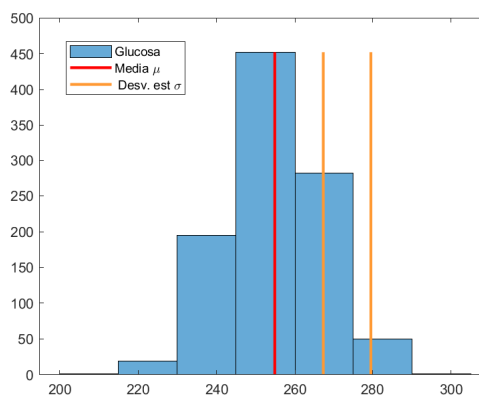
DC: Diabétes controlada, DNC: Diabétes no controlada

En la tabla **6-1** se puede observar que para el caso de la diabetes controlada y no controlada³, los niveles basales (ayunas) de glucosa en sangre medidos a las 6:00 a.m., están alrededor de los 100 mg/dl, mientras que a las 3:00 p.m. dos horas después de haber almorzado la diferencia en los niveles de glucosa entre DC y DNC es mucho más significativa, siendo mayor a 50 mg/dl. Además los niveles de insulina para el caso de la diabetes no controlada tiende a estar 10 unidades por debajo del caso controlado.

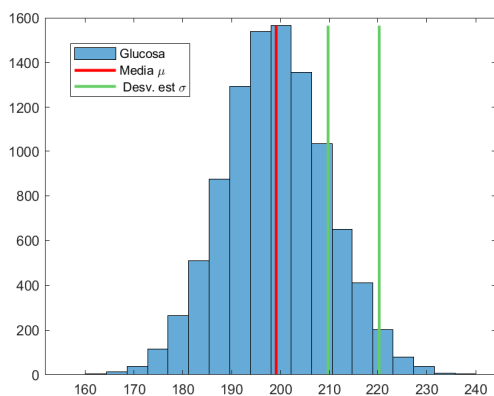
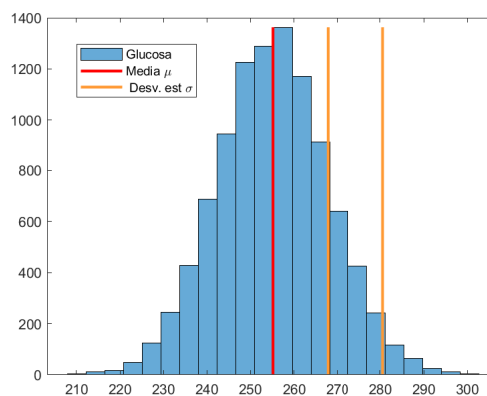
Por otra parte, la desviación estándar para DC con respecto al DNC, es menor en los niveles de glucosa y mayor en los de insulina, esto se debe a que hay más control de la enfermedad y por lo tanto presencia de insulina, lo que permite que los niveles de azúcar no sean tan elevados y variables como el DNC.

Con el fin de conocer que tanto cambian los parámetros μ y σ cuando se aumenta el número de trayectorias evaluadas en $t = 15$, se realizaron los siguientes histogramas para 1.000 y 10.000 trayectorias

³Los parámetros que se usarán cada vez que se mencione el caso diabético controlado (DC) son $a_1 = 0,5$, $a_2 = 3$, $a_3 = 1$, $b_1 = 0,007$, $b_2 = 1$, $b_3 = 0,05$ y $b_4 = 1$ que corresponden a los mismos de la figura **6-3** y para el no controlado (DNC) $a_1 = 0,2$, $a_2 = 3$, $a_3 = 0,5$, $b_1 = 0,002$, $b_2 = 1$, $b_3 = 0,05$ y $b_4 = 1$ como se sugirió en la figura **6-4**. Esto se debe a que en el modelo, dichos parámetros representan mejor el comportamiento de las curvas de glucosa en sangre tanto para el caso DC como para el DNC.

