

Análisis teórico y numérico de un modelo matemático con quimioatracción que describe el  
crecimiento de los glioblastomas cerebrales

Jorge Leonardo López Agredo

Trabajo de Grado para optar al título de Magíster en Matemática Aplicada

Director

Élder Jesús Villamizar Roa

Doctor en Matemáticas

Codirector

Diego Armando Rueda Gómez

Doctor en Matemáticas

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Física

Bucaramanga

2023

### **Dedicatoria**

Este trabajo viene dedicado para todas aquellas personas que apoyaron el desarrollo y ejecución de este trabajo de grado, aportando en el proceso y siendo un apoyo en los momentos más complicados.

En especial reconozco la permanente presencia de Dios en mi camino de vida.

### **Agradecimientos**

Agradezco a cada persona que considero mi familia por el apoyo económico y moral que tuvieron para conmigo durante el desarrollo de mi carrera. También agradezco a mis amigos y compañeros por las vivencias de estos inolvidables años de universidad.

Un reconocimiento y agradecimiento importante lo realizo a mi director y codirector de trabajo de grado, por dedicar su tiempo, experiencia y conocimiento en la guía de mi proyecto.

**Tabla de Contenido**

<b>Introducción</b>	<b>14</b>
<b>1. Objetivos</b>	<b>21</b>
<b>2. Sobre el modelamiento del Glioblastoma Multiforme</b>	<b>22</b>
2.1. Modelo base de estudio	27
2.2. Modelo propuesto de estudio	32
<b>3. Análisis numérico de un modelo matemático describiendo la evolución de células gliales hipóxicas</b>	<b>36</b>
3.1. Análisis continuo del modelo	37
3.2. Análisis numérico del modelo	39
3.2.1. Esquema numérico $U\sigma$	39
3.2.1.1. Operadores de interpolación	41
3.2.1.2. Definición del esquema $U\sigma$	43
3.2.1.3. Positividad, principio del máximo y buena postura	44
3.2.2. Estimaciones uniformes	49
3.2.3. Convergencia hacia soluciones débiles.	56
3.2.4. Estimaciones de error	63

3.2.5. Comportamiento asintótico de las soluciones discretas.	73
3.3. Simulaciones numéricas para el esquema $U\sigma$	77
3.3.1. Experimento 1: Dinámica de la invasión tumoral y comportamiento asintótico	78
3.3.2. Experimento 2: Tasas de convergencia	86
3.4. Comentarios sobre el caso del coeficiente de difusión variable para las células tumorales	88
<b>4. Análisis teórico y numérico de un modelo con quimioatracción, para describir el crecimiento de células gliales</b>	<b>94</b>
4.1. Análisis teórico del problema continuo	94
4.1.1. Existencia y unicidad de solución fuerte del sistema (90)	97
4.1.1.1. Existencia de soluciones fuertes de (5)	97
4.1.1.2. Unicidad de solución de (5)	108
4.2. Análisis numérico del modelo (5)	111
4.2.1. Problema regularizado de (5)	113
4.2.2. Esquema numérico $UW\sigma$	115
4.2.2.1. Positividad y estimaciones uniformes	118
4.2.2.2. Buena postura del esquema numérico	125
4.3. Simulaciones numéricas para el esquema $UW\sigma$	131
4.3.1. Método de Picard para encontrar una solución $[u^n, w^n]$ de (131)	132
4.3.2. Experimento 1: Dinámica de la invasión tumoral	132
4.3.2.1. Comparación de la densidad tumoral y no extinción del tumor	136

4.3.3. Experimento 2: Sobre la positividad de $u_\varepsilon^n$	140
4.3.4. Experimento 3: Comparación con otros enfoques	142
<b>5. Trabajos futuros</b>	<b>145</b>
<b>6. Conclusiones</b>	<b>146</b>
<b>Referencias Bibliográficas</b>	<b>148</b>

### Lista de Figuras

Figura 1.	Invasión tumoral de Glioblastomas y clasificación según tipo de infiltración.	14
Figura 2.	Capturas de pantalla de ejemplo de simulaciones de glioma en diferentes puntos de origen.	23
Figura 3.	Comparaciones entre controles virtuales no tratados (UVC) y resonancias magnéticas posteriores al tratamiento.	24
Figura 4.	Cinética de Michaelis-Menten.	27
Figura 5.	Concentraciones de células tumorales que contribuyen a un gradiente de células de glioma invasoras difusas que se extienden mucho más allá del umbral de detección y simulación del modelo matemático de reacción-difusión en un fantoma cerebral anatómicamente preciso con motilidad diferencial en materia gris y blanca.	28
Figura 6.	Triangulación cuasiuniforme.	40
Figura 7.	Funciones definidas para la convergencia hacia soluciones débiles en el esquema $U\sigma$ .	57
Figura 8.	Dominio $\Omega$ y condición inicial $u_h^0$ en el Experimento 1.	78
Figura 9.	Comportamiento de $u_h^n$ en el Experimento 1.	80
Figura 10.	Comportamiento de $\sigma_h^n$ en el Experimento 1.	81
Figura 11.	Comportamiento asintótico de $u_h^n$ y $\sigma_h^n$ en el Experimento 1.	83

Figura 12.	Datos iniciales para la segunda parte del experimento 1.	83
Figura 13.	Diferencia de crecimiento de GBM ubicado en la sustancia blanca vs la sustancia gris.	84
Figura 14.	Comparación de la densidad tumoral y la no extinción del tumor para los esquemas $\mathbf{U}\sigma$ y (86).	92
Figura 15.	Funciones $\lambda_\varepsilon$ y $\tilde{\lambda}_\varepsilon$ .	112
Figura 16.	Función $F_\varepsilon$ y sus derivadas.	113
Figura 17.	Dominio $\Omega$ y $u_h^0$ para el esquema $\mathbf{UW}\sigma$ .	133
Figura 18.	Proceso de difusión-ploriferación provisto por el esquema $\mathbf{UW}\sigma$ .	134
Figura 19.	Proceso de infiltración de la ECM provisto por el esquema $\mathbf{UW}\sigma$ , usando una escala logarítmica.	135
Figura 20.	Dinámica de la concentración de oxígeno provisto por el esquema $\mathbf{UW}\sigma$ .	136
Figura 21.	Comparación entre el esquema (86) con el esquema $\mathbf{UW}\sigma$ para diferentes valores de $\chi$ .	137
Figura 22.	Comparación de la densidad tumoral y la no extinción del tumor para los esquemas $\mathbf{U}\sigma$ , (86) y $\mathbf{UW}\sigma$ .	139
Figura 23.	Comportamiento del mínimo de $u_\varepsilon^n$ , con $\chi = 10^{14}$ en el esquema $\mathbf{UW}\sigma$ .	140
Figura 24.	Mínimo de $u_h^n$ en (157) para $\chi = 10^6 \text{ mm}^5 \text{ mol}^{-1} \text{ año}^{-1}$ .	142
Figura 25.	Máximo y mínimo de $u_h^n$ en (158) para diferentes valores de $\chi$ .	143

**Lista de Tablas**

Tabla 1.	Parámetros del modelo (4).	79
Tabla 2.	Tasas de convergencia en espacio para $u$ .	86
Tabla 3.	Tasas de convergencia en espacio para $\sigma$ .	87
Tabla 4.	Tasas de convergencia en tiempo para $u$ .	87
Tabla 5.	Tasas de convergencia en tiempo para $\sigma$ .	88

## Resumen

**Título:** Análisis teórico y numérico de un modelo matemático con quimioatracción que describe el crecimiento de los glioblastomas cerebrales \*

**Autor:** Jorge Leonardo López Agredo \*\*

**Palabras Clave:** Glioblastoma, quimioatracción, soluciones fuertes, positividad, aproximación numérica.

**Descripción:** En esta tesis de maestría se desarrollan, en primer lugar, el análisis numérico de un sistema parabólico de PDE que describe la estructura de proliferación-invasión de células gliales hipóxicas en el cerebro. Explícitamente, se propone un esquema numérico completamente discreto, basado en una discretización de Euler semi-implícita en el tiempo y una discretización de Elementos Finitos (FE) en el espacio, para aproximar las soluciones del modelo continuo. Para este esquema numérico se demuestran algunas propiedades, incluida la buena posición, positividad, principio máximo, estimaciones uniformes, convergencia hacia soluciones débiles, estimaciones óptimas del error y comportamiento asintótico de las soluciones discretas. Finalmente, se presentan algunas simulaciones numéricas.

En segundo lugar, se considera un modelo PDE bidimensional que describe la estructura de proliferación-invasión de células gliales hipóxicas en el cerebro en el que el movimiento celular está determinado no solo por la difusión natural sino también por el gradiente de concentración de oxígeno. Este modelo está dado por un sistema no lineal de segundo orden que involucra la densidad de células cancerosas y la concentración de oxígeno, los cuales están acoplados por un término de quimioatracción, una fuente de crecimiento logístico y un término de reacción de tipo Michaelis-Menten. La contribución de esta segunda parte al estado del arte se resume en los siguientes dos aspectos principales: primero,

---

\* Trabajo de grado

\*\* Facultad de Ciencias. Escuela de Física. Director: Élder Jesús Villamizar Roa, Doctorado en Matemáticas. Codi-rector: Diego Armando Rueda Gómez, Doctorado en Matemáticas.

se demuestran la existencia y unicidad de las soluciones fuertes; y segundo, se propone una aproximación de elementos finitos (FE) completamente discreta no lineal para el modelo. Se prueba su buena postura, estimaciones uniformes, la positividad para la concentración discreta de oxígeno y la positividad aproximada para las células tumorales discretas, que se requieren en este modelo biológico. El punto clave para desarrollar el análisis numérico es controlar adecuadamente el término de quimiotaxis no lineal de segundo orden y obtener una estimación de energía discreta que, en particular, dé una energía acotada; que se hace mediante el uso de una técnica de regularización. Finalmente, se presentan algunas simulaciones numéricas que permiten validar los resultados teóricos obtenidos.

### Abstract

**Title:** Theoretical and numerical analysis of a mathematical model with chemoattraction that describes the growth of brain glioblastomas \*

**Author:** Jorge Leonardo López Agredo \*\*

**Keywords:** Glioblastoma, chemoattraction, strong solutions, positivity, numerical approximation.

**Description:** In this master's thesis, first, the numerical analysis of a parabolic PDE system that describes the structure of proliferation-invasion of hypoxic glial cells in the brain is developed. Explicitly, a completely discrete numerical scheme is proposed, based on a semi-implicit Euler discretization in time and a Finite Element (FE) discretization in space, for approximating the solutions of the continuous model. Some properties are proved for this numerical scheme, including well-posedness, positivity, maximum principle, uniform estimates, convergence to weak solutions, optimal error estimates and asymptotic behavior of the discrete solutions. Finally, some numerical simulations are presented.

Second, a two-dimensional PDE model is considered that describes the proliferation-invasion structure of hypoxic glial cells in the brain in which cell movement is determined not only by natural diffusion but also by the oxygen concentration gradient. This model is given by a second-order nonlinear system involving the density of cancer cells and the oxygen concentration, which are coupled by a chemoattraction term, a source logistic growth, and a reaction term of Michaelis-Menten type. The contribution of this second part to the state of the art is summarized in the following two main aspects: first, the existence and uniqueness of strong solutions is proved; and second, a completely discrete non-linear finite element (FE) approximation is proposed for the model. Their well-posedness, some uniform

---

\* Bachelor Thesis

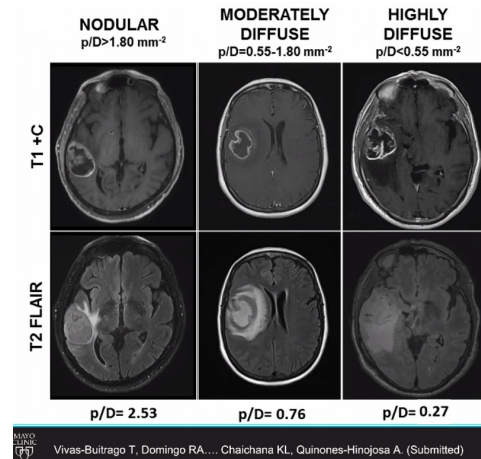
\*\* Facultad de Ciencias. Escuela de Física. Director: Élder Jesús Villamizar Roa, Doctorado en Matemáticas. Codirector: Diego Armando Rueda Gómez, Doctorado en Matemáticas.

estimates, positivity for discrete oxygen concentration and approximate positivity for discrete tumor cells, which are required in this biological model, are proved. The key point in developing the numerical analysis is to control properly the second-order nonlinear chemotaxis term as well as to obtain a discrete energy estimate that, in particular, gives a bounded energy; which is done by using a regularization technique. Finally, some numerical simulations are presented to validate the theoretical results obtained.

## Introducción

El Glioblastoma corresponde a una amplia clase de tumores cerebrales y de la médula espinal que surgen de las células gliales, que son las principales células cerebrales que pueden convertirse en neoplasias, siendo éstos, los tipos más frecuentes de tumores cerebrales primarios y que se originan a partir de mutaciones de las células gliales del sistema nervioso central. Este tipo de tumores son muy invasivos y dan lugar a márgenes tumorales irregulares que no se pueden identificar con suficiente precisión mediante imágenes médicas, lo que dificulta una resección suficien-

temente precisa. Pueden clasificarse de acuerdo a su composición celular y rara vez son curables; en particular el Glioblastoma Multiforme (GBM), el subtipo más agresivo, el cual es caracterizado por un mal pronóstico y con una tasa de supervivencia de 9 a 12 meses, como se evidencia en (Lopez-Gonzalez and Sotelo, 2000; Maher et al., 2001), media que puede llegar hasta los 15-16 meses con un protocolo de tratamiento estándar (ver, por ejemplo, (Conte et al., 2020; Lopez-Gonzalez and Sotelo, 2000)). Los pacientes con GBM tienen consistentemente la supervivencia más pobre en todos los grupos de edad, y dentro de cualquier tipo histológico, los pacientes mayores tienen una supervivencia más pobre que los pacientes más jóvenes (Wrensch et al., 2002). Un tratamiento común para el glioma incluye la resección quirúrgica de la masa tumoral seguida de



*Figura 1.* Invasión tumoral de Glioblastomas y clasificación según tipo de infiltración (Tomada de (Vivas-Buitrago et al., 2022)).

una combinación de quimioterapia y radioterapia. Desafortunadamente, a menudo, una resección completa es imposible, debido a la naturaleza altamente infiltrativa de las células tumorales en la matriz extracelular (tejido sano); de la misma forma, la identificación del borde externo del tumor ‘invisible’ es indetectable con técnicas de imagen médica actuales, como se puede visualizar en la Figura 1 proporcionada por Vivas *et al.* en (Vivas-Buitrago et al., 2022). En la Figura 1, parte superior y parte inferior se muestran las diferencias de diagnóstico de un mismo Glioblastoma con diferentes técnicas de imagen. En la misma figura se observa la relación proliferación/difusión [ $\rho/D$ ] para clasificar el tipo de infiltración del tumor (nodular, moderadamente difusivo y altamente difusivo). En consecuencia, es de suma importancia una comprensión más profunda de los fenómenos de invasión y migración tumoral de este tipo de tumor, así como estudiar el impacto de los procesos celulares a nivel celular en la cinética de crecimiento del Glioblastoma. Por lo anterior, en las últimas décadas se han hecho múltiples esfuerzos estableciendo modelos matemáticos que permitan predecir el comportamiento de estos tumores, analizando los posibles mecanismos de invasión y proliferación de las células gliales, y su impacto en la cinética de crecimiento del tumor.

En general, investigaciones recientes (ver, por ejemplo, (Brat et al., 2004; Cooper et al., 2012; Joseph et al., 2015) y referencias citadas en ellos) muestran que los Glioblastomas expresan genes regulados por hipoxia que son los encargados de controlar los procesos asociados con la agresividad tumoral, mostrando una proliferación celular rápida y una vascularización inadecuada que conduce, en la mayoría de las veces, a regiones tumorales donde el suministro de oxígeno es

insuficiente, siendo esto, un detonante de la degradación tumoral y el comportamiento altamente invasivo del Glioblastoma. Haciendo hincapié en el papel de la hipoxia, el suministro insuficiente de oxígeno reduce la tasa de proliferación de las células tumorales, lo que contribuye a una progresión más lenta de la lesión, generando a su vez, un aumento en la invasividad del tumor, haciéndolo más agresivo (Gómez, 2017). Por otro lado, se espera que las células gliales dirijan su movimiento hacia regiones de altas concentraciones de oxígeno (ver, por ejemplo, (Alfonso et al., 2017; Cuddapah et al., 2014; Jensen et al., 2006; Joseph et al., 2015)) lo que lleva a considerar que el movimiento celular también está determinado por un mecanismo de quimioatracción. La quimiotaxis es un fenómeno biológico en el que el movimiento de organismos vivos (células gliales) es inducido por estímulos químicos (oxígeno y otros nutrientes). La quimiotaxis se llama atractiva cuando los organismos se mueven hacia regiones con mayor concentración química (quimioatracción), mientras que si el movimiento es hacia concentraciones más bajas, la quimiotaxis se denomina repulsiva (quimiorepulsión). Por lo anterior, tomando como punto de partida el trabajo de Gómez en (Gómez, 2017), en este trabajo se considera el siguiente modelo más robusto para predecir el comportamiento de estos tumores, analizando los posibles mecanismos de invasión y proliferación de los gliomas, y teniendo en cuenta la difusión por una quimiotaxis atractiva:

$$\left\{ \begin{array}{l}
 \overbrace{u_t = \nabla \cdot (D(\mathbf{x}, \sigma) \nabla u)}^{\text{Difusión variable}} + \overbrace{\rho(\sigma) u (\alpha - u)}^{\text{Crecimiento logístico}} - \overbrace{\chi \nabla \cdot \left( u \frac{\sigma}{k_{ox} + \sigma} \nabla \sigma \right)}^{\text{Quimiotaxis atractiva}}, \\
 \overbrace{d_\sigma \Delta \sigma}^{\text{Difusión aleatoria}} - \overbrace{\frac{A_{ox} \sigma u}{k_{ox} + \sigma \alpha}}^{\text{Consumo Michaelis-Menten}} + \overbrace{P_{er} S_v (\beta - \sigma)}^{\text{Reacción-Producción}},
 \end{array} \right. \quad (1)$$

en  $\Omega \times (0, T)$ ,  $\Omega \subset \mathbb{R}^N$ ,  $N \leq 3$  y  $0 < T \leq \infty$ . En (1),  $u$  denota la densidad celular,  $\sigma$  es la concentra-

ción de oxígeno,  $D$  es el coeficiente de difusión de las células del tumor que explica la migración y  $\rho$  es la tasa de proliferación. El término de crecimiento logístico supone que las células tumorales proliferan hasta alcanzar la densidad celular  $\alpha$ . La constante  $\alpha$  se conoce como capacidad de carga del sistema y representa el número máximo de células tumorales que caben en  $1 \text{ mm}^3$  de tejido. Gómez propone en (Gómez, 2017) que  $D$  y  $\rho$  dependan de la concentración de oxígeno  $\sigma$ , asumiendo que  $\rho$  y  $D$  dependen linealmente de la concentración de oxígeno; en particular, se definen  $D(\mathbf{x}, \sigma) = D(\mathbf{x}) \left[ \frac{\sigma}{\beta} + a \left( 1 - \frac{\sigma}{\beta} \right) \right]$  y  $\rho(\sigma) = \frac{\rho_{max}}{\alpha} \left[ \frac{\sigma}{\beta} + b \left( 1 - \frac{\sigma}{\beta} \right) \right]$ , siendo  $a \geq 1$  y  $0 \leq b \leq 1$  parámetros constantes.  $\rho_{max}$  y  $D(\mathbf{x})$  son, respectivamente, la tasa de proliferación y el coeficiente de difusión de las células tumorales bajo condiciones normóxicas. La dependencia espacial de  $D$  ocurre ya que las células tumorales invaden la sustancia blanca más rápido que a la sustancia gris. La principal novedad en este modelo, radica en la inclusión del mecanismo de quimioatracción que permite describir el movimiento de las células gliales hacia altas concentraciones de oxígeno, siendo  $\chi$  un parámetro no negativo. Finalmente, para modelar la dinámica del oxígeno, se presenta un término de consumo por las células y otro que modela la cantidad de oxígeno que ingresa al tejido desde los vasos sanguíneos, considerada constante e igual a  $\beta$ . Además,  $d_\sigma$  es la difusión constante del oxígeno,  $A_{ox}$  y  $k_{ox}$  son parámetros de consumo asumiendo la Cinética de Michaelis-Menten,  $P_{er}$  es la permeabilidad vascular que modula la liberación de oxígeno a través de las paredes de los vasos y  $S_v$  es la densidad vascular, que se supone constante. El sistema (1) se completa con los siguientes datos iniciales y condiciones de contorno:

$$\begin{cases} [u(\mathbf{x}, 0), \sigma(\mathbf{x}, 0)] = [u_0(\mathbf{x}), \sigma_0(\mathbf{x})], & \mathbf{x} \in \Omega, \\ \frac{\partial u(\mathbf{x}, t)}{\partial \mathbf{n}} = \frac{\partial \sigma(\mathbf{x}, t)}{\partial \mathbf{n}} = 0, & \mathbf{x} \in \partial\Omega, \quad t \in (0, T), \end{cases} \quad (2)$$

donde  $\mathbf{n}$  denota el vector normal exterior unitario a la frontera de  $\Omega$ , la cual se denota por  $\partial\Omega$ .

Así, este modelo permite describir la estructura de proliferación-invasión de células gliales hipóxicas en el cerebro, en el que el movimiento celular está determinado no solo por la difusión natural, sino también, por el gradiente de concentración de oxígeno. Esto permite explicar de manera más precisa el cambio de fenotipo proliferativo a migratorio promovido por la hipoxia, la transición significativa en la agresividad de algunos tumores pasado el tiempo, así como cierta preferencia de los gliomas a invadir la periferia de las paredes de los vasos sanguíneos, zonas ricas en nutrientes y oxígeno, como se describe en (Cuddapah et al., 2014). En este modelo, se supone en general que,  $\rho$  es una función Lipschitz continua globalmente acotada y  $D(\mathbf{x}, \sigma) = D(\mathbf{x})B(\sigma)$ , siendo  $B$  un función decreciente y Lipschitz continua siempre que  $B(\beta) > 0$ , garantizando que, la difusión se da siempre en menor proporción en las regiones del cerebro donde la cantidad de oxígeno y nutrientes son escasos.

El documento está organizado de la siguiente manera: en el Capítulo 2 se presenta algunos de los aspectos más relevantes sobre los Glioblastomas tanto a nivel clínico y los procesos celulares

que impactan a nivel celular la cinética del crecimiento del tumor global, así como algunos de los resultados presentados por diferentes investigadores con el ánimo de intentar modelar la dinámica de estos.

En el Capítulo 3 se propone un esquema numérico completamente discreto, semi-implícito, lineal y desacoplado, utilizando diferencias finitas en tiempo y elementos finitos (FE del inglés Finite Element) en espacio para aproximar las soluciones de (1) (considerando  $\chi = 0$  y  $D(\mathbf{x}, \sigma) = D_1 > 0$  un parámetro constante) mostradas en (Conti et al., 2019), para el cual se prueban algunas propiedades, incluyendo la buena postura, positividad, principio del máximo, estimaciones uniformes, convergencia hacia las soluciones débiles, estimaciones de error óptimas y comportamiento asintótico de las soluciones discretas. Adicionalmente, se muestran dos experimentos numéricos donde se logran capturar los resultados teóricos probados, simulaciones realizadas utilizando software libre denominado Freefem++. Finalmente, se presentan algunos comentarios adicionales sobre el caso de coeficiente de difusión variable  $D(\mathbf{x}, \sigma)$  para las células tumorales, estudiando un esquema numérico completamente discreto, semi-implícito, lineal y desacoplado, utilizando diferencias finitas en tiempo y FE en espacio, para aproximar las soluciones de (1) (para  $\chi = 0$ ) mostradas en (Gatti, 2022). Este esquema goza de algunas propiedades, incluyendo la buena postura, positividad, principio del máximo y comportamiento asintótico de las soluciones discretas. Estos resultados, análogos al caso continuo, guardan similitud con el esquema numérico planteado para el caso de difusión constante  $D(\mathbf{x}, \sigma) = D_1 > 0$ , sin embargo, es más limitativo, al asumir una restricción más fuerte sobre la triangulación del dominio  $\Omega$ . Estos resultados son nuevos, y se en-

cuentran plasmados en el artículo (López-Agreto et al., 2023a). Hasta donde sabemos, este trabajo es el primero dedicado al análisis de esquemas numéricos para la aproximación de soluciones de este modelo.