(a) Diabético controlado $\mu = 198,6$, $\sigma = 10,5$ (b) Diabético NO controlado $\mu = 254,8$, $\sigma = 12,3$ **Figura 6-18.:** Glucosa en sangre $x(t)$ para 1.000 trayectorias evaluadas en $t=15$

Como se muestra en las figuras **6-18** y **6-19**, la variación en los niveles de glucosa es mayor para el diabético no controlado. Además, es importante señalar que la diferencia entre el promedio de los niveles de glucosa en sangre para una muestra de 1.000 y 10.000 trayectorias medidas a las 3:00 p.m. es menor a 1 mg/dl, tanto para el DC como para DNC. Por lo tanto, los valores de los parámetros μ y σ tienden a estabilizarse cuando el tamaño de la muestra aumenta. En consecuencia, se calcularán algunas probabilidades usando los valores μ y σ de la figura **6-19**, con lo cual $X_{15} \sim \mathcal{N}(199,1; 10,6)$ para el diabético controlado y $X_{15} \sim \mathcal{N}(255,2; 12,7)$ para el no controlado.

(a) Diabético controlado $\mu = 199,1$, $\sigma = 10,6$ (b) Diabético NO controlado $\mu = 255,2$, $\sigma = 12,7$ **Figura 6-19.:** Glucosa en sangre $x(t)$ para 10.000 trayectorias evaluadas en $t=15$.

Situación de Estudio

Para una persona que intenta regular sus niveles de glucosa en sangre, resulta útil conocer algunas estimaciones probabilísticas como: ¿Cuál es la probabilidad de que los niveles de glucosa estén por fuera de los límites normales después de consumir alimentos?, ¿Cuál es la probabilidad de que después de almorzar los niveles de azúcar estén por encima de 200 mg/dl?, ¿si olvida durante un día la dosis de medicamento (insulina), cuál es el valor más alto de glucosa en sangre que podría alcanzar?, entre otras preguntas que se podrían resolver bajo el supuesto de que el modelo propuesto en este trabajo se ajusta a la situación particular de un individuo. Veamos las siguientes probabilidades que responden a algunas de las preguntas planteadas:

$$\begin{aligned}
 P_{DC}(170 \leq X_{15} \leq 210) &= P(X_{15} \leq 210) - P(X_{15} \leq 170) \\
 &= P(Z \leq 1,03) - P(Z \leq -2,75) \\
 &= P(Z \leq 1,03) - (1 - P(Z \leq 2,75)) \\
 &= 0,8485 - 1 + 0,9970 \\
 &= 0,8455
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 P_{DNC}(170 \leq X_{15} \leq 210) &= P(X_{15} \leq 210) - P(X_{15} \leq 170) \\
 &= P(Z \leq -3,56) - P(Z \leq -6,71) \\
 &= 1 - P(Z \leq 3,56) - (1 - P(Z \leq 6,71)) \\
 &= 1 - 0,9998 \\
 &= 0,0002
 \end{aligned}$$

Recordemos que en una persona sana los picos de glucosa pueden alcanzar hasta 180 mg/dl, pero para una persona diabética se sabe que después de consumir alimentos los niveles de glucosa en sangre generalmente exceden ese valor, sin embargo, lo que se espera con los tratamientos es controlar esos niveles de glucosa procurando estar dentro del rango ideal o ligeramente mayor, por lo tanto, para un individuo controlado con una fuente externa de insulina se estima que la probabilidad de que sus niveles de glucosa en sangre después de almorzar ⁴ estén entre 170 mg/dl y 210 mg/dl es de 84,5% mientras que para un individuo

⁴En el modelo de Ecuaciones Diferenciales Estocásticas (5-21)-(5-22) se asume que la ingesta de alimentos más grande del día ocurre en el almuerzo.

que no controla de manera rigurosa sus niveles de azúcar la probabilidad es de 0,02 %.

$$\begin{aligned} P_{DC}(X_{15} > 180) &= P(Z > -1,80) \\ &= P(Z \leq 1,80) \\ &= 0,964 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} P_{DNC}(X_{15} > 232) &= P(Z > -1,83) \\ &= P(Z \leq 1,83) \\ &= 0,966 \end{aligned}$$

También se calculó que con una probabilidad del 96 % una persona diabética controlada supera los 180 mg/dl, entretanto con la misma probabilidad el no controlado supera los 232 mg/dl.

De manera análoga se pueden deducir otras probabilidades fijando cualquier t , lo cual permite estimar los posibles eventos que se pueden presentar con los valores de glucosa en sangre para un momento del día en particular. Por ejemplo, veamos cuál es la probabilidad de que a las 4 p.m. una persona se encuentre en el estado de normoglicemia, donde, $X_{16} \sim \mathcal{N}(173,8; 9,5)$ para DC y $X_{16} \sim \mathcal{N}(284,8; 12)$ para DNC.

$$\begin{aligned} P_{DC}(80 \leq X_{16} \leq 180) &= 0,743 = 74,3 \% \\ P_{DNC}(80 \leq X_{16} \leq 180) &= 0 \end{aligned}$$

Teniendo en cuenta que los niveles de glucosa para el DNC descienden con una velocidad mucho más lenta que DC, los picos se encuentran alrededor de $t = 16$, como sugiere la figura **6-4**. Además, dada la falta de control en la regulación del azúcar por su grave deficiencia de insulina natural, bajo los supuestos del modelo, se calcula que es improbable que después del almuerzo donde se incluyen considerables cantidades de carbohidratos un DNC esté en el estado de normoglicemia, mientras que el DC tiene un 74,3 % de probabilidades de encontrarse en ese estado. Por lo tanto, se estima que la diabetes no controlada tiene un 99 % de probabilidades de superar los 250 mg/dL después del almuerzo.

$$\begin{aligned} P_{DNC}(X_{16} > 250) &= 0,9981 = 99,8 \% \\ P_{DNC}(X_{16} > 300) &= 0,1026 = 10,2 \% \end{aligned}$$

Por último, se analizan las probabilidades cuando $t = 6$ y $t = 22$, esto es, antes y después de que una persona vaya a dormir, donde $X_6 \sim \mathcal{N}(86; 2,2)$, $X_{22} \sim \mathcal{N}(169,9; 9,5)$ para DC y $X_6 \sim \mathcal{N}(129; 1,1)$, $X_{22} \sim \mathcal{N}(310,2; 12,7)$ para DNC

$$\begin{aligned} P_{DC}(85 < X_6 < 100) &= 0,6915 = 69,1 \% \\ P_{DNC}(120 < X_6 < 130) &= 0,8183 = 81,8 \% \end{aligned}$$

Los niveles basales para DC tienen una probabilidad aproximadamente del 70% de estar dentro del rango ideal de glicemia, mientras que el DNC tiene una alta probabilidad de que sus valores en ayunas estén por encima de lo normal, estando entre 120 y 130 mg/dL.

$$P_{DC}(110 < X_{22} < 180) = 0,8561 = 85,6\%$$

$$P_{DNC}(X_{22} < 300) = 0,210 = 21\%$$

En una persona sana el rango normal de glicemia antes de dormir debe estar entre 110 y 150 mg/dL, sin embargo, para DC hay una probabilidad del 86% de estar moderadamente por encima de este intervalo. Por otro lado, el DNC presenta un ascenso demasiado alto a las 10:00 p.m. ya que al estar tan reducida la producción y eficiencia de la insulina, no logra bajar a niveles normales durante el día y por lo tanto hay acumulación en los niveles de glucosa para ese momento, con lo cual se calcula que hay apenas un 21% de probabilidad de que sus niveles estén por debajo de 300 mg/dL.

Se debe tener en cuenta que los resultados obtenidos en este trabajo no son una generalización de la enfermedad dado que están sujetos a los parámetros y funciones propuestas en el modelo.