Seguidamente, en el Capítulo 4, se demuestra inicialmente la existencia y unicidad de soluciones fuertes no negativas en dominios bidimensionales acotados del sistema (1) (considerando  $D(\mathbf{x}, \sigma) = D_1 > 0$  un parámetro constante), utilizando el Teorema de Leray-Schauder. Seguidamente, se propone una aproximación de FE completamente discreto, el cual verifica las propiedades de positividad (para la concentración discreta de oxígeno) y positividad aproximada (para las células tumorales discretas), que se requieren en modelos biológicos. El punto clave para desarrollar el análisis numérico es controlar adecuadamente el término de quimiotaxis altamente no lineal de segundo orden para obtener una estimación de energía discreta que, en particular, proporciona una energía acotada; lo cual llevamos a cabo mediante el uso de una técnica de regularización. Adicionalmente, se presentan algunas simulaciones numéricas que permiten validar los resultados teóricos obtenidos. Estos resultados son nuevos, y se encuentran plasmados en el artículo (López-Agreto et al., 2023b).

Finalmente, en el Capítulo 5 se enumeran algunos de los trabajos futuros y en el Capítulo 6 se presentan las principales conclusiones de esta investigación.

## 1. Objetivos

### Objetivo general

Analizar un sistema acoplado de EDP no lineales parabólicas para la transición proliferativa-invasiva de células gliomas hipóxicas, en el cual está presente el mecanismo de la quimioatracción.

### Objetivos específicos

Estudiar el proceso biofísico detrás del crecimiento, proliferación e invasión tumoral y la acción de la quimioatracción como un mecanismo fundamental en la migración de las células gliales a la matriz extracelular.

Demostrar la existencia de soluciones débiles locales para el sistema planteado.

Plantear un esquema numérico tipo mixto para aproximar las soluciones del sistema acoplado.

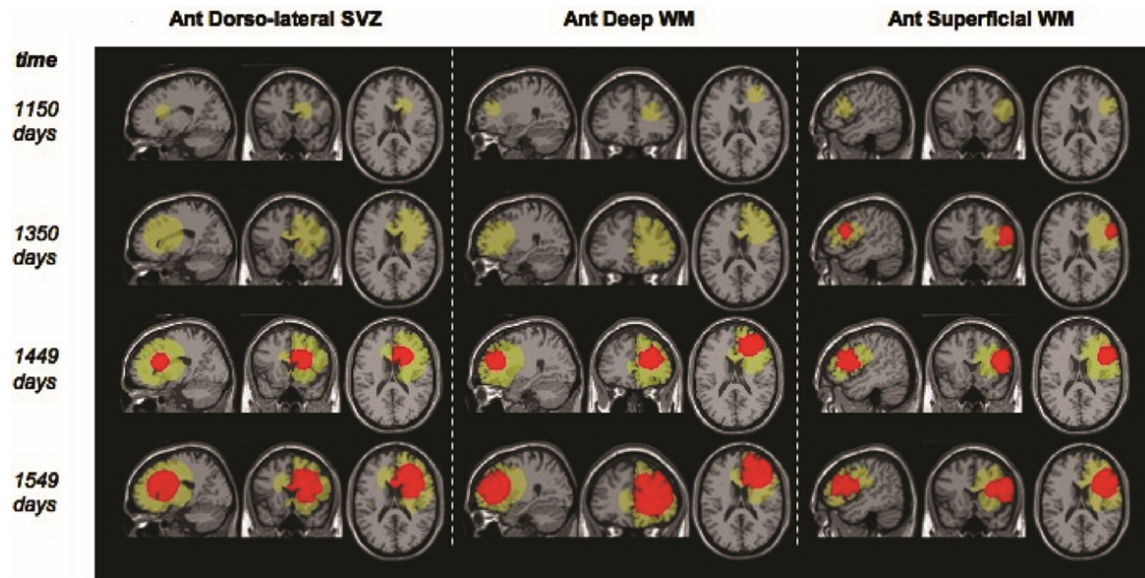
Analizar teóricamente el esquema numérico planteado.

Implementar el esquema numérico planteado usando software especializado, para aproximar la dinámica del crecimiento de un glioblastoma cerebral.

## 2. Sobre el modelamiento del Glioblastoma Multiforme

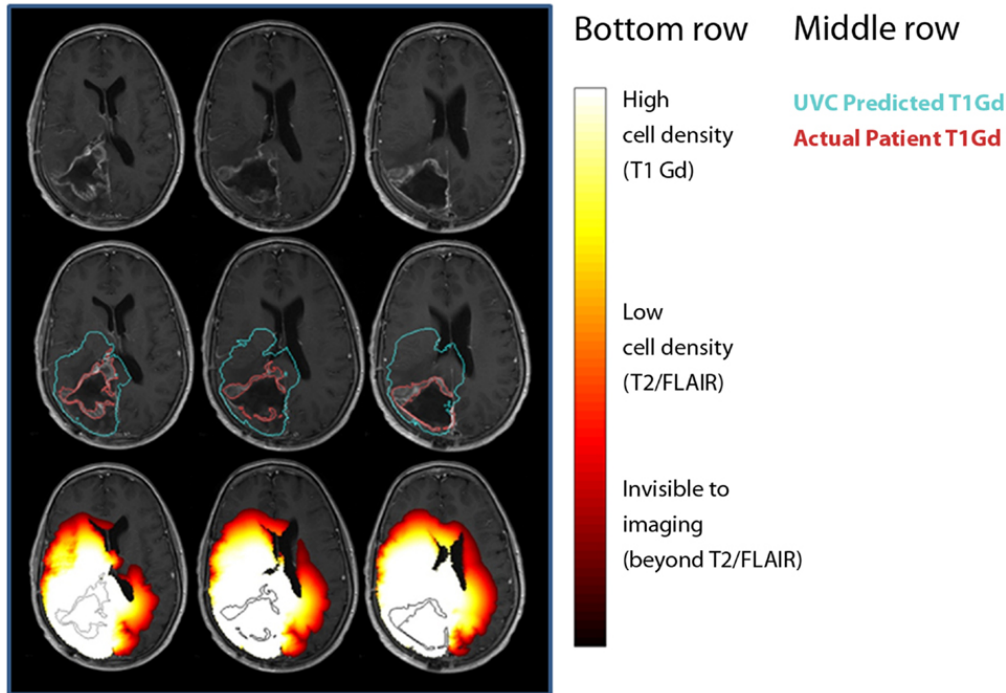
La neurooncología matemática (MNO de sus siglas en inglés) es un campo de la ciencia joven y floreciente que aprovecha los modelos matemáticos para predecir y cuantificar el crecimiento tumoral y la respuesta a las terapias. Estos modelos matemáticos junto al tratamiento de imágenes vía Machine Learning, pueden formar la base de los enfoques modernos de la “medicina de precisión” para superar las limitaciones de imagen, mejorar los pronósticos, estratificar a los pacientes y evaluar la respuesta al tratamiento *in silico*, mediante modelos específicos para paciente (PSM de sus siglas en inglés). Como lo describe Baldock y colaboradores en (Baldock et al., 2013), los PSM se pueden usar para obtener información necesaria en la construcción y eficacia de ensayos clínicos y protocolos de tratamiento, ayudando en la aceleración de investigaciones clínicas en la guerra contra el cáncer, proporcionando así, herramientas necesarias en una nueva era de MNO que permita caracterizar de manera específica a los pacientes, en grupos con características y tratamientos similares.

El modelado matemático de la migración e invasión de células tumorales dentro del tejido y, en particular, el modelado del crecimiento e invasión, así como la evolución y el tratamiento de los gliomas y en particular del Glioblastoma Multiforme (GBM), ha aumentado significativamente en los últimos años, desarrollándose diferentes enfoques a nivel discreto, híbrido y continuo (ver, por ejemplo, los modelos presentados en (Baldock et al., 2013; Conte et al., 2020; Gómez, 2017; Fernández-Romero et al., 2021a; Swanson and Alvord, 2000) y referencias de los mismos



*Figura 2.* Capturas de pantalla de ejemplo de simulaciones de glioma en diferentes puntos de origen. Imágenes en cuatro puntos de tiempo cada una para tres lesiones simuladas proporcionadas en los planos sagital, coronal y axial para puntos de inicio de lesiones en la zona subventricular dorsolateral anterior, sustancia blanca profunda anterior y sustancia blanca superficial anterior. El área verde refleja la anomalía estimada de la imagen ponderada en T2 en la resonancia magnética; el área roja refleja la anomalía post-gadolinio de la imagen ponderada en T1 estimada. (Tomado de (Baldock et al., 2013), cortesía de (Bohman et al., 2010)).

para una explicación detallada). En el marco de los modelos continuos, varios estudios se basan en ecuaciones de reacción-difusión para caracterizar la densidad del glioma a escala macroscópica. Se han planteado modelos que busquen predecir el comportamiento del GBM, involucrando diferentes variables que describan la interacción y comportamiento de las células cancerosas con dichas variables, entre las que se destacan la densidad necrótica, la densidad de vascularización y la concentración de oxígeno, etc. (ver, por ejemplo, (Conte et al., 2020; Conte and Surulescu, 2021; Conti et al., 2019; Gatti, 2022; Gómez, 2017; Fernández-Romero et al., 2021a,b, 2022; Swanson and Alvord, 2000)). Además, los modelos pueden usarse para la comprensión cualitativa de los eventos estudiados. Un ejemplo de tal trabajo es el de Bohman *et al.* en (Bohman et al., 2010)



*Figura 3.* Comparaciones entre controles virtuales no tratados (UVC) y resonancias magnéticas posteriores al tratamiento. Primera fila: Resonancia magnética postratamiento. Segunda fila: contornos que muestran el tumor medido en la exploración mejorada con T1-Gd (rojo) y la predicción UVC del área T1-Gd (aguamarina). Tercera fila: densidades de células tumorales UVC superpuestas (blanco, densidad celular alta; rojo, densidad celular baja) en el escaneo con contorno tumoral medido en T1-Gd (negro). Tomado de (Baldock et al., 2013).

donde investigaron la formación, el desarrollo y la evolución espacio-temporal de los gliomas. Al observar un conjunto de 63 tumores de pacientes, determinaron que los tumores que lindan con el ventrículo en la zona subventricular (SVZ) son más grandes que los que no lo hacen (ver Figura 2). Así, los resultados de la simulación apuntaron a una explicación en la que dos tumores con tasas de crecimiento idénticas, según lo definido por el modelo matemático continuo, podrían mostrar patrones de crecimiento marcadamente diferentes debido a la anatomía del cerebro y la ontogenia (formación y desarrollo) del tumor.

Una de las demostraciones más efectivas de la utilidad clínica de los modelos matemáticos (ver, por ejemplo, (Swanson, 2008; Wang et al., 2009)) ha sido en el contexto de los controles virtuales no tratados (UVC de sus siglas en inglés). El concepto de un UVC es un modelo que describe con precisión el comportamiento inherente de la enfermedad no tratada como referencia para futuras comparaciones para un paciente específico mediante PSM (ver Figura 3). Como se expone en (Baldock et al., 2013), las desviaciones del comportamiento de “control” predicho se pueden evaluar y utilizar como una métrica de respuesta a la terapia. Por lo tanto, tener un modelo robusto y que permita predecir de manera precisa el crecimiento e infiltración de un glioma sin tratar, permitirá que el enfoque UVC sea particularmente simple de aplicar. Según Baldock y colaboradores en (Baldock et al., 2013), existen pocas opciones de tratamiento para el glioma recién diagnosticado más allá de la cirugía y la quimiorradiación después del estudio histórico que estableció el estándar de atención para esta enfermedad descrito en (Stupp et al., 2007). Las terapias novedosas a menudo se reservan para situaciones recurrentes y han mostrado poco beneficio en la prolongación de la supervivencia. Adicionalmente, teniendo en cuenta la rareza relativa de la enfermedad, impulsar los estudios clínicos puede ser un desafío, por lo tanto, los modelos matemáticos UVC que cuantifican la respuesta, modelan el crecimiento e infiltración, predicen la sensibilidad y el beneficio relativo del tratamiento, proporcionan un medio alternativo y novedoso para estratificar a los pacientes y poder obtener un tratamiento no estandarizado para estudios clínicos.

Las causas exactas de desarrollo de los gliomas aún no se comprenden completamente bien, esta deficiencia se debe a su compleja biología a nivel celular y molecular, y a las interacciones

con el tejido circundante o matriz extracelular (ECM de sus siglas en inglés). Las interacciones celulares de las células gliales con la ECM y las células adyacentes, combinadas con los procesos bioquímicos, respaldan el movimiento celular activo. Entre estas interacciones, se destaca la hipoxia como una característica de los gliomas que a menudo se asocia con un mal pronóstico y resistencia a las terapias aplicadas como la quimioterapia y la radioterapia (ver, por ejemplo, (Brat et al., 2004; Gómez, 2017; Mpekris et al., 2015) y referencias de los mismos). En general, investigaciones recientes (ver, por ejemplo, (Brat et al., 2004; Cooper et al., 2012; Joseph et al., 2015) y referencias citadas) muestran que los Glioblastomas expresan genes regulados por hipoxia que son los encargados de controlar los procesos asociados con la agresividad tumoral, mostrando una proliferación celular rápida y una vascularización inadecuada que conduce, en la mayoría de las veces, a regiones tumorales donde el suministro de oxígeno es insuficiente, concentraciones de células tumorales que contribuyen a un gradiente de células de glioma invasoras difusas que se extiende mucho más allá del umbral de detección vía imágenes de diagnóstico; siendo esto un detonante de la degradación tumoral y el comportamiento altamente invasivo del Glioblastoma y una de las causas que dificultan un tratamiento específico de cada paciente. Así, entre los fenómenos que permiten caracterizar el comportamiento de los gliomas, se encuentra presente la hipoxia como factor predominante, permitiendo exponer la dicotomía de ir o crecer presente en las células que componen los gliomas; además de describir el cambio del comportamiento proliferativo a migratorio de las células gliales (Gómez, 2017; Jensen et al., 2006).

Por otra parte, como se evidencia en (López-Nicolás and García-Carmona, 2015), López

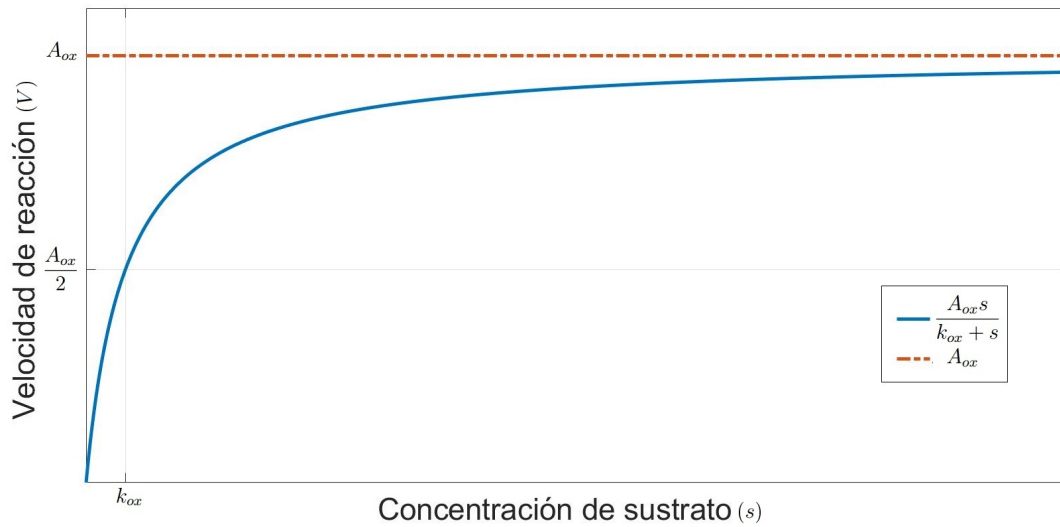


Figura 4. Cinética de Michaelis-Menten. La ecuación  $V = \frac{A_{ox}s}{k_{ox} + s}$ , propuesta en 1912 por el bioquímico alemán Leonor Michaelis (1875-1949) y la doctora canadiense Maud Leonora Menten (1879-1960), es eje fundamental sobre el que gira la cinética enzimática y que describe la velocidad de reacción de muchas reacciones enzimáticas.

y García exponen que la ecuación de Michaelis-Menten permite describir el cambio sufrido por la velocidad de reacción (V) catalizada por una enzima al variar la concentración del sustrato (s). Además, las sucesivas adiciones de sustrato al medio de la reacción provocan un abrupto incremento de la velocidad de reacción hasta un cierto punto en el que la enzima se satura, por consiguiente, la adición posterior de sustrato ya no afecta la velocidad de reacción, momento para el cual se alcanza la velocidad máxima de reacción  $A_{ox}$  (ver Figura 4). Adicionalmente,  $k_{ox}$  es un parámetro característico de la enzima empleando la concentración de sustrato a la cual se alcanza la mitad de la velocidad máxima.

### 2.1. Modelo base de estudio

El suministro insuficiente de oxígeno reduce la tasa de proliferación de las células tumorales, lo que contribuye a una progresión más lenta de la lesión, pero también aumenta la invasividad del

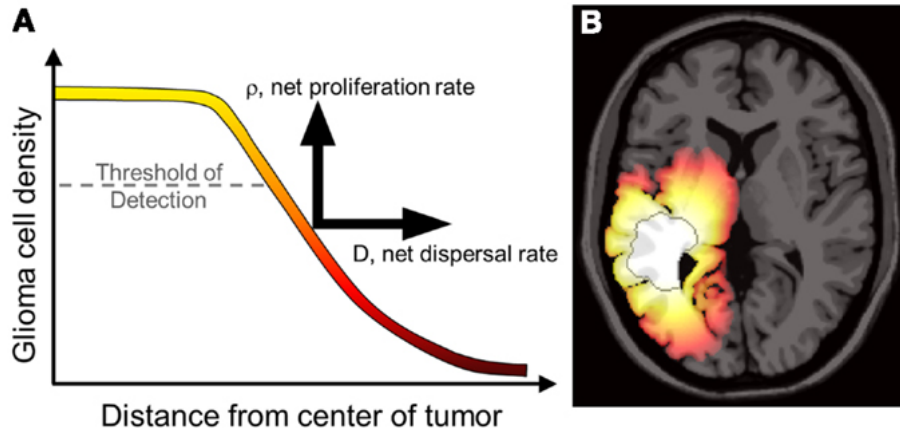


Figura 5. (A) Concentraciones de células tumorales que contribuyen a un gradiente de células de glioma invasoras difusas que se extienden mucho más allá del umbral de detección. El modelo Proliferación-Difusión caracteriza las tasas netas de crecimiento e invasión de las células de glioma que contribuyen a este perfil general, una suma de comportamientos de células individuales. (B) Una simulación del modelo matemático de reacción-difusión en un fantoma cerebral anatómicamente preciso con motilidad diferencial en materia gris y blanca según lo propuesto por Swanson en (Swanson and Alvord, 2000) considerando  $\rho$  y  $\sigma$  constantes en (3). El borde detectable por resonancia magnética de la lesión se superpone como un contorno gris oscuro que enfatiza la extensión de la invasión mucho más allá del umbral de detección. (Tomado de (Baldock et al., 2013), cortesía de Wang *et al.* (Wang et al., 2009) con permiso de *Cancer Research.*)

tumor, haciéndolo más agresivo, como se evidencia en (Brat et al., 2004). Adicionalmente, a partir del trabajo de Swanson *et al.* en (Swanson and Alvord, 2000), en donde se consideran coeficientes de difusión isotrópicos espacialmente dependientes para describir el proceso de difusión en la sustancia gris y blanca (ver Figura 5), Gómez en (Gómez, 2017), plantea el siguiente modelo para

describir la estructura de proliferación-invasión de las células gliales hipóxicas:

$$\left\{ \begin{array}{l}
 \overbrace{u_t = \nabla \cdot (D(\mathbf{x}, \sigma) \nabla u)}^{\text{Difusión variable}} + \overbrace{\rho(\sigma) u (\alpha - u)}^{\text{Crecimiento Logístico}}, \quad \text{en } Q \equiv \Omega \times (0, T), \\
 \overbrace{\sigma_t = \overbrace{d_\sigma \Delta \sigma}^{\text{Difusión aleatoria}} - \overbrace{\frac{A_{ox} \sigma}{k_{ox} + \sigma} \frac{u}{\alpha}}^{\text{Consumo Michaelis-Menten}} + \overbrace{P_{er} S_v (\beta - \sigma)}^{\text{Reacción-Producción}}}_{\text{en } \Omega}, \\
 [u(\mathbf{x}, 0), \sigma(\mathbf{x}, 0)] = [u_0(\mathbf{x}), \sigma_0(\mathbf{x})], \quad \text{en } \Omega, \\
 \frac{\partial u}{\partial \mathbf{n}} = \frac{\partial \sigma}{\partial \mathbf{n}} = 0, \quad \text{sobre } \partial Q,
 \end{array} \right. \quad (3)$$

recordando que, en (3),  $u$  denota la densidad celular,  $\sigma$  es la concentración de oxígeno,  $D$  es el coeficiente de difusión de las células del tumor que explica la migración y  $\rho$  es la tasa de proliferación. El término de crecimiento logístico supone que las células tumorales proliferan hasta alcanzar la densidad celular  $\alpha$ . La constante  $\alpha$  se conoce como capacidad de carga del sistema y representa el número máximo de células tumorales que caben en  $1 \text{ mm}^3$  de tejido. La novedad de este modelo es que permite que  $D$  y  $\rho$  dependan de la concentración de oxígeno  $\sigma$ . Esto permite explicar el cambio de fenotipo proliferativo a migratorio promovido por la hipoxia. Gómez supone que  $\rho$  y  $D$  dependen linealmente de la concentración de oxígeno, generalizando el problema clásico de Fisher-Kolmogorov (considere  $a = b = 1$  abajo); en particular, se definen  $D(\mathbf{x}, \sigma) = D(\mathbf{x}) \left[ \frac{\sigma}{\beta} + a \left( 1 - \frac{\sigma}{\beta} \right) \right]$  y  $\rho(\sigma) = \frac{\rho_{max}}{\alpha} \left[ \frac{\sigma}{\beta} + b \left( 1 - \frac{\sigma}{\beta} \right) \right]$ , siendo  $a \geq 1$  y  $0 \leq b \leq 1$  parámetros constantes.  $\rho_{max}$  y  $D(\mathbf{x})$  son, respectivamente, la tasa de proliferación y el coeficiente de difusión de las células tumorales bajo condiciones normóxicas. La dependencia espacial de  $D$  ocurre ya que las células tumorales invaden la sustancia blanca más rápido que a la sustancia gris. Finalmente, para modelar la dinámica del oxígeno, se presenta un término de consumo por las

células y otro que modela la cantidad de oxígeno que ingresa al tejido desde los vasos sanguíneos, considerada constante e igual a  $\beta$ . Además,  $d_\sigma$  es la difusión constante del oxígeno,  $A_{ox}$  y  $k_{ox}$  son parámetros de consumo asumiendo la Cinética de Michaelis-Menten,  $P_{er}$  es la permeabilidad vascular que modula la liberación de oxígeno a través de las paredes de los vasos y  $S_v$  es la densidad vascular, que se supone constante.

En (Conti et al., 2019), los autores analizaron teóricamente el sistema (3) asumiendo  $D(x, \sigma) = D_1 > 0$  constante, y considerando una pequeña modificación en el término de reacción de Michaelis-Menten para garantizar la existencia de soluciones no negativas del sistema diferencial; explícitamente,

$$\left\{ \begin{array}{ll} \partial_t u - D_1 \Delta u = \rho(\sigma)u(\alpha - u), & \text{en } Q, \\ \partial_t \sigma - d_\sigma \Delta \sigma + \frac{A_{ox}u\sigma}{\alpha(k_{ox} + |\sigma|)} + \gamma\sigma = \gamma\beta, & \text{en } Q, \\ [u(\mathbf{x}, 0), \sigma(\mathbf{x}, 0)] = [u_0(\mathbf{x}), \sigma_0(\mathbf{x})], & \text{en } \Omega, \\ \frac{\partial u}{\partial \mathbf{n}} = \frac{\partial \sigma}{\partial \mathbf{n}} = 0, & \text{sobre } \partial Q, \end{array} \right. \quad (4)$$

donde  $\rho : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  Lipschitz continua y globalmente acotada tal que  $\rho(s) \geq 0$  si  $s \geq 0$ , además  $\gamma = P_{er}S_v$ . En (Conti et al., 2019), los autores demostraron la existencia de soluciones débiles globales para (4) (en el sentido de la Definición 3.1 abajo).