7. Conclusiones y recomendaciones

Un modelo matemático que sea capaz de describir la evolución de una enfermedad puede ayudar a disminuir los riesgos de complicaciones en la salud de las personas y optimizar los recursos en el sistema de salud. Sin embargo, no es sencillo construir ecuaciones que se ajusten completamente a la realidad, teniendo en cuenta que hay muchos factores ambientales que intervienen en ellos. En esta tesis se propuso un modelo de Ecuaciones Diferenciales Estocásticas para modelar el problema de la diabetes a partir del método de compartimentos, usualmente utilizado para el estudio de problemas biológicos, ya que constituye una técnica para simplificar la modelización de las enfermedades y hacer una representación del cuerpo humano, que en este caso corresponde a los niveles de insulina y glucosa en sangre, cuya interpretación se asoció con un modelo presa-depredador, puesto que los niveles de glucosa en sangre disminuyen cuando hay presencia y funcionamiento correcto de la insulina.

Para la dinámica del sistema se plantearon una serie de tasas de transferencia entre los compartimentos, definidas de acuerdo con las características conocidas de la Diabetes Mellitus, sin embargo, se sabe que la diabetes es una enfermedad crónica que depende directamente de los cuidados del paciente, lo que implica que si una persona cambia su rutina de actividad física, su dieta alimenticia (factor más común de no obedecer), olvida sus medicamentos, entre otros, las probabilidades de transición pueden variar significativamente en un periodo de tiempo corto. Por consiguiente, para comprender el contexto general de esta patología fue necesario consultar con algunos pacientes su experiencia y manejo de la enfermedad, además de la teoría clínica, ya que se identificó que hay otras variables que se podrían considerar para estudiar con mayor precisión los casos que pueden ocurrir en el tratamiento de la diabetes, por ejemplo, conocer la diversidad de medicamentos que existen para el control de los niveles de glucosa es fundamental ya que su efectividad es diferente, teniendo en cuenta que un paciente diabético tipo II no necesariamente requiere inyecciones de insulina, lo que sugiere proponer otras funciones que modelen una fuente externa ajustada al tratamiento, en particular para este modelo se consideró insulina de acción rápida cuya velocidad de infusión de glucosa máxima se presenta después de 2 horas y su duración total es de aproximadamente 4, pero entre la variedad de insulinas hay otras con duración de 24 horas y velocidad casi constante. No obstante, para el propósito del presente trabajo los supuestos del modelo mostraron una representación coherente con el comportamiento esperado de la insulina y glucosa, bajo las funciones utilizadas como la Heaviside, función exponencial (alimento) y función lineal (fuente externa de insulina), lo cual se evidenció en las trayectorias estocásti-

cas que mostraron la evolución temporal de los niveles de glucosa en sangre. Por lo tanto, el modelo estudiado sirve de base para proponer modelos más complejos que involucren otras hormonas que aparecen en la metabolización del azúcar.

Dentro de los resultados más importantes se destaca la aproximación entre el promedio de las trayectorias y la solución determinística, adicionalmente el análisis de las variables aleatorias permitió calcular probabilidades interesantes, como la probabilidad de que una persona esté por fuera del estado de normoglicemia, o que después del almuerzo sus niveles de glucosa estén por encima de 250 mg/dL siendo un diabético controlado, entre otras situaciones que fueron planteadas en la sección 6.3. Aunque se podría profundizar en otros resultados que no se consideraron en esta tesis, como aplicar el teorema de tiempo de parada para estimar el momento en el que un individuo supera el umbral de glicemia, con el cual se podría prevenir o alertar a la persona antes de entrar a un estado crítico de hiperglicemia.

Actualmente, la regulación de los niveles de azúcar requiere que el paciente lleve un registro en un tiempo determinado del día, generalmente antes y después de las comidas, incluyendo los niveles basales. En consecuencia, disponer de esta información podría posibilitar trabajos futuros con escenarios más realistas que involucren la estimación de parámetros usando técnicas de máxima verosimilitud, con datos de personas a las cuales se les pueda hacer seguimiento durante un largo periodo de tiempo, validando que el modelo en efecto se ajusta a cada caso en particular; por supuesto esto representa un trabajo ambicioso ya que se debe construir una herramienta de programación que realice el ajuste de los parámetros con los datos diarios de cada persona, de tal manera que el modelo matemático permita visualizar trayectorias continuas del comportamiento de los niveles de glucosa en sangre, que bajo el enfoque estocástico asigne a los tiempos que un individuo pasa en cada estado una distribución de probabilidad, lo cual es reflejada en la aleatoriedad de la solución del sistema en un tiempo fijo.

Por otra parte, cuando se indagó sobre el instrumento utilizado para la medición de la glucosa, se encontró que, aunque los glucómetros convencionales permiten conocer con exactitud los niveles de azúcar y actuar ante una emergencia, estos dispositivos presentan una deficiencia cuando los valores son demasiado altos, ya que no muestran una lectura, al parecer esto se debe porque los sensores tienen unos límites y no captan niveles superiores de concentración. En este sentido, un modelo eficiente para la diabetes podría mejorar o servir de apoyo para diagnósticos individuales y contribuir a la calidad de vida de quienes padecen las consecuencias de esta enfermedad, que de acuerdo con las cifras reportadas por la OMS va en aumento, ubicándose entre las principales causas de morbilidad a nivel mundial.

A. Anexo: Código MATLAB del Método numérico Euler-Maruyama

```
1  % Modelo estocastico persona diabetica con dosis de insulina
2
3  clear
4  clf
5
6  xx=98945;    % xx comienza la secuencia de numeros aleatorios
7  nt=4000;    % nt es el numero de intervalos de tiempo
8  nrun=10;    % nrun es la cantidad de trayectorias (paths) diferentes
9  time=24;    % tiempo (24 horas)
10 h=time/nt;  % tamaño de los intervalos
11 hs=sqrt(h);
12 x0=90;      % nivel basal (ayunas)
13 tt=linspace(0,time,nt+1); % genera nt+1 puntos linealmente espaciados
14
15 for i=1:nt+1
16     smg(i)=0;
17     smi(i)=0;
18     pathg(i)=0;
19     pathi(i)=0;
20 end
21
22 for jj=1:nrun %A:100
23     x=100;    % Condicion inicial de la glucosa
24     y=15;    % Condicion inicial de la Insulina
25     smg(1)=x;
26     smi(1)=y;
27     pathg(1)=x;
28     pathi(1)=y;
29
30     t=-h;
31     axis([0,25,0,250]);
32     xlabel('Tiempo_(horas)');
33     ylabel('Nivel_de_Insulina_U/mL___Nivel_de_Glucosa_mg/dL');
34     set(gca,'linewidth',1.5)
35     hold on
36         for i=1:nt
37             t=t+h;
```

```

38     rand=random(xx); % retorna con tres numeros, rand(1), rand(2)
        son distribuciones normales
39     xx=rand(3); % xx se establece igual a rand(3) para el
        siguiente llamado a random.m
40
41     b1=0.007; % parametro de interaccion glucosa-
        insulina
42     b2=1*Heaviside(x0-x); % parametro produccion de glucagon
        desde el higado
43     b3=0.05*Heaviside(x-x0); % parametro descomposicion natural
        de la glucosa
44     b4=1; % parametro del alimento
45     a1=0.5*Heaviside(x-x0); % parametro produccion de insulina
        desde el pancreas
46     a2=3; % parametro descomposicion natural
        de la insulina
47     a3=1; % parametro dosis inyectada de
        insulina
48
49     ug=b2*(x0-x)+b4*alimento2(t)-b3*(x-x0)-b1*x*y; % ecuacion
        deterministica de la glucosa
50     ui=a1*(x-x0)+a3*insulina(t)-a2*y; % ecuacion
        deterministica de la insulina
51
52     a=b2*(x0-x)+b4*alimento2(t)+b3*(x-x0)+b1*x*y; % elemento de
        la matriz de covarianza V11
53     b=0; % elemento de
        la matriz de covarianza V12 y V21
54     c=a1*(x-x0)+a3*insulina(t)+a2*y; % elemento de
        la matriz de covarianza V22
55     p=sqrt(a*c);
56     d=sqrt(a+c+2*p);
57     B=1/d;
58
59     x=x+h*ug+B*hs*((a+p)*rand(1)+b*rand(2)); % Euler-
        Maruyama ecuacion estocastica de la glucosa
60     y=y+h*ui+B*hs*(b*rand(1)+(c+p)*rand(2)); % Euler-
        Maruyama ecuacion estocastica de la insulina
61     x=x+h*ug; % Euler
        deterministico glucosa
62     y=y+h*ui; % Euler
        deterministico insulina
63
64     smg(i+1)=smg(i+1)+x/nrun; % promedio de las trayectorias
        de glucosa
65     smi(i+1)=smi(i+1)+y/nrun; % promedio de las trayectorias
        de insulina
66     pathg(i+1)=x; % trayectorias de la glucosa