En el caso general, Gatti en (Gatti, 2022), analiza el modelo propuesto por Gómez en

(Gómez, 2017), considerando el coeficiente de difusión de las células tumorales dependiendo de la anatomía del cerebro y de la concentración del oxígeno  $D = D(\mathbf{x}, \sigma) = D(\mathbf{x})B(\mathbf{x})$  donde  $0 < D_1 \leq D(\mathbf{x}) \leq D_2$ , para cualquier  $\mathbf{x} \in \Omega$  y por simplicidad  $B(\mathbf{x}) = \left[ \frac{\sigma}{\beta} + a \left( 1 - \frac{\sigma}{\beta} \right) \right]$ , con  $a \geq 1$ ; además,  $D_1$  y  $D_2$  son los coeficientes de difusión en la materia gris y blanca respectivamente. Lo anterior, en concordancia con las observaciones clínicas que presentan una diferencia significativa de invasión tumoral en la materia blanca y la materia gris, pues se ha concluido que los gliomas difusos invaden extensamente como células individuales en cualquier lugar dentro del tejido cerebral del huésped, con cierta preferencia para infiltrarse a lo largo de los tractos de materia blanca y la periferia de las paredes de los vasos sanguíneos (Alfonso et al., 2017), a saber  $D_2 > D_1$ . Adicionalmente, se considera  $a > 1$  (biológicamente  $a = 10$ , ver (Gómez, 2017)), recordando que la hipoxia incrementa la migración y difusión de las células tumorales. En general, los resultados presentes en (Gatti, 2022) se mantienen para funciones  $B$  decrecientes y Lipschitz continuas siempre que  $B(\beta) > 0$ . En cuanto a la tasa de proliferación  $\rho$ , se asume una función creciente y Lipschitz continua con  $\rho(0) \geq 0$ . Gatti demuestra la existencia de soluciones débiles globales en tiempo, así como algunas observaciones sobre el comportamiento a largo plazo tanto de  $u$  como de  $\sigma$ , análogas a las mostradas en (Conti et al., 2019).

Por otra parte, vale la pena mencionar los resultados muy recientes obtenidos en (Fernández-Romero et al., 2021a,b, 2022) proponiendo otro tipo de modelos PDE-ODE (Ecuaciones Diferenciales Parciales - Ecuaciones Diferenciales Ordinarias, por sus siglas en inglés) para predecir el comportamiento de GBM, involucrando diferentes variables que describen la interacción y el com-

portamiento de las células cancerosas con estas variables, entre las que se encuentran la densidad necrótica y la densidad de vascularización. En (Fernández-Romero et al., 2021a) los autores prueban la existencia y unicidad de la solución clásica global en tiempo del modelo propuesto, dan algunos resultados de estabilidad de la solución dependiendo de algunas condiciones en los parámetros, y muestran algunas simulaciones numéricas de acuerdo a los resultados obtenidos. Posteriormente, en (Fernández-Romero et al., 2021b) los autores amplían los resultados de (Fernández-Romero et al., 2021a) para un modelo que incluye un término de difusión no lineal anisótropo con una velocidad de difusión que aumenta con respecto a la vasculatura. Demuestran algunos resultados teóricos relacionados con la existencia y estabilidad de soluciones globales, proponiendo un esquema de elementos finitos (FE) completamente discreto que conserva las estimaciones puntuales y energéticas del problema continuo. Más recientemente, en (Fernández-Romero et al., 2022), se analiza un problema de PDE-ODE que modela la evolución de un GBM, que incluye el término de quimiotaxis dirigido a la vasculatura. En este trabajo, los autores obtienen algunas estimaciones a priori para las (posibles) soluciones del modelo y diseñan un esquema de FE completamente discreto para el modelo, conservando algunas estimaciones puntuales del problema continuo. Sin embargo, hasta donde sabemos, no hay resultados numéricos para los sistemas (3) y (4).

## **2.2. Modelo propuesto de estudio**

La capacidad de invasión celular en ECM representa una de las características más destacadas del glioma, el cual combina mecanismos tanto intracelulares como intercelulares (ver, por ejemplo, (Conte and Surulescu, 2021) y referencias citadas en este), jugando un papel central en la conducción de la progresión tumoral. Haciendo hincapié en el papel de la hipoxia, esta induce un cambio

de proceso celular proliferativo a migratorio en los gliales, por lo tanto, estudiar el impacto de esta transición a nivel celular en la cinética de crecimiento del tumor global es preponderante, teniendo en cuenta que el suministro insuficiente de oxígeno reduce la tasa de proliferación de las células tumorales, contribuyendo a una progresión más lenta de la lesión, pero también aumentando la invasividad del tumor, haciéndolo más agresivo (Gómez, 2017). Adicionalmente, se tiene que el tumor crece de forma invasiva produciendo hipoxia en el tejido, generando una región hipóxica que crece radialmente, dando lugar a un patrón de onda viajera como se observa en la Figura 5-(B) (ver (Gómez, 2017)). Por otro lado, se observa clínicamente que las células gliales dirigen su movimiento hacia regiones de altas concentraciones de oxígeno (ver, por ejemplo, (Alfonso et al., 2017; Cuddapah et al., 2014; Jensen et al., 2006; Joseph et al., 2015)) lo que lleva a considerar que el movimiento celular también está determinado por un mecanismo de quimioatracción. En consecuencia, tomando como punto de partida el trabajo de Gómez en (Gómez, 2017), en este trabajo se propone el siguiente modelo PDE más robusto para predecir el comportamiento de estos tumores, analizando los posibles mecanismos de invasión y proliferación de los gliomas, y teniendo en cuenta la difusión por una quimiotaxis atractiva:

$$\left\{ \begin{array}{l} \overset{\text{Difusión aleatoria}}{u_t = \overbrace{D_1 \Delta u}^{\text{Difusión aleatoria}} + \rho(\sigma)u(\alpha - u) - \chi \nabla \cdot \left( u \frac{\sigma}{k_{ox} + \sigma} \nabla \sigma \right)}, \quad \text{en } Q, \\ \sigma_t = d_\sigma \Delta \sigma - \frac{A_{ox} \sigma}{k_{ox} + \sigma} \frac{u}{\alpha} + P_{er} S_v (\beta - \sigma) \quad \text{en } Q, \\ [u(\mathbf{x}, 0), \sigma(\mathbf{x}, 0)] = [u_0(\mathbf{x}), \sigma_0(\mathbf{x})], \quad \text{en } \Omega, \\ \frac{\partial u}{\partial \mathbf{n}} = \frac{\partial \sigma}{\partial \mathbf{n}} = 0, \quad \text{sobre } \partial Q. \end{array} \right. \quad (5)$$

En (5), las incógnitas son de nuevo  $u$  y  $\sigma$  que denotan la densidad de células tumorales y la concentración de oxígeno, respectivamente. Se supone que las células tumorales y el oxígeno se difunden a tasas constantes  $D_1 > 0$  y  $d_\sigma > 0$ , respectivamente. La principal novedad en (5) es la inclusión del mecanismo de quimioatracción que describe el movimiento de las células hacia altas concentraciones de oxígeno, que como se mencionó, es una característica importante de las células gliales. Se supone una función de sensibilidad no lineal  $S(\sigma)$  determinada por la Cinética de Michaelis-Menten, es decir,  $S(\sigma) = \chi \frac{\sigma}{k_{ox} + \sigma}$ , siendo  $\chi$  un parámetro no negativo que mide la fuerza de la quimiotaxis, y  $k_{ox}$  la constante de disociación positiva de la reacción química (constante de Michaelis-Menten). En nuestro caso, la Cinética de Michaelis-Menten describe la relación entre la velocidad de la reacción (consumo) y la concentración de oxígeno. Así, el término de quimiotaxis en (5) corresponde a una variación no lineal del clásico Keller-Segel que describe la dinámica celular, cuyo límite  $k_{ox} = 0$  se reduce al modelo básico de Keller-Segel. En (Hillen and Painter, 2009), el lector puede encontrar una motivación detallada para considerar un conjunto de modelos de quimiotaxis con cinética de señal no lineal, refiriéndose a literatura clave que describe sus propiedades biológicas y matemáticas.

Como se describió anteriormente, la hipoxia induce un cambio de un proceso celular proliferativo a migratorio en las células gliales; por tanto, estudiar el impacto de esta transición a nivel celular sobre la cinética de crecimiento tumoral global, así como responder si esta transición tiende a reducir o no la supervivencia de los pacientes con glioblastoma, juega un papel preponderante. Un estudio detallado de los resultados del modelo variando  $\chi$  sugiere que la transición proliferativa

a invasiva, así como el aumento en el parámetro  $\chi$  (es decir, un aumento en la actividad migratoria de las células gliales que en el campo de estudio de los Glioblastomas se conoce como *pseudoem-palizada*: movimientos celulares desde el tejido necrótico a las zonas más oxigenadas) contribuyen a un aumento de los niveles de oxígeno en el tejido, generando, por un lado, un importante crecimiento del radio tumoral y, por otro, una mayor proliferación *in situ*. Este aumento del parámetro implica un aumento tanto del radio tumoral como de su densidad, aumento claramente no lineal en el tiempo, y que explicaría, entre otras cosas, la diferencia entre tumores primarios y secundarios en un mismo paciente, las diferencias en la agresividad y evolución de esta dolencia en pacientes con características similares (sexo, edad, entre otras) diagnosticados con el mismo tumor y la aparición de Glioblastomas secundarios como progresión de astrocitomas de bajo grado (conocidos en la literatura como astrocitomas difusos o astrocitomas anaplásicos). Para eso, se pueden usar imágenes anatómicas y moleculares para extraer datos *in vivo* que se pueden usar para personalizar la entrada del modelo, así como procesos estadísticos sofisticados que permitan optimizar el rango de valores aceptables para el parámetro  $\chi$ .

### 3. Análisis numérico de un modelo matemático describiendo la evolución de células gliales hipóxicas

En este capítulo se estudia un esquema numérico completamente discreto, semi-implícito, lineal y desacoplado, utilizando diferencias finitas en tiempo y FE en espacio para aproximar las soluciones mostradas en (Conti et al., 2019), en el cual se prueban algunas propiedades para las soluciones discretas, entre las que se destacan la buena postura, la no negatividad y un principio del máximo, estimaciones uniformes, convergencia hacia las soluciones débiles, estimaciones de error óptimas y comportamiento asintótico. Adicionalmente, se muestran dos experimentos numéricos donde se logra validar los resultados teóricos probados, simulaciones realizadas utilizando el software libre denominado Freefem++. Finalmente, se presentan algunos comentarios adicionales sobre el caso de coeficiente de difusión variable para las células tumorales, estudiando un esquema numérico completamente discreto, semi-implícito, lineal y desacoplado, utilizando diferencias finitas en tiempo y FE en espacio, para aproximar las soluciones mostradas en (Gatti, 2022). Este esquema goza de algunas propiedades, incluyendo la buena postura, la no negatividad, principio del máximo y comportamiento asintótico de las soluciones discretas. Estos resultados, análogos al caso continuo, guardan similitud con el esquema numérico planteado para el caso de difusión constante  $D(\mathbf{x}, \sigma) = D_1 > 0$ , sin embargo, es más limitativo, al asumir una restricción más fuerte sobre la triangulación del dominio  $\Omega$ .

### 3.1. Análisis continuo del modelo

Se comenzará recordando algunas notaciones básicas que se utilizarán a lo largo de este documento. De ahora en adelante (salvo aclaración previa),  $\Omega$  es un dominio acotado de  $\mathbb{R}^N$ ,  $N \leq 3$  con una frontera  $\partial\Omega$  suficientemente regular. Se consideran los espacios estándar de Sobolev y Lebesgue  $W^{m,p}(\Omega)$  y  $L^p(\Omega)$ , con sus respectivas normas  $\|\cdot\|_{W^{m,p}}$  y  $\|\cdot\|_{L^p}$ . Para  $X$  un espacio de Banach, se denota por  $L^p(0, T; X)$ ,  $1 \leq p \leq \infty$ , el espacio de funciones integrables de Bochner definidas en el intervalo  $[0, T]$  con valores en  $X$ , dotado de la norma habitual  $\|\cdot\|_{L^p(X)}$ . También, se considera el espacio  $C([0, T]; X)$  de funciones continuas de  $[0, T]$  a  $X$ , con norma  $\|\cdot\|_{C(X)}$ . De ahora en adelante, para simplificar la notación, se usará la misma notación para los espacios de funciones escalares y vectoriales, de la misma manera, se denota  $L^p(Q) := L^p(0, T; L^p(\Omega))$  con  $1 \leq p \leq \infty$  y con norma  $\|\cdot\|_{L^p(Q)}$ . Además,  $(\cdot, \cdot)$  denota el producto interior estándar de  $L^2$  sobre  $\Omega$ . Finalmente, las letras  $C, C_0, C_1, \dots$  denotarán diferentes constantes positivas que pueden cambiar de una línea a otra.

Ahora se presenta la definición de solución débil para (4); se recuerda el resultado de la existencia de soluciones débiles globales y se establece una propiedad de regularidad.

**Definición 3.1.** *Un par  $[u, \sigma]$  es una solución débil en  $[0, T]$  del modelo (4) si  $u, \sigma \in L^\infty(0, T; L^2(\Omega)) \cap L^2(0, T; H^1(\Omega))$  y  $\partial_t u, \partial_t \sigma \in L^2(0, T; (H^1(\Omega))')$  satisfaciendo*

$$\begin{cases} 1) \langle \partial_t u, \bar{u} \rangle + D_1(\nabla u, \nabla \bar{u}) = (\rho(\sigma)u(\alpha - u), \bar{u}), & \forall \bar{u} \in H^1(\Omega), \\ 2) \langle \partial_t \sigma, \bar{\sigma} \rangle + d_\sigma(\nabla \sigma, \nabla \bar{\sigma}) = \gamma(\beta - \sigma, \bar{\sigma}) - \left( \frac{A_{ox}u\sigma}{\alpha(k_{ox} + |\sigma|)}, \bar{\sigma} \right), & \forall \bar{\sigma} \in H^1(\Omega), \end{cases} \quad (6)$$

c.t.p.  $t \in (0, T)$ . Más aún,  $\frac{\partial u}{\partial \mathbf{n}} = \frac{\partial \sigma}{\partial \mathbf{n}} = 0$  c.t.p. sobre  $\partial\Omega \times (0, T)$  y  $[u(0), \sigma(0)] = [u_0, \sigma_0]$  c.t.p. en  $\Omega$ .

**Teorema 3.2.** (Conti et al., 2019) Sean  $u_0, \sigma_0 \in L^2(\Omega)$  con  $\alpha \geq u_0 \geq 0$ ,  $\beta \geq \sigma_0 \geq 0$ . Entonces, existe una única solución débil global del sistema (4) en el sentido de Definición 3.1 tal que  $\alpha \geq u \geq 0$ ,  $\beta \geq \sigma \geq 0$  c.t.p. en  $\Omega \times [0, T]$ .

Asumiendo más regularidad en los datos iniciales, es posible probar que la solución débil dada por el Teorema 3.2 es fuerte. Este es el contenido del siguiente Lema:

**Lema 3.3.** Sean  $u_0, \sigma_0 \in H^1(\Omega)$ . Si  $\Omega$  es de clase  $C^2$  y  $[u, \sigma]$  es una solución débil de (6), entonces  $u, \sigma \in L^2(0, T; H^2(\Omega)) \cap C([0, T]; H^1(\Omega))$  y  $\partial_t u, \partial_t \sigma \in L^2(Q)$ . Más aún, si  $\Omega$  es de clase  $C^{2,\nu}$ ,  $\nu > 0$ , y  $u_0, \sigma_0 \in C^{2,\nu}(\overline{\Omega})$ , entonces la solución  $[u, \sigma]$  es clásica y  $u, \sigma \in C([0, T]; C^{2,\nu}(\overline{\Omega}))$ ,  $\partial_t u, \partial_t \sigma \in C([0, T]; C^{0,\nu}(\overline{\Omega}))$ . Además,  $\alpha \geq u \geq 0$ ,  $\beta \geq \sigma \geq 0$  en  $\Omega \times [0, T]$ .

*Demostración.* Si  $[u, \sigma]$  es una solución débil de (6), por interpolación se tiene que  $u, \sigma \in L^{10/3}(Q)$ . Por lo tanto,  $\rho(\sigma)u(\alpha - u) \in L^{5/3}(Q)$  y  $\gamma(\beta - \sigma) - \frac{A_{ox}u\sigma}{\alpha(k_{ox} + |\sigma|)} \in L^{10/3}(Q) \subset L^{5/3}(Q)$ . En consecuencia, a partir de la regularidad Parabólica (ver, por ejemplo, (Feireisl and Novotný, 2009), Teorema 10.22, página 344) y observando que  $H^1(\Omega) \subset W^{4/5, 5/3}(\Omega)$ , se concluye que

$$u, \sigma \in L^{5/3}(0, T; W^{2, 5/3}(\Omega)) \times C([0, T]; W^{4/5, 5/3}(\Omega)), \partial_t u, \partial_t \sigma \in L^{\frac{5}{3}}(Q).$$

Entonces, teniendo en cuenta la inmersión  $L^{5/3}(0, T; W^{2, 5/3}(\Omega)) \times C([0, T]; W^{4/5, 5/3}(\Omega)) \subset L^4(Q)$ , se tiene que  $\rho(\sigma)u(\alpha - u), \gamma(\beta - \sigma) - \frac{A_{ox}u\sigma}{\alpha(k_{ox} + |\sigma|)} \in L^2(0, T; L^2(\Omega))$ . Por lo tanto, por la regulari-

dad parabólica nuevamente, se concluye que  $u, \sigma \in L^2(0, T; H^2(\Omega)) \cap C([0, T]; H^1(\Omega))$  y  $\partial_t u, \partial_t \sigma \in L^2(Q)$ . Para obtener la regularidad clásica, se puede usar un argumento de tipo *bootstrapping* para concluir que  $\rho(\sigma)u(\alpha - u)$  y  $\gamma(\beta - \sigma) - \frac{A_{ox}u\sigma}{\alpha(k_{ox} + |\sigma|)}$  pertenecen a  $C([0, T]; C^{0,\nu}(\bar{\Omega}))$ ; y luego, usando la máxima regularidad Hölder (ver (Feireisl and Novotný, 2009), Teorema 10.23), se concluye que  $u, \sigma \in C([0, T]; C^{2,\nu}(\bar{\Omega}))$  y  $\partial_t u, \partial_t \sigma \in C([0, T]; C^{0,\nu}(\bar{\Omega}))$ .  $\square$

### 3.2. Análisis numérico del modelo

En esta sección se presentan los resultados obtenidos desde el punto de vista del análisis numérico para el modelo biomatemático de transición proliferativa a invasiva de células gliales (3), considerando  $D(x, \sigma) = D_1 > 0$  constante.

**3.2.1. Esquema numérico  $U\sigma$ .** En esta sección, se construye y se analiza un esquema numérico para aproximar las soluciones débiles del modelo biomatemático de la transición proliferativa a invasiva de células gliales (4). Se propone un esquema numérico totalmente discreto basado en el método de FE, que está bien planteado y preserva la no negatividad de las variables discretas, así como un principio del máximo para estas. Se asume una partición de  $[0, T]$  con paso del tiempo  $k = T/N : (t_n = nk)_{n=0}^{n=N}$ .

Para la discretización del espacio, se considera una familia de triangulaciones regulares y cuasiuniformes de  $\bar{\Omega}$ ,  $\{\mathcal{T}_h\}_{h>0}$ , constituidas por símlices  $K$  (triángulos en  $2D$  y tetraedros en  $3D$ ) con ángulos interiores menores o iguales que  $\pi/2$  (triangulaciones no obtusas), tales que  $\bar{\Omega} = \cup_{K \in \mathcal{T}_h} K$ , donde  $h = \max_{K \in \mathcal{T}_h} h_K$ , siendo  $h_K$  el diámetro de  $K$ . Una triangulación  $\{\mathcal{T}_h\}_{h>0}$  de

$\Omega$  es cuasiuniforme, si existen constantes positivas  $C_1, C_2$ , tales que para cada  $K \in \{\mathcal{T}_h\}_{h>0}$

$$C_1 h \leq \rho(K) \quad \text{y} \quad \text{diam}(K) \leq C_2 h,$$

donde  $\rho(K)$  es el diámetro del mayor círculo inscrito en  $K$  y  $\text{diam}(K)$  es el diámetro del menor círculo que contiene a  $K$  (ver (Brenner and Scott, 1994), pág. 107). Se considera el siguiente

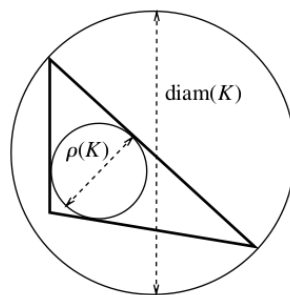


Figura 6.  $\text{diam}(K)$  y  $\rho(K)$  para un triángulo  $K$  en  $\mathbb{R}^2$ .

espacio de elementos finitos para  $[u, \sigma]$  :

$$\mathcal{X} = \{u \in C(\bar{\Omega}) : u|_K \in \mathbb{P}_1 \quad \forall K \in \mathcal{T}_h\} \subset H^1(\Omega),$$

donde  $\mathbb{P}_1$  denota el conjunto de todos los polinomios de grado menor o igual que 1. Además, sea  $\mathcal{J}$  el conjunto de vértices de  $\mathcal{T}_h$ , se denota el conjunto de todos los nodos de  $\mathcal{T}_h$  por  $\mathcal{N}_h = \{a_j\}_{j \in \mathcal{J}}$  y las funciones base estándar para  $\mathcal{X}$  por  $\{\varphi_{a_j}\}_{j \in \mathcal{J}}$ .

**3.2.1.1. Operadores de interpolación.** A partir de ahora, se considera el operador de interpolación  $\mathcal{P} : H^1(\Omega) \rightarrow \mathcal{X}$  tal que para cada  $m \in H^1(\Omega)$ ,  $\mathcal{P}m \in \mathcal{X}$ , satisface

$$(\nabla(\mathcal{P}m - m), \nabla \bar{m}) + (\mathcal{P}m - m, \bar{m}) = 0, \quad \forall \bar{m} \in \mathcal{X}. \quad (7)$$

Utilizando el Teorema de Lax-Milgram se tiene que el operador de interpolación  $\mathcal{P}$  está bien definido. Además, se cumplen los siguientes propiedades de interpolación y estabilidad (ver (Brenner and Scott, 1994; Guillén-González and Gutiérrez-Santacreu, 2019)):

$$\|m - \mathcal{P}m\|_{L^2} + h\|m - \mathcal{P}m\|_{H^1} \leq Ch^2\|m\|_{H^2}, \quad \forall m \in H^2(\Omega), \quad (8)$$

$$\|m - \mathcal{P}m\|_{L^2} \leq Ch\|m\|_{H^1}, \quad \forall m \in H^1(\Omega), \quad (9)$$

$$\|\mathcal{P}m\|_{H^1} \leq \|m\|_{H^1}. \quad (10)$$

Se denota el operador de interpolación nodal por  $I_h : C(\bar{\Omega}) \rightarrow \mathcal{X}$ , el cual se define como

$$I_h(m(x)) = \sum_{j \in \mathcal{J}} m(a_j) \varphi_{a_j}(x).$$

Se introduce el semi-producto interno en  $C(\overline{\Omega})$ , conocido en la literatura como *mass lumping* (que es un producto interno en  $\mathcal{X}$ ) y su semi-norma inducida (norma en  $\mathcal{X}$ ):

$$(m_1, m_2)^h := \int_{\Omega} I_h(m_1 m_2) \, d\mathbf{x} = \sum_{j \in \mathcal{J}} m_1(a_j) m_2(a_j) \int_{\Omega} \varphi_{a_j}(x) \, d\mathbf{x}, \quad (11)$$

$$|m|_h = \sqrt{(m, m)^h}.$$

La condición de que  $\mathcal{X}$  es generado por elementos finitos  $\mathbb{P}_1$  y el uso del operador mass lumping (definido en (11)), son necesarios para obtener una formulación discreta adecuada para las variables discretas  $[u_h^n, \sigma_h^n]$ , con el fin de garantizar la no negatividad de la soluciones discretas, así como un principio del máximo para las incógnitas (ver (15) y Lema 3.7 abajo). Más aún, se introduce el operador de proyección  $Q^h : L^2(\Omega) \rightarrow \mathcal{X}$  definido por

$$(Q^h m, \bar{m})^h = (m, \bar{m}), \quad \forall \bar{m} \in \mathcal{X}. \quad (12)$$

**Observación 3.4.** En  $\mathcal{X}$ , las normas  $|\cdot|_h$  y  $\|\cdot\|_{L^2}$  son uniformemente equivalentes con respecto a  $h$  (ver (Becker et al., 2008)). Además, las siguientes propiedades son válidas para todo  $m_1, m_2 \in \mathcal{X}$  (ver (Barrett and Blowey, 2004)):

$$|(m_1, m_2)^h - (m_1, m_2)| \leq Ch \|m_1\|_{L^2} \|\nabla m_2\|_{L^2}. \quad (13)$$

$$|(m_1, m_2)^h - (m_1, m_2)| \leq Ch^2 \|m_1\|_{H^1} \|\nabla m_2\|_{H^1}. \quad (14)$$

**3.2.1.2. Definición del esquema  $U\sigma$ .** Teniendo en cuenta la formulación débil (6), se considera el siguiente esquema numérico de primer orden en el tiempo, lineal y desacoplado (se refiere “esquema  $U\sigma$ ”, debido a las variables correspondientes del sistema).