```



```

67         pathi(i+1)=y;                               % trayectorias de la insulina
68
69         end
70
71     plot(tt,pathg,'b','linewidth',1); % graficas de las trayectorias de la
        glucosa
72     plot(tt,pathi,'b','linewidth',1); % graficas de las trayectorias de la
        insulina
73     pause
74     hold off
75     end
76
77     % graficas de las trayectorias y promedios de la glucosa e insulina
78     set(gca,'fontsize',18,'linewidth',1.5);
79     plot(tt,pathg,'y','linewidth',0.3)
80     axis([0,25,0,250]);
81     hold on
82     plot(tt,pathg,'b-','linewidth',0.8)
83     plot(tt,pathi,'b-','linewidth',0.8)
84     plot(tt,smg,'y-','linewidth',1)
85     plot(tt,smi,'y-','linewidth',1)
86
87     % grafica de los niveles limites para la glucosa e insulina
88     plot([0, 25], [170, 170],'r:','linewidth',1)
89     plot([0, 25], [90, 90],'r:','linewidth',1)
90     plot([0, 25], [32, 32],'r:','linewidth',1)
91     plot([0, 25], [6, 6],'r:','linewidth',1)
92     xlabel('Tiempo_(horas)')
93     ylabel('Nivel_de_Insulina_U/mL-----Nivel_de_Glucosa_mg/dL')
94     set(gca,'linewidth',1.5)
95     hold off

```

```

1     % Funciones anidadas del codigo principal
2
3     % funcion random.m
4     % Utiliza generador congruencial  $xx=16807*xx \bmod(2^{31}-1)$ 
5     % metodo Box-Muller convierte numeros aleatorios normales
6     %  $xx=rand(3)$  es la entrada al generador
7
8     function rand = random(xx)
9     a=16807;
10    b=2147483647;
11    for i=1:2
12        d=fix(a*xx/b); % redondea cada elemento de  $a*xx/b$  al entero mas
            cercano a cero
13        xx=a*xx-d*b;
14        rng(i)=xx/b;
15    end

```

```

16 p=3.141592654;
17 u1=rng(1);
18 u2=rng(2);
19 hlp=sqrt(-2.0*log(u1));
20 rand(1)=hlp*cos(p*2.0*u2);
21 rand(2)=hlp*sin(p*2.0*u2);
22 rand(3)=xx;
23
24 %-----
25 function H=Heaviside(x)      % Funcion Heaviside
26 if x>=0
27     H=1;
28 else
29     H=0;
30 end
31
32 %-----
33 function z=alimento2(t)      % Funcion del alimento
34
35 Qd=100;                      % niveles de glucosa despues del desayuno
36 Kd=-0.3*log(1/150);
37 td=7;
38
39 Qa=170;                      % niveles de glucosa despues del almuerzo
40 Ka=-(1/3)*log(1/370);
41 ta=13;
42
43 Qc=110;                      % niveles de glucosa despues de la cena
44 Kc=-0.3*log(1/220);
45 tc=19;
46
47 if t<6
48     z=0;
49 end
50 if 6<=t & t<7.5
51     z=(Qd/20)*exp(Kd*(t-6));
52 end
53 if 7.5<=t & t<11
54     z=(Qd)*exp(-Kd*(t-7.5));
55 end
56 if 11<= t & t<12
57     z=0;
58 end
59 if 12<=t & t<14
60     z=(Qa/100)*exp(Ka*(t-12));
61 end
62 if 14<=t & t<16
63     z=(Qa)*exp(-Ka*(t-14));

```

```

64  end
65  if 16<= t & t<18
66      z=0;
67  end
68  if 18<= t & t<20
69      z=(Qc/40)*exp(Kc*(t-18));
70  end
71  if 20<= t & t<22
72      z=(Qc)*exp(-Kc*(t-20));
73  end
74  if 22<= t & t<25
75      z=0;
76  end
77
78  %-----
79  function w=insulina(t)          % Funcion de la insulina
80
81  w1=[20, 30, 25]; % picos de insulina despues de cada comida
82  w0=0;
83  wf=0;
84  t0=[8,14,20];    % hora del dia en que los niveles de insulina ascienden
85  lag1=1;
86  lag2=2-lag1;
87  t1=t0+lag1;
88  tf=t1+lag2;
89
90  if t<=t0(1)
91      w=0;
92  end
93  if t0(1)<t & t<t1(1)
94      w= w0 + (w1(1)-w0)/lag1 * (t - t0(1));
95  end
96  if t1(1)<= t & t<tf(1)
97      w= w1(1) + (wf-w1(1))/lag2 * (t - t1(1));
98  end
99  if tf(1)<=t & t< t0(2)
100      w=0;
101  end
102  if t0(2)<= t & t < t1(2)
103      w= w0 + (w1(2)-w0)/lag1 * (t - t0(2));
104  end
105  if t1(2)<= t & t<tf(2)
106      w= w1(2) + (wf-w1(2))/lag2 * (t - t1(2));
107  end
108  if tf(2)<= t
109      w=0;
110  end
111  if t0(3)<= t & t < t1(3)

```

```
112     w= w0 + (w1(3)-w0)/lag1 * (t - t0(3));
113 end
114 if t1(3)<= t & t<tf(3)
115     w= w1(3) + (wf-w1(3))/lag2 * (t - t1(3));
116 end
117 if tf(3)<= t
118     w=0;
119 end
```

Bibliografía

- [1] Barceló A. «Diabetes in the Americas». En: *Pan American Journal of Public Health* 22 (2001).
- [2] Cobelli C. Bettini F. & Caumo A. «Overestimation of Minimal Model Glucose Effectiveness in Presence of Insulin Response is Due to Undermodeling». En: *American of Physiology-Endocrinology and Metabolism* (1998), E1031-E1036.
- [3] Oksendal B. *Stochastic Differential Equations, An Introduction with Applications*. New York: Springer-Verlag Heidelberg, Fifth Edition, 2000.
- [4] Hipszer B.R. *A Mathematical Model of Glucose Metabolism in Hospitalized Patients with Diabetes and Stress Hyperglycemia*. Pensilvania, Estados Unidos: Drexel University, 2008.
- [5] Zamarron C. «Modelos matemáticos del sistema regulador glucosa-insulina en pacientes diabéticos con retraso de tiempo». Tesis de mtría. Madrid: Universidad Pontificia Comillas, 2021.
- [6] Bergman R.N. Ider Y.Z. & Bowden C.R. «Quantitative estimation of insulin sensitivity». En: *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 236 (1979), págs. 667-677.
- [7] *Diabetes Education*. <https://dte.ucsf.edu/>. 2020.
- [8] Salud DKV. *Glucosa*. <https://quierocuidarme.dkv.es/salud-para-todos/glucosa-que-es>. 2017.
- [9] Allen E. *Modeling with Itô Stochastic Differential Equations*. Texas Tech University, USA: Springer, Volume 22, 2007.
- [10] Platen E. *Numerical solution of stochastic differential equations*. New York: Springer, 1992.
- [11] Vilhjálmssdóttir E. «Deterministic and Stochastic Modeling of Insulin Sensitivity». Tesis de mtría. Chalmers University of Technology, 2013.
- [12] Cuatrecasas G. *Complicaciones crónicas de la diabetes*. Barcelona, España, 2018.
- [13] Dávila C.A. Agudelo M. & Hernández G. «Diabetes en México y Colombia: Análisis de la tendencia de años de vida perdidos, 1998-2007». En: *Revista de salud pública* 13 (2011), págs. 560-571.