Esquema  $U\sigma$ :

- **Inicialización:** Sea  $[u_h^0, \sigma_h^0] = [Q^h u_0, Q^h \sigma_0] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$ .
- **Paso de tiempo  $n$ :** Dado el vector  $[u_h^{n-1}, \sigma_h^{n-1}] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$ , calcular  $[u_h^n, \sigma_h^n] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$  tal que

$$\begin{cases} 1) (\delta_t u_h^n, \bar{u})^h + D_1(\nabla u_h^n, \nabla \bar{u}) = (\rho(\sigma_h^{n-1}) u_h^{n-1} (\alpha - u_h^n), \bar{u})^h, \\ 2) (\delta_t \sigma_h^n, \bar{\sigma})^h + d_\sigma(\nabla \sigma_h^n, \nabla \bar{\sigma}) + \gamma(\sigma_h^n, \bar{\sigma})^h = \gamma(\beta, \bar{\sigma})^h - \left( \frac{A_{ox} u_h^n \sigma_h^n}{\alpha(k_{ox} + \sigma_h^{n-1})}, \bar{\sigma} \right)^h, \end{cases} \quad (15)$$

para todo  $[\bar{u}, \bar{\sigma}] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$ . A partir de ahora, se usa la notación  $\delta_t z_h^n = \frac{z_h^n - z_h^{n-1}}{k}$ .

**Observación 3.5.** Observe que si  $0 \leq u_0 \leq \alpha$  y  $0 \leq \sigma_0 \leq \beta$ , entonces  $0 \leq u_h^0 \leq \alpha$  y  $0 \leq \sigma_h^0 \leq \beta$ .

De hecho, de (12) se tiene que

$$(u_h^0, \bar{m})^h = (Q^h u_0, \bar{m})^h = (u_0, \bar{m}), \quad \forall \bar{m} \in \mathcal{X};$$

luego, tomando  $\bar{m} = I_h([u_h^0]_-) \in \mathcal{X}$ , donde  $[u_h^0]_- = \min\{u_h^0, 0\} \leq 0$ , se deduce que

$$\int_{\Omega} I_h(( [u_h^0]_- )^2) dx = (u_0, I_h([u_h^0]_-)) \leq 0,$$

lo que implica que  $I_h([u_h^0]_-) = 0$ , y por lo tanto,  $u_h^0 \geq 0$ . Por otra parte, considerando  $v_h^0 = u_h^0 - \alpha$ , de (12) se tiene

$$(v_h^0, \bar{m})^h = (u_h^0 - \alpha, \bar{m})^h = (Q^h u_0 - \alpha, \bar{m})^h = (u_0 - \alpha, \bar{m}), \quad \forall \bar{m} \in \mathcal{X},$$

de donde, tomando  $\bar{m} = I_h([v_h^0]_+) \in \mathcal{X}$ , donde  $[v_h^0]_+ = \max\{v_h^0, 0\} \geq 0$ , se tiene que

$$\int_{\Omega} I_h(( [v_h^0]_+ )^2) dx = (u_0 - \alpha, I_h([v_h^0]_+)) \leq 0,$$

lo que implica que  $v_h^0 \leq 0$ , y por lo tanto,  $u_h^0 \leq \alpha$ . Procediendo de manera análoga, se tiene que  $0 \leq \sigma_h^0 \leq \beta$ .

**Observación 3.6.** Sin pérdida de generalidad en el análisis numérico del esquema  $U\sigma$ , por conveniencia en la escritura se asumen los parámetros positivos  $k_{ox} = \frac{A_{ox}}{\alpha} = 1$ .

**3.2.1.3. Positividad, principio del máximo y buena postura.** En esta subsección se demuestra que el esquema  $U\sigma$  está bien puesto y preserva la no negatividad tanto para  $u_h^n$  como para  $\sigma_h^n$ , así como un principio del máximo para cada una de ellas, independiente del tiempo  $n$ , análogo al caso continuo (ver Teorema 3.2). Lo anterior, motivado por el fenómeno biofísico tra-

tado y el significado de cada una de las variables en estudio. En adelante, se denota en general

$$[z]_- = \min\{z, 0\} \leq 0, [z]_+ = \max\{z, 0\} \geq 0.$$

**Lema 3.7. (Positividad y principio del máximo para  $u_h^n$  y  $\sigma_h^n$ )** Sea  $\{[u_h^n, \sigma_h^n]\}_{n \in \mathbb{N}}$ , la sucesión definida en el esquema  $U\sigma$ . Si  $0 \leq u_h^{n-1} \leq \alpha$  y  $0 \leq \sigma_h^{n-1} \leq \beta$ , entonces  $0 \leq u_h^n \leq \alpha$  y  $0 \leq \sigma_h^n \leq \beta$ .

*Demostración.* Tomando  $\bar{u} = I_h([u_h^n]_-) \in \mathcal{X}$  en (15)<sub>1</sub>, donde

$$I_h([u_h^n]_-(\mathbf{x})) = \sum_{j \in \mathcal{J}} [u_h^n]_-(a_j) \varphi_{a_j}(\mathbf{x}) \leq 0,$$

se tiene que

$$\begin{aligned} & (\delta_t u_h^n, I_h([u_h^n]_-))^h + D_1(\nabla u_h^n, \nabla I_h([u_h^n]_-)) \\ & + (\rho(\sigma_h^{n-1}) u_h^{n-1} u_h^n, I_h([u_h^n]_-))^h = \alpha (\rho(\sigma_h^{n-1}) u_h^{n-1}, I_h([u_h^n]_-))^h. \end{aligned} \quad (16)$$

Ahora, teniendo en cuenta que  $\rho(\sigma_h^{n-1}), u_h^{n-1} \geq 0$ , de (11) se sigue que

$$(\rho(\sigma_h^{n-1}) u_h^{n-1} u_h^n, I_h([u_h^n]_-))^h = \int_{\Omega} I_h(\rho(\sigma_h^{n-1}) u_h^{n-1} ([u_h^n]_-)^2) dx \geq 0. \quad (17)$$

Además, de la definición del operador nodal  $I_h$ , el semi-producto interno  $(\cdot, \cdot)^h$ , recordando que  $u_h^n = I_h([u_h^n]_+) + I_h([u_h^n]_-)$ , y utilizando el hecho de que  $(I_h(u))^2 \leq I_h(u^2)$  para todo  $u \in C(\bar{\Omega})$ , se

obtiene que

$$(\delta_t u_h^n, I_h([u_h^n]_-))^h = \frac{1}{k} \int_{\Omega} I_h([u_h^n]_-^2) dx - \frac{1}{k} \int_{\Omega} I_h(u_h^{n-1} [u_h^n]_-) dx \geq \frac{1}{k} \|I_h([u_h^n]_-)\|_{L^2}^2, \quad (18)$$

lo anterior, siempre que  $u_h^{n-1} \geq 0$ . Adicionalmente, teniendo en cuenta que se está considerando para la discretización del espacio  $\Omega$ , una triangulación en la que los ángulos interiores de los triángulos o tetraedros son menores o iguales que  $\pi/2$ , se puede deducir que  $(\nabla I_h([u_h^n]_+), \nabla I_h([u_h^n]_-)) \geq 0$  (ver (Ciarlet and Raviart, 1973)), por lo tanto, se tiene que

$$\begin{aligned} D_1(\nabla u_h^n, \nabla I_h([u_h^n]_-)) &= D_1(\nabla I_h([u_h^n]_+), \nabla I_h([u_h^n]_-)) + D_1(\nabla I_h([u_h^n]_-), \nabla I_h([u_h^n]_-)) \\ &\geq D_1 \|\nabla I_h([u_h^n]_-)\|_{L^2}^2. \end{aligned} \quad (19)$$

Así, a partir de (16)-(19), se tiene que

$$\frac{1}{k} \|I_h([u_h^n]_-)\|_{L^2}^2 + D_1 \|\nabla I_h([u_h^n]_-)\|_{L^2}^2 \leq \alpha \int_{\Omega} I_h(\rho(\sigma_h^{n-1}) u_h^{n-1} [u_h^n]_-) dx \leq 0,$$

obteniendo que  $[u_h^n]_- = 0$ , y por lo tanto,  $u_h^n \geq 0$ . De manera análoga, a partir de (15)<sub>2</sub>, tomando

$\bar{\sigma} = I_h([\sigma_h^n]_-) \in \mathcal{X}$ , se tiene que

$$\begin{aligned} (\delta_t \sigma_h^n, I_h([\sigma_h^n]_-))^h + d_{\sigma}(\nabla \sigma_h^n, \nabla I_h([\sigma_h^n]_-)) \\ + \gamma(\sigma_h^n, I_h([\sigma_h^n]_-))^h = \gamma(\beta, I_h([\sigma_h^n]_-))^h - \left( \frac{u_h^n \sigma_h^n}{1 + \sigma_h^{n-1}}, I_h([\sigma_h^n]_-) \right)^h. \end{aligned} \quad (20)$$

Note que  $\gamma(\sigma_h^n, I_h([\sigma_h^n]_-))^h = \gamma \int_{\Omega} I_h(([\sigma_h^n]_-)^2) dx \geq \gamma \|I_h([\sigma_h^n]_-)\|_{L^2}^2$ . Así, similar a lo argumentado en (18)-(19), de (20) se sigue que

$$\frac{1}{k} \|I_h([\sigma_h^n]_-)\|_{L^2}^2 + \lambda_{\sigma} \|I_h([\sigma_h^n]_-)\|_{H^1}^2 \leq \gamma(\beta, I_h([\sigma_h^n]_-))^h - \left( \frac{u_h^n \sigma_h^n}{1 + \sigma_h^{n-1}}, I_h([\sigma_h^n]_-) \right)^h \leq 0,$$

siendo  $\lambda_{\sigma} = \min\{d_{\sigma}, \gamma\}$ . Aquí, fue usado que  $\beta, \gamma > 0, u_h^n \geq 0$  y

$$\left( \frac{u_h^n \sigma_h^n}{1 + \sigma_h^{n-1}}, I_h([\sigma_h^n]_-) \right)^h = \int_{\Omega} I_h \left( \frac{u_h^n ([\sigma_h^n]_-)^2}{1 + \sigma_h^{n-1}} \right) dx \geq 0.$$

Lo anterior garantiza que  $\sigma_h^n \geq 0$ . Ahora, se prueba el principio del máximo. Para ello se definen las siguientes funciones auxiliares  $v_h^n = u_h^n - \alpha \in \mathcal{X}$  y  $w_h^n = \sigma_h^n - \beta \in \mathcal{X}$ . De (15) se sigue que

$$\begin{cases} 1) (\delta_t v_h^n, \bar{u})^h + D_1(\nabla v_h^n, \nabla \bar{u}) = -(\rho(\sigma_h^{n-1}) u_h^{n-1} v_h^n, \bar{u})^h, \\ 2) (\delta_t w_h^n, \bar{\sigma})^h + d_{\sigma}(\nabla w_h^n, \nabla \bar{\sigma}) + \gamma(w_h^n, \bar{\sigma})^h = - \left( \frac{u_h^n \sigma_h^n}{1 + \sigma_h^{n-1}}, \bar{\sigma} \right)^h, \end{cases} \quad (21)$$

para todo  $[\bar{u}, \bar{\sigma}] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$ . Tomando  $\bar{u} = I_h([v_h^n]_+) \geq 0$  y  $\bar{\sigma} = I_h([w_h^n]_+) \geq 0$  en (21), siguiendo el mismo argumento de la primera parte de esta prueba, se sigue que  $[v_h^n]_+ = 0$  y  $[w_h^n]_+ = 0$ . En consecuencia,  $v_h^n \leq 0$  y  $w_h^n \leq 0$ , lo que concluye la prueba.  $\square$

**Proposición 3.8. (Buena postura del esquema  $U\sigma$ )** *Bajo la hipótesis del Lema 3.7, existe una única  $[u_h^n, \sigma_h^n] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$  solución del esquema  $U\sigma$ .*

*Demostración.* Observe que tanto (15)<sub>1</sub> como (15)<sub>2</sub> son esquemas lineales, así, para mostrar que

existen soluciones únicas  $[u_h^n, \sigma_h^n] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$  de (15), es suficiente probar la unicidad. Se probará inicialmente la unicidad para  $u_h^n$ . Dada  $[u_h^{n-1}, \sigma_h^{n-1}] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$  tal que  $\beta \geq \sigma_h^{n-1} \geq 0$ , entonces  $\rho(\sigma_h^{n-1}) \geq 0$ . Suponga que existen  $u_{h,1}^n, u_{h,2}^n \in \mathcal{X}$  dos posibles soluciones de  $(15)_1$ . Denotando por  $u_h^n = u_{h,1}^n - u_{h,2}^n$ , tomando la diferencia entre las dos ecuaciones resultantes de  $(15)_1$  satisfechas por  $u_{h,1}^n$  y  $u_{h,2}^n$  respectivamente, se tiene que  $u_h^n$  satisface

$$\frac{1}{k}(u_h^n, \bar{u})^h + D_1(\nabla u_h^n, \nabla \bar{u}) = -(\rho(\sigma_h^{n-1})u_{h,1}^{n-1}u_h^n, \bar{u})^h, \quad \forall \bar{u} \in \mathcal{X}. \quad (22)$$

Tomando  $\bar{u} = u_h^n$  en (22), usando la primera parte de la Observación 3.4, se tiene que

$$\frac{1}{k}\|u_h^n\|_{L^2}^2 + D_1\|\nabla u_h^n\|_{L^2}^2 = -(\rho(\sigma_h^{n-1})u_{h,1}^{n-1}, (u_h^n)^2)^h \leq 0,$$

lo que implica que  $u_{h,1}^n = u_{h,2}^n$ . De manera análoga, conociendo la existencia y unicidad de  $u_h^n \in \mathcal{X}$ , se muestra la unicidad de  $\sigma_h^n \in \mathcal{X}$  solución de  $(15)_2$ . En efecto, si  $\sigma_{h,1}^n$  y  $\sigma_{h,2}^n$  son dos posibles soluciones de  $(15)_2$ , tomando  $\sigma_h^n = \sigma_{h,1}^n - \sigma_{h,2}^n$ , entonces  $\sigma_h^n$  satisface que

$$\frac{1}{k}(\sigma_h^n, \bar{\sigma})^h + d_\sigma(\nabla \sigma_h^n, \nabla \bar{\sigma}) + \gamma(\sigma_h^n, \bar{\sigma})^h = -\left(\frac{u_h^n \sigma_h^n}{1 + \sigma_{h,1}^{n-1}}, \bar{\sigma}\right)^h, \quad \forall \bar{\sigma} \in \mathcal{X}. \quad (23)$$

Así, tomando  $\bar{\sigma} = \sigma_h^n$  en (23), se obtiene que

$$\frac{1}{k}\|\sigma_h^n\|_{L^2}^2 + \lambda_\sigma\|\sigma_h^n\|_{H^1}^2 = -\left(\frac{u_h^n}{1 + \sigma_{h,1}^{n-1}}, (\sigma_h^n)^2\right)^h \leq 0,$$

concluyendo así que  $\sigma_h^n = 0$  y por ende,  $\sigma_{h,1}^n = \sigma_{h,2}^n$ .  $\square$

**3.2.2. Estimaciones uniformes.** Para llevar a cabo un análisis de convergencia, es necesario derivar algunas estimaciones uniformes tanto en normas débiles como fuertes para las variables discretas  $u_h^n$  y  $\sigma_h^n$ , análogas a las estimaciones de energía satisfechas en el modelo continuo. Con este objetivo en mente, se recuerda el siguiente lema:

**Lema 3.9. (Lema de Gronwall discreto)** ((Heywood and Rannacher, 1990, p. 369)) *Asuma que  $k > 0$  y  $B, b^m, d^m, g^m, h^m \geq 0$  satisfacen que*

$$d^{m+1} + k \sum_{i=0}^m b^{i+1} \leq k \sum_{i=0}^m g^i d^i + k \sum_{i=0}^m h^i + B, \quad \forall m \geq 0.$$

Entonces

$$d^{m+1} + k \sum_{i=0}^m b^{i+1} \leq \exp\left(k \sum_{i=0}^m g^i\right) \left(k \sum_{i=0}^m h^i + B\right), \quad \forall m \geq 0.$$

Ahora, se muestran algunas estimaciones uniformes tanto en normas débiles como fuertes para las variables discretas  $u_h^n$  y  $\sigma_h^n$ .

**Lema 3.10.** *Sea  $[u_h^0, \sigma_h^0] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$  tal que  $0 \leq u_h^0 \leq \alpha$  y  $0 \leq \sigma_h^0 \leq \beta$ . Si  $[u_h^n, \sigma_h^n]$  es solución de (15), entonces*

$$\|[u_h^n, \sigma_h^n]\|_{L^\infty} \leq K_0 \quad \forall n \geq 0. \tag{24}$$

*Demostración.* La prueba es una consecuencia inmediata del principio del máximo presentado en el Lema 3.7, independiente de paso del tiempo  $n$ , y del hecho de que las funciones en  $\mathcal{X}$  son globalmente continuas.  $\square$

**Lema 3.11.** Sean  $u_0, \sigma_0 \in L^2(\Omega)$ . Bajo la hipótesis del Lema 3.10, entonces  $[u_h^n, \sigma_h^n]$  es acotada uniformemente en  $l^\infty(0, T; L^2(\Omega) \times L^2(\Omega)) \cap l^2(0, T; H^1(\Omega) \times H^1(\Omega))$ .

*Demostración.* Tomando  $\bar{u} = u_h^n$  en (15)<sub>1</sub>, recordando que  $\rho$  es acotada globalmente,  $\rho(\sigma_h^{n-1}) \geq 0$ , usando las desigualdades de Hölder y Young, la Observación 3.4, el Lema 3.10 y que  $2A(A - B) = (A^2 - B^2) + (A - B)^2$ , se obtiene que

$$\begin{aligned}
 \frac{1}{2} \delta_t \|u_h^n\|_{L^2}^2 + \frac{k}{2} \|\delta_t u_h^n\|_{L^2}^2 + D_1 \|\nabla u_h^n\|_{L^2}^2 + (\rho(\sigma_h^{n-1}) u_h^{n-1} u_h^n, u_h^n)^h &= \alpha(\rho(\sigma_h^{n-1}) u_h^{n-1}, u_h^n)^h \\
 &= k\alpha(\rho(\sigma_h^{n-1}) u_h^{n-1}, \delta_t u_h^n)^h + \alpha(\rho(\sigma_h^{n-1}) u_h^{n-1}, u_h^{n-1})^h \\
 &\leq k\alpha \|\rho(\sigma_h^{n-1})\|_{L^\infty} \|u_h^{n-1}\|_{L^2} \|\delta_t u_h^n\|_{L^2} + \alpha \|\rho(\sigma_h^{n-1})\|_{L^\infty} \|u_h^{n-1}\|_{L^2}^2 \\
 &\leq \frac{k}{4} \|\delta_t u_h^n\|_{L^2}^2 + (1+k)C \|u_h^{n-1}\|_{L^2}^2.
 \end{aligned} \tag{25}$$

Entonces, multiplicando (25) por  $2k$  se tiene que

$$\|u_h^n\|_{L^2}^2 - \|u_h^{n-1}\|_{L^2}^2 + kD_1 \|u_h^n\|_{L^2}^2 \leq k(1+k)C \|u_h^{n-1}\|_{L^2}^2.$$

Sumando desde  $n = 1$  hasta  $n = r$ , y teniendo en cuenta el Lema de Gronwall (Lema 3.9), se concluye que  $u_h^n$  es acotada en  $l^\infty(0, T; L^2(\Omega)) \cap l^2(0, T; H^1(\Omega))$ . De manera análoga, recordando que  $u_h^n, \sigma_h^{n-1} \geq 0$ , tomando  $\bar{\sigma} = \sigma_h^n$  en (15)<sub>2</sub>, se sigue que

$$\begin{aligned}
 \frac{1}{2} \delta_t \|\sigma_h^n\|_{L^2}^2 + \frac{k}{2} \|\delta_t \sigma_h^n\|_{L^2}^2 + d_\sigma \|\nabla \sigma_h^n\|_{L^2}^2 + \gamma \|\sigma_h^n\|_{L^2}^2 + \left( \frac{u_h^n}{1 + \sigma_h^{n-1}}, (\sigma_h^n)^2 \right)^h &\leq \gamma(\beta, \sigma_h^n)^h \\
 &\leq \frac{\gamma}{2} \|\sigma_h^n\|_{L^2}^2 + C.
 \end{aligned} \tag{26}$$

Recordando que  $\lambda_\sigma = \min\{d_\sigma, \gamma\}$ , multiplicando (26) por  $2k$  se sigue que

$$\|\sigma_h^n\|_{L^2}^2 - \|\sigma_h^{n-1}\|_{L^2}^2 + k\lambda_\sigma \|\sigma_h^n\|_{H^1}^2 \leq kC.$$

Sumando desde  $n = 1$  hasta  $n = r$ , se concluye que  $\sigma_h^n$  es acotada en  $l^\infty(0, T; L^2(\Omega)) \cap l^2(0, T; H^1(\Omega))$ .

□

**Lema 3.12.** Sean  $u_0, \sigma_0 \in H^1(\Omega)$ . Bajo la hipótesis del Lema 3.11, existe una constante  $C > 0$  depende de los datos  $(D_1, d_\sigma, \alpha, \beta, u_0, \sigma_0, T, \Omega)$ , pero es independiente de  $k, h$  y  $n$ , tal que

$$\|[u_h^n, \sigma_h^n]\|_{H^1}^2 + k \sum_{m=1}^n \|[\delta_t u_h^m, \delta_t \sigma_h^m]\|_{L^2}^2 \leq C, \quad \forall n \geq 1. \quad (27)$$

*Demostración.* Tomando  $\bar{u} = \delta_t u_h^n \in \mathcal{X}$  en (15)<sub>1</sub>, y procediendo análogamente como en (25) se obtiene

$$\begin{aligned} \|\delta_t u_h^n\|_{L^2}^2 + \frac{D_1}{2} \delta_t \|\nabla u_h^n\|_{L^2}^2 + \frac{kD_1}{2} \|\delta_t \nabla u_h^n\|_{L^2}^2 &\leq (\rho(\sigma_h^{n-1}) u_h^{n-1} (\alpha - u_h^n), \delta_t u_h^n)^h \\ &\leq \|[\rho(\sigma_h^{n-1}), u_h^{n-1}]\|_{L^\infty} \|\alpha - u_h^n\|_{L^2} \|\delta_t u_h^n\|_{L^2} \\ &\leq \frac{1}{2} \|\delta_t u_h^n\|_{L^2}^2 + C \|\alpha - u_h^n\|_{L^2}^2, \end{aligned}$$

lo que implica que

$$D_1 \delta_t \|\nabla u_h^n\|_{L^2}^2 + kD_1 \|\delta_t \nabla u_h^n\|_{L^2}^2 + \|\delta_t u_h^n\|_{L^2}^2 \leq C \|\alpha - u_h^n\|_{L^2}^2. \quad (28)$$

Entonces, multiplicando (28) por  $k$  y sumando desde  $n = 1$  hasta  $n = r$ , y teniendo en cuenta el Lema 3.11 ( $u_h^n$  es acotada en  $l^\infty(0, T; L^2(\Omega))$  y  $\alpha - u_h^n$  es acotada en  $l^2(0, T; L^2(\Omega))$ ) se concluye que  $u_h^n$  es acotada en  $l^\infty(0, T; H^1(\Omega))$  y  $\delta_t u_h^n$  es acotada en  $l^\infty(0, T; L^2(\Omega))$ . Ahora, tomando  $\bar{\sigma} = \delta_t \sigma_h^n \in \mathcal{X}$  en (15)<sub>2</sub>, y recordando que  $\lambda_\sigma = \min\{d_\sigma, \gamma\}$ , se sigue que

$$\begin{aligned} \|\delta_t \sigma_h^n\|_{L^2}^2 + \frac{\lambda_\sigma}{2} \delta_t \|\sigma_h^n\|_{H^1}^2 + \frac{k\lambda_\sigma}{2} \|\delta_t \sigma_h^n\|_{H^1}^2 &\leq - \left( \frac{u_h^n \sigma_h^n}{1 + \sigma_h^{n-1}}, \delta_t \sigma_h^n \right)^h + \gamma(\beta, \delta_t \sigma_h^n)^h \\ &\leq \|u_h^n\|_{L^\infty} \|\sigma_h^n\|_{L^2} \|\delta_t \sigma_h^n\|_{L^2} + C \|\delta_t \sigma_h^n\|_{L^2} \\ &\leq \frac{1}{2} \|\delta_t \sigma_h^n\|_{L^2}^2 + C \|\sigma_h^n\|_{L^2}^2 + C. \end{aligned} \quad (29)$$

De (29) se sigue que

$$\lambda_\sigma \delta_t \|\sigma_h^n\|_{H^1}^2 + k\lambda_\sigma \|\delta_t \sigma_h^n\|_{H^1}^2 + \|\delta_t \sigma_h^n\|_{L^2}^2 \leq C \|\sigma_h^n\|_{L^2}^2 + C. \quad (30)$$

Multiplicando (30) por  $k$ , sumando desde  $n = 1$  a  $n = r$ , y teniendo en cuenta que  $\sigma_h^n$  es acotada en  $l^\infty(0, T; L^2(\Omega))$  (ver Lema 3.11), se concluye que  $\sigma_h^n$  es acotada en  $l^\infty(0, T; H^1(\Omega))$  y  $\delta_t \sigma_h^n$  es acotada en  $l^2(0, T; L^2(\Omega))$ . Lo anterior concluye la demostración de (27).  $\square$

Finalmente, se presenta el siguiente resultado necesario para garantizar tasas de convergencia óptimas.

**Lema 3.13.** *Bajo la hipótesis del Lema 3.12, si  $k < \frac{\min\{d_\sigma, \gamma\}}{2(1 + \beta^2)} = \frac{\lambda_\sigma}{2(1 + \beta^2)}$ , se tiene la siguiente estimación*

$$\|[\delta_t u_h^n, \delta_t \sigma_h^n]\|_{L^2}^2 + k \sum_{m=1}^n \|[\delta_t u_h^m, \delta_t \sigma_h^m]\|_{H^1}^2 \leq C, \quad \forall n \geq 1, \quad (31)$$

donde la constante  $C > 0$  depende de los datos  $(D_1, d_\sigma, \alpha, \beta, u_0, \sigma_0, T, \Omega)$ , pero es independiente de  $k, h$  y  $n$ .

**Observación 3.14.** La condición sobre el parámetro de tiempo  $k$  en el Lema 3.13 no es una restricción sustancial en el sentido de que para situaciones reales, el coeficiente  $\beta$  es pequeño en comparación con la constante de difusión de oxígeno  $d_\sigma$  y  $\gamma$  (ver por ejemplo (Gómez, 2017) y las referencias allí citadas). De hecho, según la Tabla 1 abajo, que proviene de datos clínicos, el valor de  $\beta$  es muy pequeño, mientras que  $d_\sigma$  y  $\gamma$  toman valores suficientemente grandes.

*Demostración.* Denotando por  $\tilde{u}_h^{n+1} = \delta_t u_h^{n+1}$  y  $\tilde{\sigma}_h^{n+1} = \delta_t \sigma_h^{n+1}$ , computando la derivada discreta en tiempo de (15)<sub>1</sub> y (15)<sub>2</sub>, usando las siguientes igualdades  $\delta_t(a^n b^n) = (\delta_t a^n) b^{n-1} + a^n (\delta_t b^n)$  y  $\delta_t(a^n b^n c^{n+1}) = (\delta_t a^n) b^{n-1} c^n + a^n (\delta_t b^n) c^n + a^n b^n (\delta_t c^{n+1})$ , se obtiene que  $\tilde{u}_h^{n+1}$  y  $\tilde{\sigma}_h^{n+1}$  satisfacen:

$$\begin{aligned} (\delta_t \tilde{u}_h^{n+1}, \bar{u})^h + D_1(\nabla \tilde{u}_h^{n+1}, \nabla \bar{u}) + (\rho(\sigma_h^n) u_h^n \tilde{u}_h^{n+1}, \bar{u})^h &= \alpha(\rho(\sigma_h^n) \tilde{u}_h^n + u_h^{n-1} \delta_t(\rho(\sigma_h^n)), \bar{u})^h \\ &\quad - (\rho(\sigma_h^n) \tilde{u}_h^n u_h^n + \delta_t(\rho(\sigma_h^n)) u_h^{n-1} u_h^n, \bar{u})^h, \end{aligned} \quad (32)$$

$$\begin{aligned} (\delta_t \tilde{\sigma}_h^{n+1}, \bar{\sigma})^h + d_\sigma(\nabla \tilde{\sigma}_h^{n+1}, \nabla \bar{\sigma}) + \gamma(\tilde{\sigma}_h^{n+1}, \bar{\sigma})^h &= -\frac{1}{k} \left( \frac{u_h^{n+1} \sigma_h^{n+1} - u_h^n \sigma_h^n + u_h^{n+1} \sigma_h^{n+1} \sigma_h^{n-1} - u_h^n \sigma_h^n \sigma_h^n}{(1 + \sigma_h^{n-1})(1 + \sigma_h^n)}, \bar{\sigma} \right)^h \\ &= -\left( \frac{\tilde{u}_h^{n+1} \sigma_h^n + u_h^{n+1} \tilde{\sigma}_h^{n+1} + \tilde{u}_h^{n+1} \sigma_h^{n+1} \sigma_h^{n-1} + u_h^n \tilde{\sigma}_h^{n+1} \sigma_h^{n-1} - u_h^n \sigma_h^n \tilde{\sigma}_h^n}{(1 + \sigma_h^{n-1})(1 + \sigma_h^n)}, \bar{\sigma} \right)^h. \end{aligned} \quad (33)$$

Tomando  $[\bar{u}, \bar{\sigma}] = [\tilde{u}_h^{n+1}, \tilde{\sigma}_h^{n+1}] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$  en (32) y (33) respectivamente, considerando  $\lambda_\sigma$  como

en la prueba del Lema 3.7, usando las desigualdades de Hölder y Young, teniendo en cuenta que

$u_h^n, \sigma_h^n \geq 0$ ,  $\frac{\sigma_h^n}{1 + \sigma_h^n} \leq 1$  para toda  $n \geq 0$ , y recordando que  $\rho$  es globalmente Lipschitz, se tiene que:

$$\begin{aligned} & \frac{1}{2} \delta_t \|\tilde{u}_h^{n+1}\|_{L^2}^2 + \frac{k}{2} \|\delta_t \tilde{u}_h^{n+1}\|_{L^2}^2 + D_1 \|\nabla \tilde{u}_h^{n+1}\|_{L^2}^2 + (\rho(\sigma_h^n) u_h^n \tilde{u}_h^{n+1}, \tilde{u}_h^{n+1})^h \\ & \leq \frac{k}{4} \|\delta_t \tilde{u}_h^{n+1}\|_{L^2}^2 + \frac{1}{2} \|\tilde{u}_h^n\|_{L^2}^2 + C(k+1) \|\rho(\sigma_h^n), \alpha - u_h^n, u_h^{n-1}\|_{L^\infty}^2 (\|\tilde{u}_h^n\|_{L^2}^2 + \|\tilde{\sigma}_h^n\|_{L^2}^2), \end{aligned} \quad (34)$$

$$\begin{aligned} & \frac{1}{2} \delta_t \|\tilde{\sigma}_h^{n+1}\|_{L^2}^2 + \frac{k}{2} \|\delta_t \tilde{\sigma}_h^{n+1}\|_{L^2}^2 + \lambda_\sigma \|\tilde{\sigma}_h^{n+1}\|_{H^1}^2 + \left( \frac{u_h^{n+1} + u_h^n \sigma_h^{n-1}}{(1 + \sigma_h^{n-1})(1 + \sigma_h^n)}, (\tilde{\sigma}_h^{n+1})^2 \right)^h \\ & = \left( \frac{u_h^n \sigma_h^n \tilde{\sigma}_h^n}{(1 + \sigma_h^{n-1})(1 + \sigma_h^n)}, \tilde{\sigma}_h^{n+1} \right)^h - \left( \frac{(k \delta_t \tilde{u}_h^{n+1} + \tilde{u}_h^n)(\sigma_h^n + \sigma_h^{n+1} \sigma_h^{n-1})}{(1 + \sigma_h^{n-1})(1 + \sigma_h^n)}, \tilde{\sigma}_h^{n+1} \right)^h \\ & \leq \|u_h^n\|_{L^\infty} \|\tilde{\sigma}_h^n\|_{L^2} \|\tilde{\sigma}_h^{n+1}\|_{L^2} + (k \|\delta_t \tilde{u}_h^{n+1}\|_{L^2} \|\tilde{\sigma}_h^{n+1}\|_{L^2} \\ & \quad + \|\tilde{u}_h^n\|_{L^2} \|\tilde{\sigma}_h^{n+1}\|_{L^2}) (1 + \|\sigma_h^{n+1}\|_{L^\infty}) \\ & \leq \frac{k}{4} \|\delta_t \tilde{u}_h^{n+1}\|_{L^2}^2 + k(1 + \|\sigma_h^{n+1}\|_{L^\infty}^2) \|\tilde{\sigma}_h^{n+1}\|_{L^2}^2 + \frac{\lambda_\sigma}{2} \|\tilde{\sigma}_h^{n+1}\|_{L^2}^2 \\ & \quad + \frac{C}{\lambda_\sigma} (1 + \|\sigma_h^{n+1}\|_{L^\infty}^2) \|\tilde{u}_h^n\|_{L^2}^2 + \frac{C}{\lambda_\sigma} \|u_h^n\|_{L^\infty}^2 \|\tilde{\sigma}_h^n\|_{L^2}^2. \end{aligned} \quad (35)$$

Sumando (34) y (35), multiplicando la expresión resultante por  $k$ , sumando desde  $j = 1$  hasta  $j = n$ ,

y recordando que  $\|\sigma_h^{n+1}\|_{L^\infty} \leq \beta$  para todo  $n \geq 0$ , se tiene que

$$\begin{aligned} & \|[\tilde{u}_h^{n+1}, \tilde{\sigma}_h^{n+1}]\|_{L^2}^2 + D_1 k \sum_{j=1}^n \|\nabla \tilde{u}_h^{j+1}\|_{L^2}^2 + k \sum_{j=1}^n (\lambda_\sigma - 2k(1 + \beta^2)) \|\tilde{\sigma}_h^{j+1}\|_{H^1}^2 \\ & \leq \|[\tilde{u}_h^1, \tilde{\sigma}_h^1]\|_{L^2}^2 + C(k+1) k \sum_{j=1}^n \left( \|\tilde{u}_h^j\|_{L^2}^2 + \|\tilde{\sigma}_h^j\|_{L^2}^2 \right). \end{aligned} \quad (36)$$

Finalmente, se necesita ver que  $\|[\tilde{u}_h^1, \tilde{\sigma}_h^1]\|_{L^2}^2 \leq C$ . En efecto, de (15) se tiene que para toda  $[\bar{u}, \bar{\sigma}] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$ ,

$$(\tilde{u}_h^1, \bar{u})^h + kD_1(\nabla \tilde{u}_h^1, \nabla \bar{u}) + D_1(\nabla u_h^0, \nabla \bar{u}) = (\rho(\sigma_h^0)u_h^0(\alpha - u_h^1), \bar{u})^h, \quad (37)$$

$$\begin{aligned} (\tilde{\sigma}_h^1, \bar{\sigma})^h + kd_\sigma(\nabla \tilde{\sigma}_h^1, \nabla \bar{\sigma}) + d_\sigma(\nabla \sigma_h^0, \nabla \bar{\sigma}) \\ + k\gamma(\tilde{u}_h^1, \bar{u})^h + \gamma(\sigma_h^0, \bar{\sigma})^h = - \left( \frac{u_h^1 \sigma_h^1}{1 + \sigma_h^0}, \bar{\sigma} \right)^h. \end{aligned} \quad (38)$$

Entonces, considerando  $A_h : H^1(\Omega) \rightarrow \mathcal{X}$  definido por

$$(A_h z, \bar{z}) = (\nabla z, \nabla \bar{z}) + (z, \bar{z}), \quad \forall \bar{z} \in \mathcal{X},$$

se puede reescribir (37) y (38) como

$$(\tilde{u}_h^1, \bar{u})^h + kD_1(\nabla \tilde{u}_h^1, \nabla \bar{u}) + D_1(A_h u_h^0, \bar{u}) - D_1(u_h^0, \bar{u}) = (\rho(\sigma_h^0)u_h^0(\alpha - u_h^1), \bar{u})^h, \quad (39)$$

$$\begin{aligned} (\tilde{\sigma}_h^1, \bar{\sigma})^h + kd_\sigma(\nabla \tilde{\sigma}_h^1, \nabla \bar{\sigma}) + d_\sigma(A_h \sigma_h^0, \bar{\sigma}) - d_\sigma(\sigma_h^0, \bar{\sigma}) \\ + \gamma(k\tilde{\sigma}_h^1 + \sigma_h^0, \bar{\sigma})^h = - \left( \frac{u_h^1 \sigma_h^1}{1 + \sigma_h^0}, \bar{\sigma} \right)^h, \end{aligned} \quad (40)$$

para toda  $[\bar{u}, \bar{\sigma}] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$ . Tomando  $[\bar{u}, \bar{\sigma}] = [\tilde{u}_h^1, \tilde{\sigma}_h^1] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$  en (39) y (40) respectivamente y

usando (24) junto con (27) se llega a

$$\begin{cases} \|\tilde{u}_h^1\|_{L^2}^2 \leq C(\|u_h^0\|_{L^2}^2 + \|A_h u_h^0\|_{L^2}^2 + \|\alpha - u_h^1\|_{L^2}^2) \leq K_0, \\ \|\tilde{\sigma}_h^1\|_{L^2}^2 \leq C(\|\sigma_h^0\|_{L^2}^2 + \|A_h \sigma_h^0\|_{L^2}^2 + \|\sigma_h^1\|_{L^2}^2) \leq K_1. \end{cases} \quad (41)$$

Entonces, si  $k < \frac{\lambda_\sigma}{2(1 + \beta^2)}$ , usando (41) en (36), por el Lema 3.9 se concluye la prueba de (31).  $\square$

**3.2.3. Convergencia hacia soluciones débiles..** A partir de las estimaciones de estabilidad previamente obtenidas, siguiendo las ideas de (Marion and Teman, 1998), se puede probar la convergencia hacia soluciones débiles  $[u, \sigma]$  de (6) cuando  $k, h \rightarrow 0$ . Con este objetivo, se introducen las siguientes clases de funciones (ver Figura 7, donde se ejemplifica la evolución temporal para un nodo fijo  $a_j \in \mathcal{N}_h$ ):

- $[\tilde{u}_{k,h}, \tilde{\sigma}_{k,h}]$  son funciones continuas de  $[0, T]$ , lineales en cada intervalo  $(t_{n-1}, t_n)$  e iguales a  $[u_h^n, \sigma_h^n]$  en  $t = t_n$ , para cada  $n \geq 1$ .
- $[u_{k,h}^r, \sigma_{k,h}^r]$  son funciones constantes a trozos tomando el valor de  $[u_h^n, \sigma_h^n]$  en  $(t_{n-1}, t_n]$ , para cada  $n \geq 1$ .
- $[u_{k,h}^l, \sigma_{k,h}^l]$  son funciones constantes a trozos tomando el valor de  $[u_h^{n-1}, \sigma_h^{n-1}]$  en  $[t_{n-1}, t_n)$ , para cada  $n \geq 1$ .

**Teorema 3.15.** *Existe una subsucesión  $[k', h']$  de  $[k, h]$ , con  $k', h' \rightarrow 0$ , y una solución débil  $[u, \sigma]$  de (6) en  $[0, T]$ , tales que  $[\tilde{u}_{k',h'}, \tilde{\sigma}_{k',h'}]$ ,  $[u_{k',h'}^r, \sigma_{k',h'}^r]$  y  $[u_{k',h'}^l, \sigma_{k',h'}^l]$  convergen a  $[u, \sigma]$  débilmente-\**

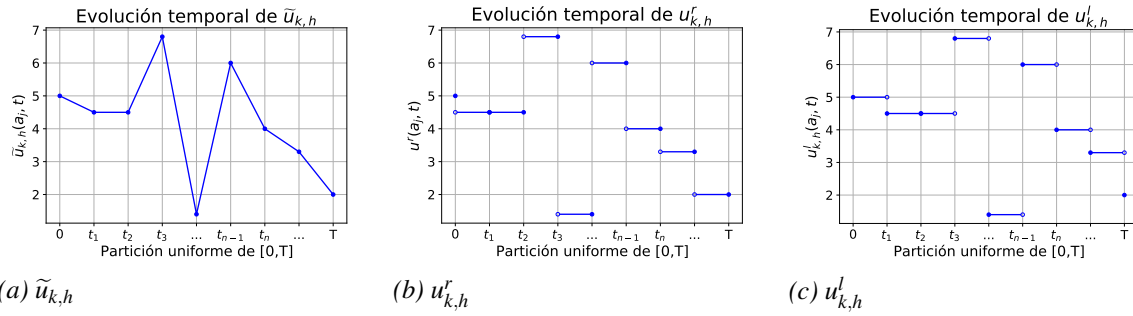


Figura 7. Funciones definidas para la convergencia hacia soluciones débiles en el esquema  $U\sigma$ .

$L^\infty(0, T; L^2(\Omega) \times L^2(\Omega))$ , débilmente en  $L^2(0, T; H^1(\Omega) \times H^1(\Omega))$  y fuertemente en  $L^2(0, T; L^2(\Omega) \times L^2(\Omega))$ .

*Demostración.* En primer lugar, observe que (15) puede ser expresado como:

$$\left\{ \begin{array}{l} 1) \left( \frac{d}{dt} \tilde{u}_{k,h}, \bar{u} \right)^h + D_1 (\nabla u_{k,h}^r, \nabla \bar{u}) = (\rho(\sigma_{k,h}^l) u_{k,h}^l (\alpha - u_{k,h}^r), \bar{u})^h, \\ 2) \left( \frac{d}{dt} \tilde{\sigma}_{k,h}, \bar{\sigma} \right)^h + d_\sigma (\nabla \sigma_{k,h}^r, \nabla \bar{\sigma}) + \gamma(\sigma_{k,h}^r, \bar{\sigma})^h = \gamma(\beta, \bar{\sigma})^h - \left( \frac{A_{ox} u_{k,h}^r \sigma_{k,h}^r}{\alpha(k_{ox} + \sigma_{k,h}^l)}, \bar{\sigma} \right)^h, \end{array} \right. \quad (42)$$

para todo  $[\bar{u}, \bar{\sigma}] = [\bar{u}(t), \bar{\sigma}(t)]$  con  $t \in [0, T] \setminus \{t_n\}$ , donde  $\bar{u}(t)|_{I_n} = \bar{u}^n \in \mathcal{X}$  y  $\bar{\sigma}(t)|_{I_n} = \bar{\sigma}^n \in \mathcal{X}$ , con  $I_n = (t_{n-1}, t_n)$ . Sin pérdida de generalidad, se asumen los parámetros positivos como  $D_1 = d_\sigma = k_{ox} = \frac{A_{ox}}{\alpha} = 1$ . Por el Lema 3.11, se sigue que  $[\tilde{u}_{k,h}, \tilde{\sigma}_{k,h}]$ ,  $[u_{k,h}^r, \sigma_{k,h}^r]$  y  $[u_{k,h}^l, \sigma_{k,h}^l]$  son acotadas en  $L^\infty(0, T; L^2(\Omega) \times L^2(\Omega)) \cap L^2(0, T; H^1(\Omega) \times H^1(\Omega))$ . Más aún, usando (25), se puede probar que  $\tilde{u}_{k,h} - u_{k,h}^r$ ,  $\tilde{u}_{k,h} - u_{k,h}^l$ ,  $u_{k,h}^r - u_{k,h}^l$ ,  $\tilde{\sigma}_{k,h} - \sigma_{k,h}^r$ ,  $\tilde{\sigma}_{k,h} - \sigma_{k,h}^l$  y  $\sigma_{k,h}^r - \sigma_{k,h}^l$  convergen a cero en  $L^2(0, T; L^2(\Omega) \times L^2(\Omega))$  cuando  $k, h \rightarrow 0$ , para cualquier  $T > 0$ . Más precisamente, se tiene que

$$\| [\tilde{u}_{k,h} - u_{k,h}^r, \tilde{\sigma}_{k,h} - \sigma_{k,h}^r, \tilde{u}_{k,h} - u_{k,h}^l, \tilde{\sigma}_{k,h} - \sigma_{k,h}^l, u_{k,h}^r - u_{k,h}^l, \sigma_{k,h}^r - \sigma_{k,h}^l] \|_{L^2(L^2)} \leq Ck^{1/2}. \quad (43)$$

En efecto, observe que, por la definición de  $\tilde{u}_{k,h}$  y  $u_{k,h}^r$  y teniendo en cuenta (25), se tiene que

$$\begin{aligned}
 \|\tilde{u}_{k,h} - u_{k,h}^r\|_{L^2(L^2)}^2 &= \int_0^T \|\tilde{u}_{k,h} - u_{k,h}^r\|_{L^2}^2 dt \\
 &= \sum_{j=1}^n \int_{t_{j-1}}^{t_j} \|\tilde{u}_{k,h}(t_j) - u_{k,h}^r(t_j)\|_{L^2}^2 dt \\
 &= \sum_{j=1}^n \int_{t_{j-1}}^{t_j} \left\| \left( \frac{t_j - t}{k} \right) (u_h^{j-1} - u_h^j) \right\|_{L^2}^2 dt \\
 &= \frac{1}{k^2} \sum_{j=1}^n \| (u_h^{j-1} - u_h^j) \|_{L^2}^2 \int_{t_{j-1}}^{t_j} (t_j - t)^2 dt \\
 &= \frac{k^3}{3} \sum_{j=1}^n \| (u_h^{j-1} - u_h^j) \|_{L^2}^2 \leq Ck.
 \end{aligned}$$

De manera análoga, se prueban las demás desigualdades en (43). Por lo tanto, existe una subsecu-  
sión  $[k', h']$  de  $[k, h]$  y un par de funciones  $[u, \sigma]$  tal que, cuando  $k', h' \rightarrow 0$ , se verifican la siguientes  
convergencias:

$$[\tilde{u}_{k,h}, \tilde{\sigma}_{k,h}], [u_{k,h}^r, \sigma_{k,h}^r], [u_{k,h}^l, \sigma_{k,h}^l] \rightarrow [u, \sigma] \text{ en } \begin{cases} L^\infty(0, T; L^2(\Omega) \times L^2(\Omega)) - \text{débil-}^*, \\ L^2(0, T; H^1(\Omega) \times H^1(\Omega)) - \text{débil.} \end{cases} \quad (44)$$