- [14] Glicksman H. «When blood glucose control fails». En: *Evolution news and science* (2018).
- [15] Cisneros I. «Modelos matemáticos para la diabetes». Tesis de maestría. España: Universidad de Cantabria, 2014.
- [16] Kapur J.N. *Mathematical Modelling*. New Delhi: New age international publishers, 1998.
- [17] Ackerman E. Gatewood L.C. & Rosevear J.W. «Model studies of blood-glucose regulation». En: *Boletín of mathematical biophysics* 27 (1965), págs. 21-37.
- [18] Morton K.W. *Numerical Solution of Partial Differential Equations*. New York: Cambridge University Press, 1994.
- [19] Blanco L. *Probabilidad*. Bogotá D.C.: Universidad Nacional de Colombia, 2004.
- [20] Braun M. *Ecuaciones diferenciales y sus aplicaciones*. México D.F.: Grupo Editorial Iberoamérica, 1990.
- [21] Elaine M. *Anatomía y fisiología humana*. Madrid, España: Pearson, 2008.
- [22] Drucker D. & Nauck M.A. «The incretin system in type 2 diabetes». En: *Lancet* 368 (2006), págs. 1696-1705.
- [23] Sarwar N. «Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease». En: *Lancet* 375 (2010), págs. 215-222.
- [24] Organización Mundial de la Salud OMS. *Informe mundial sobre la diabetes*. www.who.int/diabetes. 2016.
- [25] *Producción de insulina*. https://www2.uned.es/pea-nutricion-y-dietetica-I/guia/enfermedades/diabetes/manual_produccion_de_ins.htm. 2021.
- [26] López R. «Métodos numéricos para la solución de ecuaciones diferenciales estocásticas». Tesis de maestría. Universidad Autónoma de Puebla, 2014.
- [27] Rupert R. «Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis». En: *Lancet Glob Health* 339 (2013), pág. 49.
- [28] Saran R. «US Renal Data System 2014 Annual Data Report». En: *Am J Kidney Dis* 66 (2015), pág. 545.
- [29] Duun A.K. Schmidt S. & Roge R.M. «Model identification using stochastic differential equation Grey-Box models in diabetes». En: *Journal of Diabetes Science and Technology* 7 (2013), págs. 431-440.
- [30] Morales V. «Ampliación de un modelo matemático incluyendo la actividad física para la predicción de los niveles de glucosa en sangre de forma continua en pacientes diabéticos». Tesis de maestría. Universidad Politécnica de Cartagena, 2017.

-
- [31] VectorStock. *Human glucose levels hyperglycemia normal vector*. <https://www.vectorstock.com/royalty-free-vector/human-glucose-levels-hyperglycemia-normal-vector-21042423>. 2021.
- [32] Zhifang Z. Zhan Q. & Xie X. «Numerical Study on Stochastic Diabetes Mellitus Model with Additive Noise». En: *Hindawi* (2019), pág. 8.