Por otra parte, del Lema 3.12, es posible deducir que,  $\frac{d}{dt} [\tilde{u}_{k',h'}, \tilde{\sigma}_{k',h'}]$  es acotada en  $L^2(0, T; L^2(\Omega) \times L^2(\Omega))$ , por lo tanto, usando el Teorema de compacidad de Aubin-Lions se tiene que la sucesión  $[\tilde{u}_{k',h'}, \tilde{\sigma}_{k',h'}]$  es relativamente compacta en  $L^2(0, T; L^2(\Omega) \times L^2(\Omega))$ . Por lo tanto, teniendo en cuen-

ta la unicidad del límite, para alguna subsucesión de  $[k, h]$ , aún denotada por  $[k, h]$ , se tiene que

$$[\tilde{u}_{k,h}, \tilde{\sigma}_{k,h}], [u_{k,h}^r, \sigma_{k,h}^r], [u_{k,h}^l, \sigma_{k,h}^l] \rightarrow [u, \sigma] \text{ fuerte en } L^2(0, T; L^2(\Omega) \times L^2(\Omega)). \quad (45)$$

Ahora se está en condiciones para pasar al límite en (42) cuando  $k, h \rightarrow 0$ . Sea  $\bar{u} \in C_c^\infty(\Omega) \subset H^1(\Omega)$  y  $\phi \in C_c^1(0, T)$ . Aquí  $C_c^\infty(\Omega)$  denota la clase de funciones infinitamente diferenciables con soporte compacto. Considere  $[\bar{u}, \bar{\sigma}] = [\mathcal{P}\bar{u}, \mathcal{P}\bar{\sigma}] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$  en (42), multiplicando por  $\phi(t)$  e integrando sobre  $(0, T)$  se obtiene:

$$\begin{aligned} & - \int_0^T (\tilde{u}_{k,h}, \mathcal{P}\bar{u})^h \phi'(t) dt + \int_0^T (\nabla u_{k,h}^r, \nabla \mathcal{P}\bar{u}) \phi(t) dt \\ & \quad = \int_0^T (\rho(\sigma_{k,h}^l) u_{k,h}^l (\alpha - u_{k,h}^r), \mathcal{P}\bar{u})^h \phi(t) dt, \\ & - \int_0^T (\tilde{\sigma}_{k,h}, \mathcal{P}\bar{\sigma})^h \phi'(t) dt + \int_0^T (\nabla \sigma_{k,h}^r, \nabla \mathcal{P}\bar{\sigma}) \phi(t) dt + \gamma \int_0^T (\sigma_{k,h}^r - \beta, \mathcal{P}\bar{\sigma})^h \phi(t) dt \\ & \quad = - \int_0^T \left( \frac{u_{k,h}^r \sigma_{k,h}^r}{1 + \sigma_{k,h}^l}, \mathcal{P}\bar{\sigma} \right)^h \phi(t) dt. \end{aligned}$$

Luego, utilizando un procedimiento estándar, es posible pasar al límite cuando  $k, h \rightarrow 0$ . Para comodidad del lector, se bosqueja a continuación la demostración. Escribiendo

$$\begin{aligned} \int_0^T (\tilde{u}_{k,h}, \mathcal{P}\bar{u})^h \phi'(t) dt &= \int_0^T (\tilde{u}_{k,h}, \mathcal{P}\bar{u}) \phi'(t) dt \\ & \quad + \int_0^T [(\tilde{u}_{k,h}, \mathcal{P}\bar{u})^h - (\tilde{u}_{k,h}, \mathcal{P}\bar{u})] \phi'(t) dt, \end{aligned}$$

a partir de (9) y (45), se tiene que

$$\int_0^T (\tilde{u}_{k,h}, \mathcal{P}\bar{u}) \phi'(t) dt \longrightarrow \int_0^T (u, \bar{u}) \phi'(t) dt,$$

y de (10) y (13), se tiene que

$$\int_0^T [(\tilde{u}_{k,h}, \mathcal{P}\bar{u})^h - (\tilde{u}_{k,h}, \mathcal{P}\bar{u})] \phi'(t) dt \longrightarrow 0.$$

Así, se concluye que

$$\int_0^T (\tilde{u}_{k,h}, \mathcal{P}\bar{u})^h \phi'(t) dt \longrightarrow \int_0^T (u, \bar{u}) \phi'(t) dt.$$

De manera análoga, se tiene la convergencia de los demás términos lineales. Por ende, a continuación se hace énfasis en el paso al límite de los términos no lineales. Para ello, observe que

$$\begin{aligned} \int_0^T (\rho(\sigma_{k,h}^l) u_{k,h}^l(\alpha - u_{k,h}^r), \mathcal{P}\bar{u})^h \phi(t) dt &= \int_0^T (\rho(\sigma_{k,h}^l) u_{k,h}^l(\alpha - u_{k,h}^r), \mathcal{P}\bar{u}) \phi(t) dt \\ &+ \int_0^T [(\rho(\sigma_{k,h}^l) u_{k,h}^l(\alpha - u_{k,h}^r), \mathcal{P}\bar{u})^h - (\rho(\sigma_{k,h}^l) u_{k,h}^l(\alpha - u_{k,h}^r), \mathcal{P}\bar{u})] \phi(t) dt. \end{aligned} \quad (46)$$

Entonces, a partir de (10) y (13), el hecho que  $0 \leq u_{k,h}^l \leq \alpha$ , y de la acotación de  $\rho$ , se tiene que

$$\int_0^T [(\rho(\sigma_{k,h}^l) u_{k,h}^l(\alpha - u_{k,h}^r), \mathcal{P}\bar{u})^h - (\rho(\sigma_{k,h}^l) u_{k,h}^l(\alpha - u_{k,h}^r), \mathcal{P}\bar{u})] \phi(t) dt \longrightarrow 0. \quad (47)$$

Adicionalmente, utilizando la desigualdad de Hölder y notando que  $u_{k,h}^r$  (ver Lema 3.10) y  $\rho$  son

acotadas en  $L^\infty(\Omega)$ , se tiene que

$$\begin{aligned}
 & \left( \rho(\sigma_{k,h}^l)(u_{k,h}^l - u_{k,h}^r)u_{k,h}^r, \mathcal{P}\bar{u} \right) + \left( (\rho(\sigma_{k,h}^l) - \rho(\sigma))(u_{k,h}^r)^2, \mathcal{P}\bar{u} \right) \\
 & + \left( \rho(\sigma)((u_{k,h}^r)^2 - u^2), \mathcal{P}\bar{u} \right) + \left( \rho(\sigma)u^2, \mathcal{P}\bar{u} - \bar{u} \right) \leq C \|u_{k,h}^l - u_{k,h}^r\|_{L^2} \|\mathcal{P}\bar{u}\|_{L^2} \\
 & + \|\rho(\sigma_{k,h}^l) - \rho(\sigma)\|_{L^2} \|u_{k,h}^r\|_{L^\infty}^2 \|\mathcal{P}\bar{u}\|_{L^2} + C \|u_{k,h}^r - u\|_{L^2} \|u_{k,h}^r + u\|_{L^3} \|\mathcal{P}\bar{u}\|_{L^6} \\
 & + C \|u\|_{L^4}^2 \|\mathcal{P}\bar{u} - \bar{u}\|_{L^2}. \tag{48}
 \end{aligned}$$

Además, debido al hecho que  $\rho$  es globalmente acotada y Lipschitz continua, usando (9)-(10), (43)-(45), y recordando que  $[u_{k,h}^r, u]$  es acotada en los espacios  $L^\infty(Q) \times L^2(0, T; L^6(\Omega))$ , de (48) se obtiene que

$$\begin{aligned}
 & \left| \int_0^T \left[ \left( \rho(\sigma_{k,h}^l)u_{k,h}^l u_{k,h}^r, \mathcal{P}\bar{u} \right) - \left( \rho(\sigma)u^2, \bar{u} \right) \right] \phi(t) dt \right| \\
 & \leq C \|\phi(t)\|_{L^\infty} \|\bar{u}\|_{H^1} \left( \|u_{k,h}^l - u_{k,h}^r\|_{L^2(L^2)} + \|u_{k,h}^r\|_{L^\infty}^2 \|\sigma_{k,h}^l - \sigma\|_{L^2(L^2)} \right. \\
 & \left. + \|u_{k,h}^r - u\|_{L^2(L^2)} \|u_{k,h}^r + u\|_{L^2(L^3)} + h \|u\|_{L^2(L^4)}^2 \right) \longrightarrow 0, \tag{49}
 \end{aligned}$$

cuando  $k, h \rightarrow 0$ . De manera análoga, es posible probar que

$$\begin{aligned}
 & \alpha \int_0^T \left[ \left( \rho(\sigma_{k,h}^l)u_{k,h}^l, \mathcal{P}\bar{u} \right) - \left( \rho(\sigma)u, \bar{u} \right) \right] \phi(t) dt = \alpha \int_0^T \left[ \left( [\rho(\sigma_{k,h}^l) - \rho(\sigma)]u_{k,h}^l, \mathcal{P}\bar{u} \right) \right. \\
 & \left. + \left( \rho(\sigma)(u_{k,h}^l - u), \mathcal{P}\bar{u} \right) + \left( \rho(\sigma)u, \mathcal{P}\bar{u} - \bar{u} \right) \right] \phi(t) dt \longrightarrow 0. \tag{50}
 \end{aligned}$$

Así, de (46)-(50), se concluye que

$$\int_0^T \left( \rho(\sigma_{k,h}^l) u_{k,h}^l (\alpha - u_{k,h}^r), \mathcal{P}\bar{u} \right)^h \phi(t) dt \longrightarrow \int_0^T \left( \rho(\sigma) u (\alpha - u), \bar{u} \right) \phi(t) dt.$$

Finalmente, para tratar con (42)<sub>2</sub>, observe que

$$\begin{aligned} \int_0^T \left( \frac{u_{k,h}^r \sigma_{k,h}^r}{1 + \sigma_{k,h}^l}, \mathcal{P}\bar{\sigma} \right)^h \phi(t) dt &= \int_0^T \left( \frac{u_{k,h}^r \sigma_{k,h}^r}{1 + \sigma_{k,h}^l}, \mathcal{P}\bar{\sigma} \right) \phi(t) dt \\ &+ \int_0^T \left[ \left( \frac{u_{k,h}^r \sigma_{k,h}^r}{1 + \sigma_{k,h}^l}, \mathcal{P}\bar{\sigma} \right)^h - \left( \frac{u_{k,h}^r \sigma_{k,h}^r}{1 + \sigma_{k,h}^l}, \mathcal{P}\bar{\sigma} \right) \right] \phi(t) dt. \end{aligned}$$

Además, teniendo en cuenta que  $\beta \geq \sigma_{k,h}^r \geq 0$ , y  $g(s) = \frac{s}{1+s} \leq 1$  si  $s \geq 0$ , a partir de la desigualdad de Hölder, se sigue que

$$\begin{aligned} &\left( \frac{(u_{k,h}^r - u) \sigma_{k,h}^r}{1 + \sigma_{k,h}^l}, \mathcal{P}\bar{\sigma} \right) + \left( \frac{u(\sigma_{k,h}^r - \sigma_{k,h}^l)}{1 + \sigma_{k,h}^l}, \mathcal{P}\bar{\sigma} \right) + \left( \frac{u \sigma_{k,h}^l}{1 + \sigma_{k,h}^l} - \frac{u \sigma}{1 + \sigma}, \mathcal{P}\bar{\sigma} \right) \\ &+ \left( \frac{u \sigma}{1 + \sigma}, \mathcal{P}\bar{\sigma} - \bar{\sigma} \right) \leq C \|u_{k,h}^r - u\|_{L^2} \|\mathcal{P}\bar{\sigma}\|_{L^2} + \|\sigma_{k,h}^r - \sigma_{k,h}^l\|_{L^2} \|u\|_{L^3} \|\mathcal{P}\bar{\sigma}\|_{L^6} \\ &+ C \|\sigma_{k,h}^l - \sigma\|_{L^2} \|u\|_{L^3} \|\mathcal{P}\bar{\sigma}\|_{L^6} + \|u\|_{L^2} \|\mathcal{P}\bar{\sigma} - \bar{\sigma}\|_{L^2}. \end{aligned}$$

Así, usando (9)-(10), (43), (45), y recordando que  $u \in L^2(0, T; H^1(\Omega))$ , de la desigualdad anterior

se tiene que

$$\begin{aligned} \int_0^T \left[ \left( \frac{u_{k,h}^r \sigma_{k,h}^r}{1 + \sigma_{k,h}^l}, \mathcal{P} \bar{\sigma} \right) - \left( \frac{u \sigma}{1 + \sigma}, \bar{\sigma} \right) \right] \phi(t) dt &\leq C \|\phi(t)\|_{L^\infty} \|\bar{\sigma}\|_{H^1} (\|u_{k,h}^r - u\|_{L^2(L^2)} \\ &+ \|\sigma_{k,h}^r - \sigma_{k,h}^l\|_{L^2(L^2)} \|u\|_{L^2(L^3)} + \|\sigma_{k,h}^l - \sigma\|_{L^2(L^2)} \|u\|_{L^2(L^3)} + h \|u\|_{L^2(L^2)}) \longrightarrow 0, \end{aligned}$$

y por lo tanto, como  $k, h \rightarrow 0$ , entonces

$$\int_0^T \left( \frac{u_{k,h}^r \sigma_{k,h}^r}{1 + \sigma_{k,h}^l}, \mathcal{P} \bar{\sigma} \right)^h \phi(t) dt \longrightarrow \int_0^T \left( \frac{u \sigma}{1 + \sigma}, \bar{\sigma} \right) \phi(t) dt.$$

□

**3.2.4. Estimaciones de error.** En esta sección, se derivan estimaciones de error óptimas para cualquier solución del esquema  $\mathbf{U}\sigma$ , con respecto a una solución suficientemente suave  $[u, \sigma]$  de (6) (dada en el Lema 3.3). Entonces, en este caso, para la aproximación de la condición inicial del esquema  $\mathbf{U}\sigma$  y teniendo en cuenta la regularidad para los datos iniciales  $u_0, \sigma_0$  asumida en el Lema 3.3, se considera  $[u_h^0, \sigma_h^0] = [I_h(u_0), I_h(\sigma_0)]$ . Tenga en cuenta que, a partir de la definición del operador de interpolación nodal  $I_h$ , se tiene que si  $0 \leq u_0 \leq \alpha$  y  $0 \leq \sigma_0 \leq \beta$ , entonces  $0 \leq u_h^0 \leq \alpha$  y  $0 \leq \sigma_h^0 \leq \beta$ ; además, se cumple la siguiente propiedad de interpolación bien conocida (ver (Barrett and Blowey, 2004))

$$\|u_0 - I_h(u_0)\|_{L^2} + h \|u_0 - I_h(u_0)\|_{H^1} \leq Ch^2 \|u_0\|_{H^2}. \quad (51)$$

Por otra parte, se establece la siguiente notación para los errores totales en el tiempo  $t = t_n$ :  $e_u^n = u^n - u_h^n$ ,  $e_\sigma^n = \sigma^n - \sigma_h^n$  donde, en general,  $m^n$  denota el valor de la solución exacta  $m$  en el tiempo  $t_n$ . Tomando la diferencia entre los esquemas (15) y (6) en  $t = t_n$  se obtiene que  $[e_u^n, e_\sigma^n]$  satisface:

$$\begin{aligned}
 (\delta_t e_u^n, \bar{u}) + D_1(\nabla e_u^n, \nabla \bar{u}) &= (\omega_u^n, \bar{u}) + (\delta_t u_h^n, \bar{u})^h - (\delta_t u_h^n, \bar{u}) \\
 &+ (\rho(\sigma_h^{n-1})u_h^{n-1}(\alpha - u_h^n), \bar{u}) - (\rho(\sigma_h^{n-1})u_h^{n-1}(\alpha - u_h^n), \bar{u})^h + \alpha(\rho(\sigma^n)(u^n - u^{n-1}), \bar{u}) \\
 &+ \alpha(\rho(\sigma^n)e_u^{n-1}, \bar{u}) + \alpha((\rho(\sigma^n) - \rho(\sigma_h^{n-1}))u_h^{n-1}, \bar{u}) - (\rho(\sigma^n)((u^n)^2 - (u^{n-1})^2), \bar{u}) \\
 &- (\rho(\sigma^n)u^{n-1}e_u^{n-1}, \bar{u}) - ((\rho(\sigma^n) - \rho(\sigma_h^{n-1}))u^{n-1}u_h^{n-1}, \bar{u}) \\
 &- (\rho(\sigma_h^{n-1})(u^{n-1} - u^n)u_h^{n-1}, \bar{u}) - (\rho(\sigma_h^{n-1})u_h^{n-1}e_u^n, \bar{u}), \tag{52}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 (\delta_t e_\sigma^n, \bar{\sigma}) + d_\sigma(\nabla e_\sigma^n, \nabla \bar{\sigma}) + \gamma(e_\sigma^n, \bar{\sigma}) &= (\omega_\sigma^n, \bar{\sigma}) + (\delta_t \sigma_h^n + \gamma \sigma_h^n, \bar{\sigma})^h - (\delta_t \sigma_h^n + \gamma \sigma_h^n, \bar{\sigma}) \\
 &+ \left( \frac{u_h^n \sigma_h^n}{1 + \sigma_h^{n-1}}, \bar{\sigma} \right)^h - \left( \frac{u_h^n \sigma_h^n}{1 + \sigma_h^{n-1}}, \bar{\sigma} \right) - \left( \frac{e_u^n \sigma^n}{1 + \sigma^n}, \bar{\sigma} \right) \\
 &- \left( u_h^n \left( \frac{\sigma^n}{1 + \sigma^n} - \frac{\sigma_h^n}{1 + \sigma_h^{n-1}} \right), \bar{\sigma} \right), \tag{53}
 \end{aligned}$$

para todo  $[\bar{u}, \bar{\sigma}] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$ , donde  $\omega_m^n = \delta_t m^n - (\partial_t m)^n$ , para  $m = u, \sigma$ . Ahora, descomponemos los errores totales en el tiempo inicial ( $n = 0$ ) como

$$e_u^0 = (u_0 - I_h(u_0)) + (I_h(u_0) - u_h^0) := \theta_u^0 + \xi_u^0 = \theta_u^0, \tag{54}$$

$$e_{\sigma}^0 = (\sigma_0 - I_h(\sigma_0)) + (I_h(\sigma_0) - \sigma_h^0) := \theta_{\sigma}^0 + \xi_{\sigma}^0 = \theta_{\sigma}^0, \quad (55)$$

y, para  $n \geq 1$ ,

$$e_u^n = (u^n - \mathcal{P}u^n) + (\mathcal{P}u^n - u_h^n) := \theta_u^n + \xi_u^n, \quad (56)$$

$$e_{\sigma}^n = (\sigma^n - \mathcal{P}\sigma^n) + (\mathcal{P}\sigma^n - \sigma_h^n) := \theta_{\sigma}^n + \xi_{\sigma}^n, \quad (57)$$

donde el operador de interpolación  $\mathcal{P}$  se definió en (7); además, en general,  $\theta_m^n$  y  $\xi_m^n$  denotan el error de interpolación y discreto (para la variable  $m$ ), respectivamente. Así, es posible probar el siguiente resultado:

**Teorema 3.16.** *Bajo las hipótesis del Lema 3.13, sea  $[u_h^n, \sigma_h^n]$  cualquier solución del esquema  $U\sigma$  y considere  $[u, \sigma]$  una solución suficientemente regular de (6) satisfaciendo, en particular,*

$$\begin{aligned} [u, \sigma] &\in L^{\infty}(0, T; H^2(\Omega) \times H^2(\Omega)), \quad [\partial_t u, \partial_t \sigma] \in L^2(0, T; H^2(\Omega) \times H^2(\Omega)), \\ &[\partial_{tt} u, \partial_{tt} \sigma] \in L^2(0, T; L^2(\Omega) \times L^2(\Omega)). \end{aligned}$$

Entonces, se tiene la siguiente estimación para los errores discretos

$$\|[\xi_u^n, \xi_{\sigma}^n]\|_{l^{\infty}(L^2) \cap l^2(H^1)} \leq C(T)(k + h^2), \quad (58)$$

donde  $C > 0$  es independiente de  $k, h$  y  $n$  (depende solo de  $D_1, \gamma, d_{\sigma}, \alpha, \beta, u_0, \sigma_0, T, \Omega$ ).

*Demostración.* Teniendo en cuenta (52)-(57) en (52)-(53), considerando la definición del operador de interpolación dada en (7), se obtiene que:

$$\begin{aligned}
 (\delta_t \xi_u^n, \bar{u}) + D_1(\nabla \xi_u^n, \nabla \bar{u}) &= (\omega_u^n, \bar{u}) + (\delta_t u_h^n, \bar{u})^h - (\delta_t u_h^n, \bar{u}) - (\delta_t \theta_u^n, \bar{u}) + D_1(\theta_u^n, \bar{u}) \\
 &+ (\rho(\sigma_h^{n-1})u_h^{n-1}(u_h^n - \alpha), \bar{u})^h - (\rho(\sigma_h^{n-1})u_h^{n-1}(u_h^n - \alpha), \bar{u}) \\
 &+ \alpha(\rho(\sigma^n)(u^n - u^{n-1}), \bar{u}) + \alpha(\rho(\sigma^n)(\theta_u^{n-1} + \xi_u^{n-1}), \bar{u}) \\
 &+ \alpha((\rho(\sigma^n) - \rho(\sigma_h^{n-1}))u_h^{n-1}, \bar{u}) - (\rho(\sigma^n)((u^n)^2 - (u^{n-1})^2), \bar{u}) \\
 &- (\rho(\sigma^n)u^{n-1}(\theta_u^{n-1} + \xi_u^{n-1}), \bar{u}) - ((\rho(\sigma^n) - \rho(\sigma_h^{n-1}))u^{n-1}u_h^{n-1}, \bar{u}) \\
 &- (\rho(\sigma_h^{n-1})(u^{n-1} - u^n)u_h^{n-1}, \bar{u}) - (\rho(\sigma_h^{n-1})u_h^{n-1}(\theta_u^n + \xi_u^n), \bar{u}) \quad (59)
 \end{aligned}$$

y

$$\begin{aligned}
 (\delta_t \xi_\sigma^n, \bar{\sigma}) + d_\sigma(\nabla \xi_\sigma^n, \nabla \bar{\sigma}) + \gamma(\xi_\sigma^n, \bar{\sigma}) &= (\omega_\sigma^n, \bar{\sigma}) + (\delta_t \sigma_h^n + \gamma \sigma_h^n, \bar{\sigma})^h - (\delta_t \sigma_h^n + \gamma \sigma_h^n, \bar{\sigma}) \\
 &- (\delta_t \theta_\sigma^n, \bar{\sigma}) + d_\sigma(\theta_\sigma^n, \bar{\sigma}) - \gamma(\theta_\sigma^n, \bar{\sigma}) \\
 &+ \left( \frac{u_h^n \sigma_h^n}{1 + \sigma_h^{n-1}}, \bar{\sigma} \right)^h - \left( \frac{u_h^n \sigma_h^n}{1 + \sigma_h^{n-1}}, \bar{\sigma} \right) - \left( \frac{(\theta_u^n + \xi_u^n) \sigma^n}{1 + \sigma^n}, \bar{\sigma} \right) \\
 &- \left( u_h^n \left( \frac{\sigma^n}{1 + \sigma^n} - \frac{\sigma_h^n}{1 + \sigma_h^{n-1}} \right), \bar{\sigma} \right). \quad (60)
 \end{aligned}$$

Tomando  $\bar{u} = \xi_u^n$  en (59) y agrupando convenientemente, se tiene que

$$\begin{aligned}
 & \frac{1}{2} \delta_t \|\xi_u^n\|_{L^2}^2 + \frac{k}{2} \|\delta_t \xi_u^n\|_{L^2}^2 + D_1 \|\nabla \xi_u^n\|_{L^2}^2 + \int_{\Omega} \rho(\sigma_h^{n-1}) u_h^{n-1} (\xi_u^n)^2 dx = (\omega_u^n, \xi_u^n) \\
 & - (\delta_t \theta_u^n, \xi_u^n) + D_1 (\theta_u^n, \xi_u^n) - (\rho(\sigma_h^{n-1}) u_h^{n-1} \theta_u^n, \xi_u^n) + (\delta_t u_h^n, \xi_u^n)^h - (\delta_t u_h^n, \xi_u^n) \\
 & + (\rho(\sigma_h^{n-1}) u_h^{n-1} (u_h^n - \alpha), \xi_u^n)^h - (\rho(\sigma_h^{n-1}) u_h^{n-1} (u_h^n - \alpha), \xi_u^n) \\
 & + ((\alpha - u^{n-1}) \rho(\sigma^n) \xi_u^{n-1}, \xi_u^n) + ((\alpha - u^{n-1}) \rho(\sigma^n) \theta_u^{n-1}, \xi_u^n) \\
 & - (\rho(\sigma^n) ((u^n)^2 - (u^{n-1})^2), \xi_u^n) + ((\rho(\sigma^n) - \rho(\sigma_h^{n-1})) (\alpha - u^{n-1}) u_h^{n-1}, \xi_u^n) \\
 & + ((\rho(\sigma_h^{n-1}) u_h^{n-1} + \alpha \rho(\sigma^n)) (u^n - u^{n-1}), \xi_u^n) = \sum_{j=1}^{13} I_j. \tag{61}
 \end{aligned}$$

Entonces, usando las desigualdades de Hölder y Young, las desigualdades de aproximación establecidas en (8) y recordando que  $\rho$  es una función acotada globalmente Lipschitz, los términos del lado derecho de (61) se acotan de la siguiente manera:

$$\begin{aligned}
 I_1 & \leq (\|\xi_u^n\|_{L^2} + \|\nabla \xi_u^n\|_{L^2}) \|\omega_u^n\|_{(H^1)'} \leq (k \|\delta_t \xi_u^n\|_{L^2} + \|\xi_u^{n-1}\|_{L^2} + \|\nabla \xi_u^n\|_{L^2}) \|\omega_u^n\|_{(H^1)'} \\
 & \leq \frac{D_1}{4} \|\nabla \xi_u^n\|_{L^2}^2 + \frac{k}{32} \|\delta_t \xi_u^n\|_{L^2}^2 + \frac{1}{2} \|\xi_u^{n-1}\|_{L^2}^2 + \left( \frac{C}{D_1} + Ck + \frac{1}{2} \right) \|\omega_u^n\|_{(H^1)'}^2 \\
 & \leq \frac{D_1}{4} \|\nabla \xi_u^n\|_{L^2}^2 + \frac{k}{32} \|\delta_t \xi_u^n\|_{L^2}^2 + \frac{1}{2} \|\xi_u^{n-1}\|_{L^2}^2 \\
 & + \left( \frac{C}{D_1} + Ck + \frac{1}{2} \right) Ck \int_{t_{n-1}}^{t_n} \|\partial_{tt} u(t)\|_{(H^1)'}^2 dt, \tag{62}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 I_2 &\leq (k\|\delta_t \xi_u^n\|_{L^2} + \|\xi_u^{n-1}\|_{L^2})\|(\mathcal{I} - \mathcal{P})\delta_t u^n\|_{L^2} \\
 &\leq \frac{k}{32}\|\delta_t \xi_u^n\|_{L^2}^2 + \frac{1}{2}\|\xi_u^{n-1}\|_{L^2}^2 + \left(Ck + \frac{1}{2}\right)Ch^4\|\delta_t u^n\|_{H^2}^2 \\
 &\leq \frac{k}{32}\|\delta_t \xi_u^n\|_{L^2}^2 + \frac{1}{2}\|\xi_u^{n-1}\|_{L^2}^2 + C\frac{(k+1)h^4}{k}\int_{t_{n-1}}^{t_n}\|\partial_t u(t)\|_{H^2}^2 dt, \tag{63}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 I_3 + I_4 &\leq (D_1 + \|[\rho(\sigma_h^{n-1}), u_h^{n-1}]\|_{L^\infty})\|\theta_u^n\|_{L^2}(k\|\delta_t \xi_u^n\|_{L^2} + \|\xi_u^{n-1}\|_{L^2}) \\
 &\leq \frac{k}{32}\|\delta_t \xi_u^n\|_{L^2}^2 + \frac{1}{2}\|\xi_u^{n-1}\|_{L^2}^2 + C(k+1)h^4(D_1^2 + \|[\rho(\sigma_h^{n-1}), u_h^{n-1}]\|_{L^\infty}^2)\|u^n\|_{H^2}^2. \tag{64}
 \end{aligned}$$

Más aún, de (14), se tiene que

$$\begin{aligned}
 I_5 + I_6 + I_7 + I_8 &\leq Ch^2\|\delta_t u_h^n\|_{H^1}(\|\nabla \xi_u^n\|_{L^2} + k\|\delta_t \xi_u^n\|_{L^2} + \|\xi_u^{n-1}\|_{L^2}) \\
 &\quad + Ch^2\|[\rho(\sigma_h^{n-1}), u_h^{n-1}]\|_{L^\infty}\|u_h^n - \alpha\|_{H^1}(\|\nabla \xi_u^n\|_{L^2} + k\|\delta_t \xi_u^n\|_{L^2} + \|\xi_u^{n-1}\|_{L^2}) \\
 &\leq \frac{D_1}{4}\|\nabla \xi_u^n\|_{L^2}^2 + \frac{k}{32}\|\delta_t \xi_u^n\|_{L^2}^2 + \frac{1}{2}\|\xi_u^{n-1}\|_{L^2}^2 \\
 &\quad + C\left(k + \frac{1}{D_1} + 1\right)h^4(\|\delta_t u_h^n\|_{H^1}^2 + \|[\rho(\sigma_h^{n-1}), u_h^{n-1}]\|_{L^\infty}^2\|u_h^n - \alpha\|_{H^1}^2). \tag{65}
 \end{aligned}$$

También, usando las desigualdades de Hölder y Young, y la estimación del error de interpolación

(8), se obtiene que

$$\begin{aligned}
 I_9 &\leq \|[\alpha - u^{n-1}, \rho(\sigma^n)]\|_{L^\infty}\|\xi_u^{n-1}\|_{L^2}(k\|\delta_t \xi_u^n\|_{L^2} + \|\xi_u^{n-1}\|_{L^2}) \\
 &\leq \frac{k}{32}\|\delta_t \xi_u^n\|_{L^2}^2 + \frac{1}{2}\|\xi_u^{n-1}\|_{L^2}^2 + C(k+1)\|[\alpha - u^{n-1}, \rho(\sigma^n)]\|_{L^\infty}^2\|\xi_u^{n-1}\|_{L^2}^2 \tag{66}
 \end{aligned}$$

y

$$\begin{aligned}
 I_{10} + I_{11} &\leq \|[\alpha - u^{n-1}, \rho(\sigma^n)]\|_{L^\infty} \|\theta_u^{n-1}\|_{L^2} (k \|\delta_t \xi_u^n\|_{L^2} + \|\xi_u^{n-1}\|_{L^2}) \\
 &\quad + \|[u^n + u^{n-1}, \rho(\sigma^n)]\|_{L^\infty} \|u^n - u^{n-1}\|_{L^2} (k \|\delta_t \xi_u^n\|_{L^2} + \|\xi_u^{n-1}\|_{L^2}) \\
 &\leq \frac{k}{32} \|\delta_t \xi_u^n\|_{L^2}^2 + \frac{1}{2} \|\xi_u^{n-1}\|_{L^2}^2 + C(k+1)h^4 \|[\alpha - u^{n-1}, \rho(\sigma^n)]\|_{L^\infty}^2 \|u^{n-1}\|_{H^2}^2 \\
 &\quad + C(k+1) \|[u^n + u^{n-1}, \rho(\sigma^n)]\|_{L^\infty}^2 \|u^n - u^{n-1}\|_{L^2}^2. \tag{67}
 \end{aligned}$$

Ahora, teniendo en cuenta que  $\rho$  es acotada y globalmente Lipschitz, se obtiene

$$\|\rho(\sigma^n) - \rho(\sigma_h^{n-1})\|_{L^2}^2 \leq C \|\sigma^n - \sigma_h^{n-1}\|_{L^2}^2 \leq C(\|\sigma^n - \sigma^{n-1}\|_{L^2}^2 + \|\theta_\sigma^{n-1}\|_{L^2}^2 + \|\xi_\sigma^{n-1}\|_{L^2}^2),$$

por tanto,

$$\begin{aligned}
 I_{12} &\leq \|[u_h^{n-1}, \alpha - u^{n-1}]\|_{L^\infty} \|\rho(\sigma^n) - \rho(\sigma_h^{n-1})\|_{L^2} (k \|\delta_t \xi_u^n\|_{L^2} + \|\xi_u^{n-1}\|_{L^2}) \\
 &\leq \frac{k}{32} \|\delta_t \xi_u^n\|_{L^2}^2 + \frac{1}{2} \|\xi_u^{n-1}\|_{L^2}^2 \\
 &\quad + C(k+1) \|[u_h^{n-1}, \alpha - u^{n-1}]\|_{L^\infty}^2 (\|\sigma^n - \sigma^{n-1}\|_{L^2}^2 + h^4 \|\sigma^{n-1}\|_{H^2}^2 + \|\xi_\sigma^{n-1}\|_{L^2}^2) \tag{68}
 \end{aligned}$$

y

$$\begin{aligned}
 I_{13} &\leq \|[u_h^{n-1}, \rho(\sigma^n), \rho(\sigma_h^{n-1})]\|_{L^\infty} \|u^n - u^{n-1}\|_{L^2} (k \|\delta_t \xi_u^n\|_{L^2} + \|\xi_u^{n-1}\|_{L^2}) \\
 &\leq \frac{k}{32} \|\delta_t \xi_u^n\|_{L^2}^2 + \frac{1}{2} \|\xi_u^{n-1}\|_{L^2}^2 + C(k+1) \|[u_h^{n-1}, \rho(\sigma^n), \rho(\sigma_h^{n-1})]\|_{L^\infty}^2 \|u^n - u^{n-1}\|_{L^2}^2. \tag{69}
 \end{aligned}$$

Por otro lado, tomando  $\bar{\sigma} = \xi_u^n$  en (60) y agrupando convenientemente, se tiene que

$$\begin{aligned}
 & \frac{1}{2} \delta_t \|\xi_\sigma^n\|_{L^2}^2 + \frac{k}{2} \|\delta_t \xi_\sigma^n\|_{L^2}^2 + \lambda_\sigma \|\xi_\sigma^n\|_{H^1}^2 = (\omega_\sigma^n - \delta_t \theta_\sigma^n + (d_\sigma - \gamma) \theta_\sigma^n, \xi_\sigma^n) \\
 & + (\delta_t \sigma_h^n + \gamma \sigma_h^n, \xi_\sigma^n)^h - (\delta_t \sigma_h^n + \gamma \sigma_h^n, \xi_\sigma^n) + \left( \frac{u_h^n \sigma_h^n}{1 + \sigma_h^{n-1}}, \xi_\sigma^n \right)^h - \left( \frac{u_h^n \sigma_h^n}{1 + \sigma_h^{n-1}}, \xi_\sigma^n \right) \\
 & - \left( \frac{\theta_u^n \sigma^n}{1 + \sigma^n}, \xi_\sigma^n \right) - \left( \frac{\xi_u^n \sigma^n}{1 + \sigma^n}, \xi_\sigma^n \right) - \left( u_h^n \left( \frac{\sigma^n}{1 + \sigma^n} - \frac{\sigma_h^n}{1 + \sigma_h^{n-1}} \right), \xi_\sigma^n \right) = \sum_{i=1}^8 J_i. \quad (70)
 \end{aligned}$$

Ahora, los términos del lado derecho de (70) se pueden estimar de la siguiente manera: en primer lugar, usando las desigualdades Hölder y Young, junto con la estimación del error de interpolación (8), se obtiene que

$$\begin{aligned}
 J_1 & \leq \|\xi_\sigma^n\|_{H^1} \|\omega_\sigma^n\|_{(H^1)'} + \|\xi_\sigma^n\|_{L^2} (\|\delta_t \theta_\sigma^n\|_{L^2} + (d_\sigma + \gamma) \|\theta_\sigma^n\|_{L^2}) \\
 & \leq \frac{\lambda_\sigma}{8} \|\xi_\sigma^n\|_{H^1}^2 + \frac{C}{\lambda_\sigma} \int_{t_{n-1}}^{t_n} \left[ k \|\partial_{tt} \sigma(t)\|_{(H^1)'}^2 + \frac{h^4}{k} \|\partial_t \sigma(t)\|_{H^2}^2 \right] dt \\
 & \quad + \frac{C}{\lambda_\sigma} (d_\sigma + \gamma)^2 h^4 \|\sigma^n\|_{H^2}^2. \quad (71)
 \end{aligned}$$

Más aún, de (14) y observando que  $1 + \sigma_h^{n-1} \geq 1$  se cumple que

$$\begin{aligned}
 J_2 + J_3 + J_4 + J_5 & \leq Ch^2 (\|\delta_t \sigma_h^n\|_{H^1} + (\gamma + \|u_h^n\|_{L^\infty}) \|\sigma_h^n\|_{H^1}) \|\xi_\sigma^n\|_{H^1} \\
 & \leq \frac{\lambda_\sigma}{8} \|\xi_\sigma^n\|_{H^1}^2 + \frac{C}{\lambda_\sigma} h^4 (\|\delta_t \sigma_h^n\|_{H^1}^2 + (\gamma^2 + \|u_h^n\|_{L^\infty}^2) \|\sigma_h^n\|_{H^1}^2). \quad (72)
 \end{aligned}$$

Además, teniendo en cuenta que  $\sigma^n \geq 0$  (ver Lema 3.3) y  $\frac{\sigma^n}{1 + \sigma^n} \leq 1$ , se tiene que

$$\begin{aligned} J_6 + J_7 &\leq \|\theta_u^n\|_{L^2} \|\xi_\sigma^n\|_{L^2} + (k \|\delta_t \xi_u^n\|_{L^2} + \|\xi_u^{n-1}\|_{L^2}) \|\xi_\sigma^n\|_{L^2} \\ &\leq \frac{\lambda_\sigma}{8} \|\xi_\sigma^n\|_{L^2}^2 + \frac{k}{4} \|\delta_t \xi_u^n\|_{L^2}^2 + k \|\xi_\sigma^n\|_{L^2}^2 + \frac{C}{\lambda_\sigma} \|\xi_u^{n-1}\|_{L^2}^2 + \frac{C}{\lambda_\sigma} h^4 \|u^n\|_{H^2}^2. \end{aligned} \quad (73)$$

Adicionalmente, recordando que  $\sigma^n, \sigma_h^{n-1}, u_h^n \geq 0$  y  $\frac{\sigma^n}{1 + \sigma^n} \leq 1$ , se tiene que

$$\begin{aligned} J_8 &= - \left( u_h^n \frac{\theta_\sigma^n + \xi_\sigma^n}{(1 + \sigma^n)(1 + \sigma_h^{n-1})}, \xi_\sigma^n \right) + \left( u_h^n \frac{\sigma^n(\sigma_h^n - \sigma_h^{n-1})}{(1 + \sigma^n)(1 + \sigma_h^{n-1})}, \xi_\sigma^n \right) \\ &\leq \|u_h^n\|_{L^\infty} \|\theta_\sigma^n\|_{L^2} \|\xi_\sigma^n\|_{L^2} + \|u_h^n\|_{L^\infty} \|\sigma_h^n - \sigma_h^{n-1}\|_{L^2} \|\xi_\sigma^n\|_{L^2} \\ &\leq \frac{\lambda_\sigma}{8} \|\xi_\sigma^n\|_{L^2}^2 + \frac{C}{\lambda_\sigma} \|u_h^n\|_{L^\infty}^2 (h^4 \|\sigma^n\|_{H^2}^2 + k^2 \|\delta_t \sigma_h^n\|_{L^2}^2). \end{aligned} \quad (74)$$

Por otro lado, la siguiente estimación se cumple

$$k \sum_{n=1}^r \|[u^n - u^{n-1}, \sigma^n - \sigma^{n-1}]\|_{L^2}^2 \leq Ck^4 \|\partial_{tt} u, \partial_{tt} \sigma\|_{L^2(L^2)}^2 + Ck^2 \|\partial_t u, \partial_t \sigma\|_{L^2(L^2)}^2. \quad (75)$$

En efecto, argumentando como en (Niño Celis et al., 2021), note que

$$\begin{aligned} \|\omega_u^n\|_{L^2} &= \|\delta_t u^n - (\partial_t u)^n\|_{L^2} = \left\| \frac{1}{k} (u^n - u^{n-1}) - (\partial_t u)^n \right\|_{L^2} \\ &\leq Ck^{1/2} \left( \int_{t_{n-1}}^{t_n} \|\partial_{tt} u(t)\|_{L^2}^2 dt \right)^{1/2}, \end{aligned}$$

donde la última desigualdad se obtiene de manera análoga a (62). Por lo tanto, se puede deducir

que

$$k \sum_{n=1}^r \|u^n - u^{n-1}\|_{L^2}^2 \leq Ck^4 \|\partial_{tt}u\|_{L^2(L^2)}^2 + Ck^2 \|\partial_t u\|_{L^2(L^2)}^2.$$

De manera similar, se obtiene la estimación para  $\sigma$  dada en (75).

Finalmente, usando (62)-(69) y (71)-(75) en (61) y (70), sumando las expresiones resultantes, multiplicando por  $k$ , sumando desde  $j = 1$  hasta  $j = n$ , teniendo en cuenta que  $\alpha \geq u^n, u_h^n \geq 0$ , usando los Lemas 3.10-3.13, la estimación (75) y recordando que  $[\xi_u^0, \xi_\sigma^0] = [0, 0]$ , se puede obtener que

$$\begin{aligned} \|[\xi_u^n, \xi_\sigma^n]\|_{L^2}^2 + k \sum_{j=1}^n \left( D_1 \|\nabla \xi_u^j\|_{L^2}^2 + (\lambda_\sigma - 2k) \|\xi_\sigma^j\|_{H^1}^2 \right) \\ \leq C_1 k^2 + C_2 h^4 + C_3 k \sum_{j=1}^n \|[\xi_u^{j-1}, \xi_\sigma^{j-1}]\|_{L^2}^2. \end{aligned} \quad (76)$$

Así, si  $k$  es tal que  $2k < \lambda_\sigma$ , aplicando el Lema 3.9 (Lema de Gronwall) a (76), se concluye (58). □

Como consecuencia del Teorema 3.16, y teniendo en cuenta (8) y (51), se obtienen los siguientes resultados:

**Corolario 3.17.** *Bajo las hipótesis del Teorema 3.16, se tienen las siguientes estimaciones para los errores totales:*

$$\| [e_u^n, e_\sigma^n] \|_{l^\infty(L^2)} \leq C(T)(k + h^2), \text{ y } \| [e_u^n, e_\sigma^n] \|_{l^2(H^1)} \leq C(T)(k + h).$$

**Corolario 3.18.** *Bajo las hipótesis del Teorema 3.16,  $[u_h^n, \sigma_h^n]$  converge a  $[u, \sigma]$  en las normas  $L^\infty(0, T; L^2(\Omega)) \cap L^2(0, T; H^1(\Omega))$ , cuando los parámetros  $k$  y  $h$  tienden a 0.*

**3.2.5. Comportamiento asintótico de las soluciones discretas..** En esta sección se quiere analizar el comportamiento asintótico de las soluciones discretas, explícitamente, se muestra que la densidad tumoral nunca se extingue (como en el caso continuo, ver (Conti et al., 2019)). Así mismo, a nivel de la variable del oxígeno, se prueba que esta se mantiene estrictamente positiva. Este es el contenido de las siguientes proposiciones.

**Proposición 3.19.** *Sea  $[u_h^0, \sigma_h^0] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$ , con  $0 \leq u_h^0 \leq \alpha$ ,  $0 < \sigma_h^0 \leq \beta$ , y tal que  $0 < \|u_h^0 - \alpha\|_{L^2} < \|\alpha\|_{L^2}$ . Entonces, para toda  $n > 0$ , la sucesión  $\{[u_h^n, \sigma_h^n]\}_{n \in \mathbb{N}}$  definida por el esquema (15) satisface*

$$\|u_h^n\|_{L^2} \geq \|\alpha\|_{L^2} - \|u_h^0 - \alpha\|_{L^2} > 0. \quad (77)$$

*Además, asumiendo que  $\underline{u} := \min_{n \in \mathbb{N}} \{ \min_{a_j \in \mathcal{N}_h} \{u_h^n(a_j)\} \} > 0$  y  $\underline{\sigma} := \min_{n \in \mathbb{N}} \{ \min_{a_j \in \mathcal{N}_h} \{\sigma_h^n(a_j)\} \} > 0$ , se tiene que*

$$\|u_h^n - \alpha\|_{L^2}^2 \leq \|u_h^0 - \alpha\|_{L^2}^2 e^{-\frac{\rho(\underline{\sigma})\underline{u}}{1 + \rho(\underline{\sigma})\underline{u}k} kn} \quad \forall n \geq 0. \quad (78)$$

**Observación 3.20.** *La desigualdad (77) dice que la extinción del tumor no es posible. Este hecho es consistente con el proceso biomédico, ya que en este modelo el tumor no ha sido atacado con ninguna terapia para evitar su proliferación o invasión. Esta propiedad está de acuerdo con el*

caso continuo (ver (Conti et al., 2019)). Por otra parte, recordando que  $\alpha$  es la capacidad de carga, la desigualdad (78) expresa que el tumor tiende a crecer, lo que también está de acuerdo con el caso continuo (ver (Gatti, 2022)).

*Demostración.* De (15)<sub>1</sub>, definiendo  $v_h^n = u_h^n - \alpha$ , se tiene que  $v_h^n$  es solución de

$$(\delta_t v_h^n, \bar{v})^h + D_1(\nabla v_h^n, \nabla \bar{v}) = -(\rho(\sigma_h^{n-1})u_h^{n-1}v_h^n, \bar{v})^h, \quad \forall \bar{v} \in \mathcal{X}. \quad (79)$$

Tomando  $\bar{v} = v_h^n \in \mathcal{X}$  en (79) y recordando que  $\rho(\sigma_h^{n-1})u_h^{n-1} \geq 0$ , se tiene que

$$\frac{1}{2}\delta_t \|v_h^n\|_{L^2}^2 + \frac{k}{2}\|\delta_t v_h^n\|_{L^2}^2 + D_1\|\nabla v_h^n\|_{L^2}^2 = -(\rho(\sigma_h^{n-1})u_h^{n-1}, (v_h^n)^2)^h \leq 0. \quad (80)$$

Por lo tanto,  $\delta_t \|v_h^n\|_{L^2}^2 \leq 0$ . Sumando desde  $n = 1$  hasta  $n = r$  se sigue que

$$\|v_h^r\|_{L^2} \leq \|v_h^0\|_{L^2} = \|u_h^0 - \alpha\|_{L^2}, \quad \forall r \in \mathbb{N}. \quad (81)$$

Así, de (81) y de la hipótesis sobre el dato inicial, se tiene que

$$\|u_h^n\|_{L^2} \geq \|\alpha\|_{L^2} - \|u_h^n - \alpha\|_{L^2} \geq \|\alpha\|_{L^2} - \|u_h^0 - \alpha\|_{L^2} > 0,$$

lo que implica (77). Por otra parte, de (80) se obtiene que

$$\delta_t \|v_h^n\|_{L^2}^2 + \rho(\underline{\sigma})\underline{u}\|v_h^n\|_{L^2}^2 \leq 0.$$

Multiplicando por  $k$  la desigualdad anterior se obtiene que

$$(1 + \rho(\underline{\sigma})\underline{u}k)\|v_h^n\|_{L^2}^2 - \|v_h^{n-1}\|_{L^2}^2 \leq 0,$$

de donde, multiplicando por  $(1 + k\rho(\underline{\sigma})\underline{u})^{n-1}$  y sumando, se obtiene, para cada  $n \geq 0$ , que

$$\|v_h^n\|_{L^2}^2 \leq (1 + \rho(\underline{\sigma})\underline{u}k)^{-n} \|v_h^0\|_{L^2}^2. \quad (82)$$

Más aún, teniendo en cuenta que  $1 - x \leq e^{-x}$  para cualquier  $x < 1$ , de (82) y usando que  $\frac{\rho(\underline{\sigma})\underline{u}k}{1 + \rho(\underline{\sigma})\underline{u}k} < 1$ , se sigue que

$$\|v_h^n\|_{L^2}^2 \leq \left(1 - \frac{\rho(\underline{\sigma})\underline{u}}{1 + \rho(\underline{\sigma})\underline{u}k}\right)^n \|v_h^0\|_{L^2}^2 \leq \|v_h^0\|_{L^2}^2 e^{-\frac{\rho(\underline{\sigma})\underline{u}}{1 + \rho(\underline{\sigma})\underline{u}k}kn} \quad \forall n \geq 0,$$

lo que implica (78).

□

**Proposición 3.21.** *Sea  $[u_h^0, \sigma_h^0] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$ , con  $0 < u_h^0 \leq \alpha$ ,  $0 < \sigma_h^0 \leq \beta$ , y  $\{[u_h^n, \sigma_h^n]\}_{n \in \mathbb{N}}$  la sucesión definida por (15). Entonces, existe una sucesión  $\{\Phi^n\}_{n \in \mathbb{N}}$  tal que  $\sigma_h^n \geq \Phi^n > 0$ .*

**Observación 3.22.** *La Proposición 3.21 muestra que los niveles de oxígeno no pueden ser demasiado pequeños. El tumor tiende a normalizar los niveles de oxígeno, lo cual está de acuerdo con lo señalado en (Gómez, 2017).*

*Demostración.* Se define  $\Phi^n$  como la solución aproximada de la solución espacialmente homogé-

nea de la ecuación que modela el comportamiento del oxígeno (6)<sub>2</sub>, correspondiente a  $u = \alpha$ . Considerando  $[u_h^0, \sigma_h^0]$  tal que  $0 \leq u_h^0 \leq \alpha$ ,  $0 < \sigma_h^0 \leq \beta$  en  $\Omega$  y definiendo  $\Phi_0 = \min_{a_j \in \mathcal{N}_h} \{\sigma_h^0(a_j)\} \in (0, \beta]$ , siguiendo la idea de (Gatti, 2022), considere el problema de Cauchy

$$\begin{cases} \frac{d}{dt} \Phi + \gamma \Phi = \gamma \beta - \frac{\alpha \Phi}{1 + |\Phi|}, \\ \Phi(0) = \Phi_0. \end{cases} \quad (83)$$

Se tiene que existe una única solución global de (83). Se define un esquema semi-implícito para aproximar la solución de (83) vía diferencias finitas, como sigue

$$\begin{cases} \delta_t \Phi^n + \gamma \Phi^n = \gamma \beta - \frac{\alpha \Phi^n}{1 + \Phi^{n-1}}, \\ \Phi^0 = \Phi_0. \end{cases} \quad (84)$$

De (84) se tiene que

$$\Phi^n \left( 1 + \gamma k + \frac{\alpha k}{1 + \Phi^{n-1}} \right) = \gamma \beta k + \Phi^{n-1}.$$

Así, si  $\Phi^{n-1} > 0$ , entonces  $\Phi^n > 0$  para todo  $n \geq 0$ . Ahora, definiendo  $w_h^n = \sigma_h^n - \Phi^n \in \mathcal{X}$ , de (15)<sub>2</sub> y (83) se tiene que  $w_h^n$  satisface

$$(\delta_t w_h^n, \bar{w})^h + d_\sigma(\nabla w_h^n, \nabla \bar{w}) + \gamma(w_h^n, \bar{w})^h = - \left( \frac{u_h^n \sigma_h^n}{1 + \sigma_h^{n-1}}, \bar{w} \right)^h + \left( \frac{\alpha \Phi^n}{1 + \Phi^{n-1}}, \bar{w} \right)^h, \quad (85)$$

para todo  $\bar{w} \in \mathcal{X}$ . Tomando  $\bar{w} = I_h([w_h^n]_-)$  en (85), procediendo como en el Lema 3.7, recordando

que  $w_h^{n-1} \geq 0$  y teniendo en cuenta que

$$\begin{aligned}
 & - \left( \frac{u_h^n \sigma_h^n}{1 + \sigma_h^{n-1}}, I_h([w_h^n]_-) \right)^h + \left( \frac{\alpha \Phi^n}{1 + \Phi^{n-1}}, I_h([w_h^n]_-) \right)^h \\
 & = - \left( \frac{u_h^n \sigma_h^n}{1 + \sigma_h^{n-1}} - \frac{u_h^n \Phi^n}{1 + \Phi^{n-1}}, I_h([w_h^n]_-) \right)^h + \left( \frac{(\alpha - u_h^n) \Phi^n}{1 + \Phi^{n-1}}, I_h([w_h^n]_-) \right)^h \\
 & = - \left( \frac{u_h^n w_h^n + \sigma_h^{n-1} w_h^n - \sigma_h^n w_h^{n-1}}{(1 + \sigma_h^{n-1})(1 + \Phi^{n-1})}, I_h([w_h^n]_-) \right)^h + \left( \frac{(\alpha - u_h^n) \Phi^n}{1 + \Phi^{n-1}}, I_h([w_h^n]_-) \right)^h \leq 0,
 \end{aligned}$$

se tiene que

$$\begin{aligned}
 & \frac{1}{k} \|I_h([w_h^n]_-)\|_{L^2}^2 + \lambda_\sigma \|I_h([w_h^n]_-)\|_{H^1}^2 \\
 & \leq - \left( \frac{u_h^n \sigma_h^n}{1 + \sigma_h^{n-1}}, I_h([w_h^n]_-) \right)^h + \left( \frac{\alpha \Phi^n}{1 + \Phi^{n-1}}, I_h([w_h^n]_-) \right)^h \leq 0.
 \end{aligned}$$

Así,  $w_h^n = \sigma_h^n - \Phi^n \geq 0$ , concluyendo que  $\sigma_h^n \geq \Phi^n > 0$ . □

### 3.3. Simulaciones numéricas para el esquema $U\sigma$

En esta sección, se presentan algunos experimentos numéricos con el fin de verificar el buen comportamiento del esquema  $U\sigma$ , así mismo, se muestran gráficamente algunos resultados teóricos presentados en las secciones anteriores. Se presentan dos experimentos numéricos: el primero, con el objetivo de validar que el esquema  $U\sigma$  presenta una buena aproximación al fenómeno de invasión tumoral descrito en (Gómez, 2017), así como la verificación de máximos y mínimos para los parametros discretos  $[u_h^n, \sigma_h^n]$  y su correspondiente comportamiento asintótico. El segundo experimento, ha sido considerado para verificar numéricamente los órdenes de convergencia en

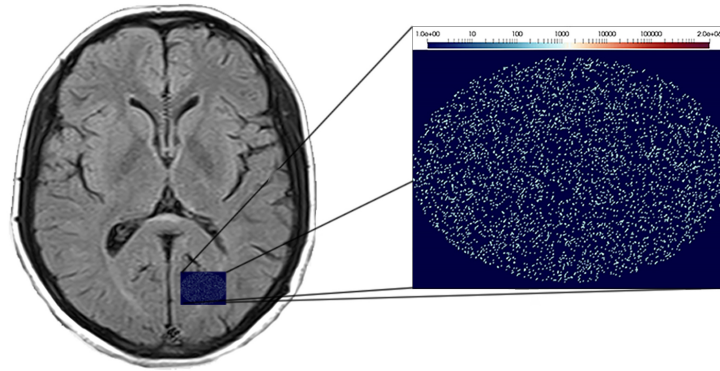


Figura 8. Dominio  $\Omega$  y condición inicial  $u_h^0$  en el Experimento 1.

las estimaciones de error demostradas en el análisis teórico. Cada una de las simulaciones fueron realizadas utilizando el software libre Freefem++.

**3.3.1. Experimento 1: Dinámica de la invasión tumoral y comportamiento asintótico.**

Para estudiar la dinámica tumoral, y la relación entre la infiltración aleatoria y la ploriferación dependiendo de la concentración de oxígeno  $\rho(\sigma)$ , se considera un dominio rectangular  $\Omega = (0, 4) \times (0, 3) \subset \mathbb{R}^2$  con malla estructurada, como se evidencia en la Figura 8, con datos iniciales  $[u_0, \sigma_0] = [u_0(x, y), \sigma_0(x, y)]$ , donde  $\sigma_0(x, y) = \beta$  y

$$u_0(x, y) = \begin{cases} g(x, y) & \text{si } (x - 2)^2 + 2(y - 1.5)^2 \leq 4, \\ 0 & \text{en } c.c., \end{cases}$$

siendo

$$g(x, y) = \begin{cases} 1000 * \text{random} & \text{si } 950 \leq 1000 * \text{random} \leq 1000, \\ 0 & \text{en } c.c. \end{cases}$$

Parámetro	Valor	Fuente
$D_1$	$0.001 \text{ mm}^2 \text{ año}^{-1}$	Ref. (Anderson et al., 2000)
$\alpha$	$2 \times 10^6 \text{ cels mm}^{-3}$	Ref. (Hawkins-Daarud et al., 2013)
$\rho_{max}$	$13.82 \text{ año}^{-1}$	Ref. (Hawkins-Daarud et al., 2013)
$d_\sigma$	$56575 \text{ mm}^2 \text{ año}^{-1}$	Ref. (Mpekris et al., 2015)
$\beta$	$2 \times 10^{-10} \text{ mol mm}^{-3}$	Ref. (Mpekris et al., 2015)
$\gamma$	$11.31 \times 10^7 \text{ año}^{-1}$	Ref. (Mpekris et al., 2015)
$A_{ox}$	$4.03 \times 10^{-4} \text{ mol año}^{-1} \text{ mm}^{-2}$	Ref. (Casciari et al., 1992)
$k_{ox}$	$5 \times 10^{-12} \text{ mol mm}^{-3}$	Ref. (Casciari et al., 1992)

Tabla 1  
*Parámetros del modelo (4).*

En la Figura 8, se ilustra el dato inicial  $u_h^0 \in \mathcal{X}$ , el cual representa la aparición espontánea y aleatoria de un número considerable de células gliales cancerosas en una región del lóbulo frontal izquierdo de un paciente que será diagnosticado con un Glioblastoma Nodular. Este tipo de condición inicial puede compararse con gliomas emergentes, como los informados en (Louis et al., 2007). Adicionalmente, la función de ploriferación  $\rho$  se considera como en (Gómez, 2017), definida como  $\rho(s) = a \left[ \frac{s}{\beta} + b \left( 1 - \frac{s}{\beta} \right) \right]$ , siendo  $a = \rho_{max}/\alpha$  y  $b = 0.6$ . Observe que  $\rho(s) \geq ab > 0$  si  $s \geq 0$ , asegurando la ploriferación de células gliales, aún en regiones hipóxicas. Para las simulaciones se consideraron los parámetros definidos en la Tabla 1, los cuales son usados en las simulaciones presentadas en (Gómez, 2017) y con coeficiente de difusión constante  $D_1 = 0.01$  considerado en (Anderson et al., 2000). Para la discretización en tiempo se considera un paso de tiempo  $k = 0.01$  años, y para la discretización en espacio, 400 nodos en dirección al eje  $x$  y 300 nodos en dirección al eje  $y$ .

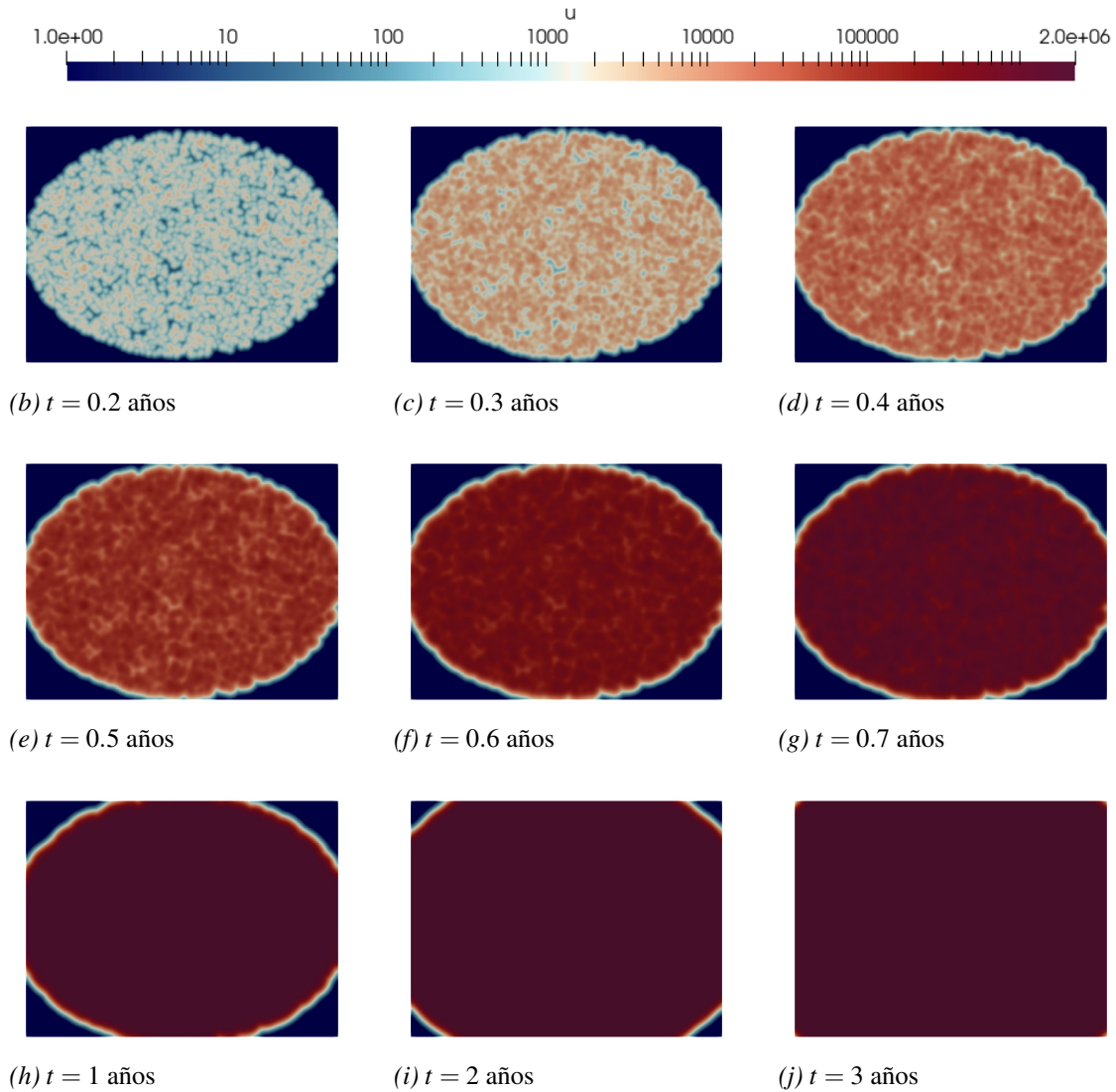


Figura 9. Comportamiento de  $u_h^n$  en el Experimento 1.

En la Figura 9 se muestra la evolución temporal de tumor, evidenciando la ploriferación de las células gliales al aumentar la densidad tumoral  $u_h^n$  en cada tiempo en las regiones en las cuales hay presencia de estas, así como la infiltración de tejido sano, mediante una migración aleatoria. La migración considerada en este experimento  $D_1$  es pequeña comparada con la tasa de ploriferación máxima  $\rho_{max}$ , haciendo el tumor menos agresivo en su velocidad de crecimiento radial. Esto

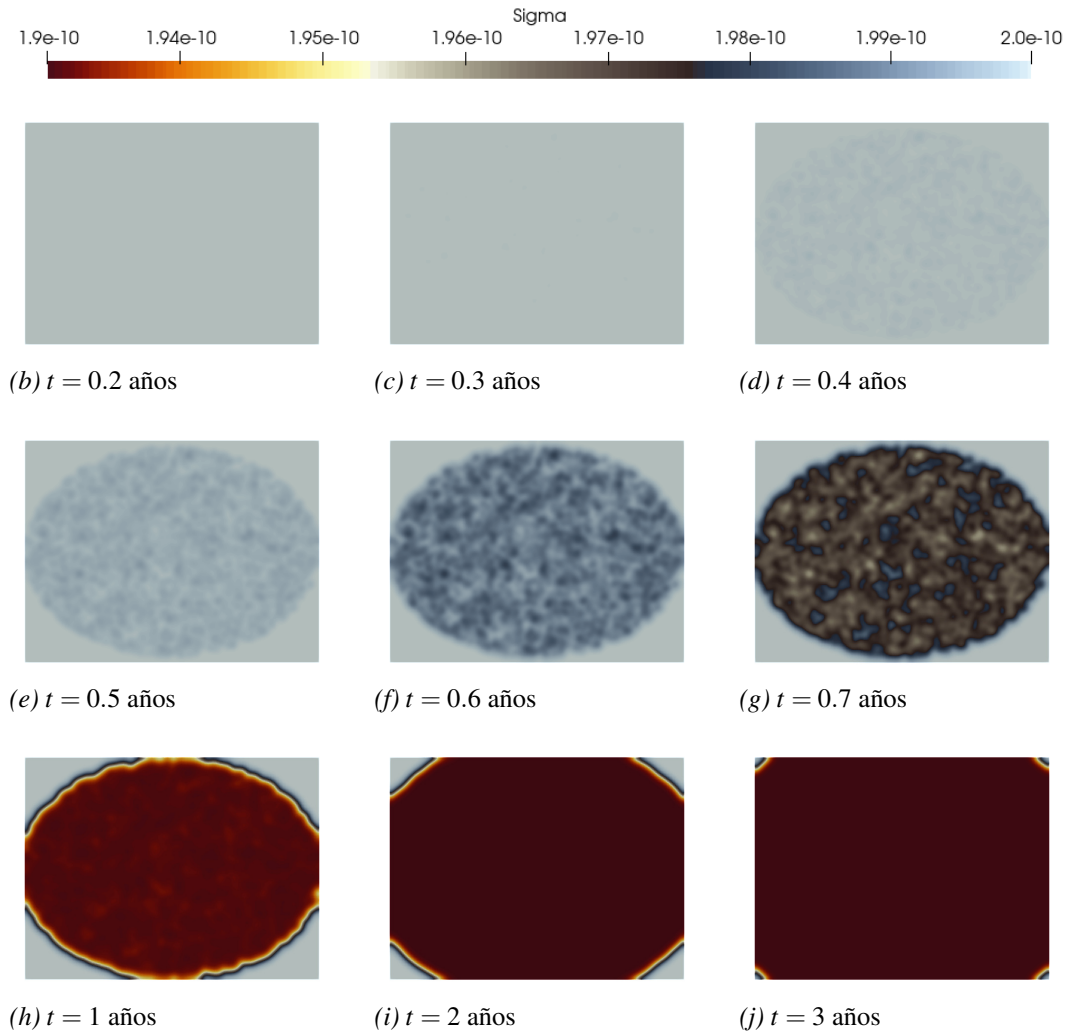


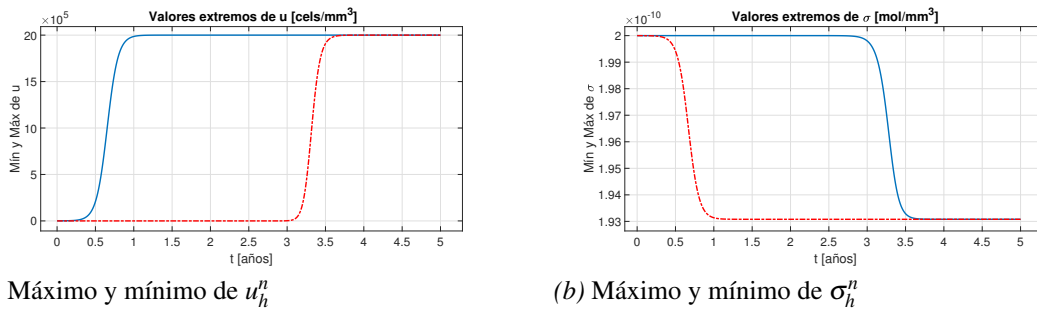
Figura 10. Comportamiento de  $\sigma_h^n$  en el Experimento 1.

con el fin de capturar el carácter proliferativo de las células gliales hipóxicas. Asumiendo que la región de tumor visible en una Resonancia Magnética ponderada T2 (T2-weighted MRI por sus siglas en inglés) es aquella en la que  $u > 4 \times 10^5$  cels/mm<sup>3</sup> (ver (Gómez, 2017)), se tiene que, en las Figuras 9d y 9e, el paciente aún no podría ser diagnosticado con un tumor mediante imágenes diagnósticas, aunque llevase desarrollándolo por al menos medio año (ver el máximo de  $u_h^n$  en la Figura 11a). En  $t = 0.6$  años y  $t = 0.8$  años (Figura 9f y 9g respectivamente), la T2-weighted MRI

ilustraría pequeñas manchas difusas del tumor, sin una forma definida, mientras que para  $t = 1$  y  $t = 2$  el tumor es plenamente identificable, aunque con bordes difusos (asociados posiblemente al edema del mismo), evidenciando la infiltración de tejido sano y el crecimiento radial del mismo, como se muestran en las Figuras 9h y 9i respectivamente. Finalmente, pasado un tiempo de  $t = 3$  años el tumor ha infiltrado la totalidad del dominio  $\Omega$  como se evidencia en la Figura 9j.

Adicionalmente, en la Figura 10 se presenta la dinámica de la concentración de oxígeno en la región de estudio  $\Omega$ , en la cual se puede evidenciar que los cambios por el consumo de oxígeno de las células gliales hipóxicas no son significativos hasta después de un tiempo  $t \geq 0.6$  años (ver Figuras 10b-10e), tiempo en el que los fenómenos de ploriferación e invasión tumoral han alcanzado en aquellas regiones hipóxicas una densidad  $u_h^n$  superior a  $2 \times 10^5 \text{ cels/mm}^3$ , comenzándose a evidenciar una pérdida considerable en la concentración del oxígeno (ver Figuras 10f-10h). En las regiones donde se encuentra el tejido sano, libre de células cancerosas, se mantiene la concentración de oxígeno en el tejido proveniente del exterior a través de los vasos sanguíneos circundantes. Finalmente, cuando la densidad tumoral  $u_h^n$  alcanza la capacidad de carga  $\alpha$ , la concentración de oxígeno desciende a un mínimo estrictamente positivo, como se puede observar en 11b, lo cual es consistente con los resultados estudiados teóricamente del modelo tanto continuo como discreto.

En la Figura 11 se ilustra el buen signo de las soluciones discretas  $[u_h^n, \sigma_h^n]$  para el experimento 1, así como el comportamiento asintótico de las soluciones discretas. Por otra parte, en la Figura 11a se evidencia que la densidad tumoral  $u_h^n$  crece hasta infiltrar todo el dominio de estudio



(a) Máximo y mínimo de  $u_h^n$

(b) Máximo y mínimo de  $\sigma_h^n$

Figura 11. Comportamiento asintótico de  $u_h^n$  y  $\sigma_h^n$  en el Experimento 1.

$\Omega$ . Adicionalmente, en la Figura 11b se observa que la concentración del oxígeno  $\sigma_h^n$  no se extingue, sino que se estabiliza en un mínimo positivo aún cuando, el tumor ha alcanzado la capacidad de carga  $\alpha$  en todo el dominio  $\Omega$ , resultados que concuerdan con la parte teórica tanto del modelo continuo como del modelo discreto (15).

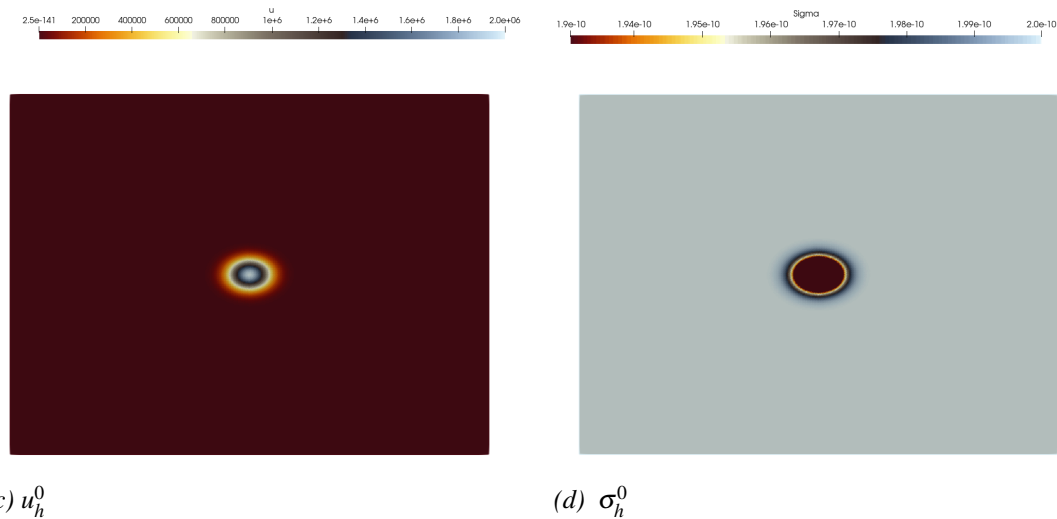


Figura 12. Datos iniciales para la segunda parte del experimento 1.

Por otra parte, en la búsqueda de representar el comportamiento de un GBM diagnosticado

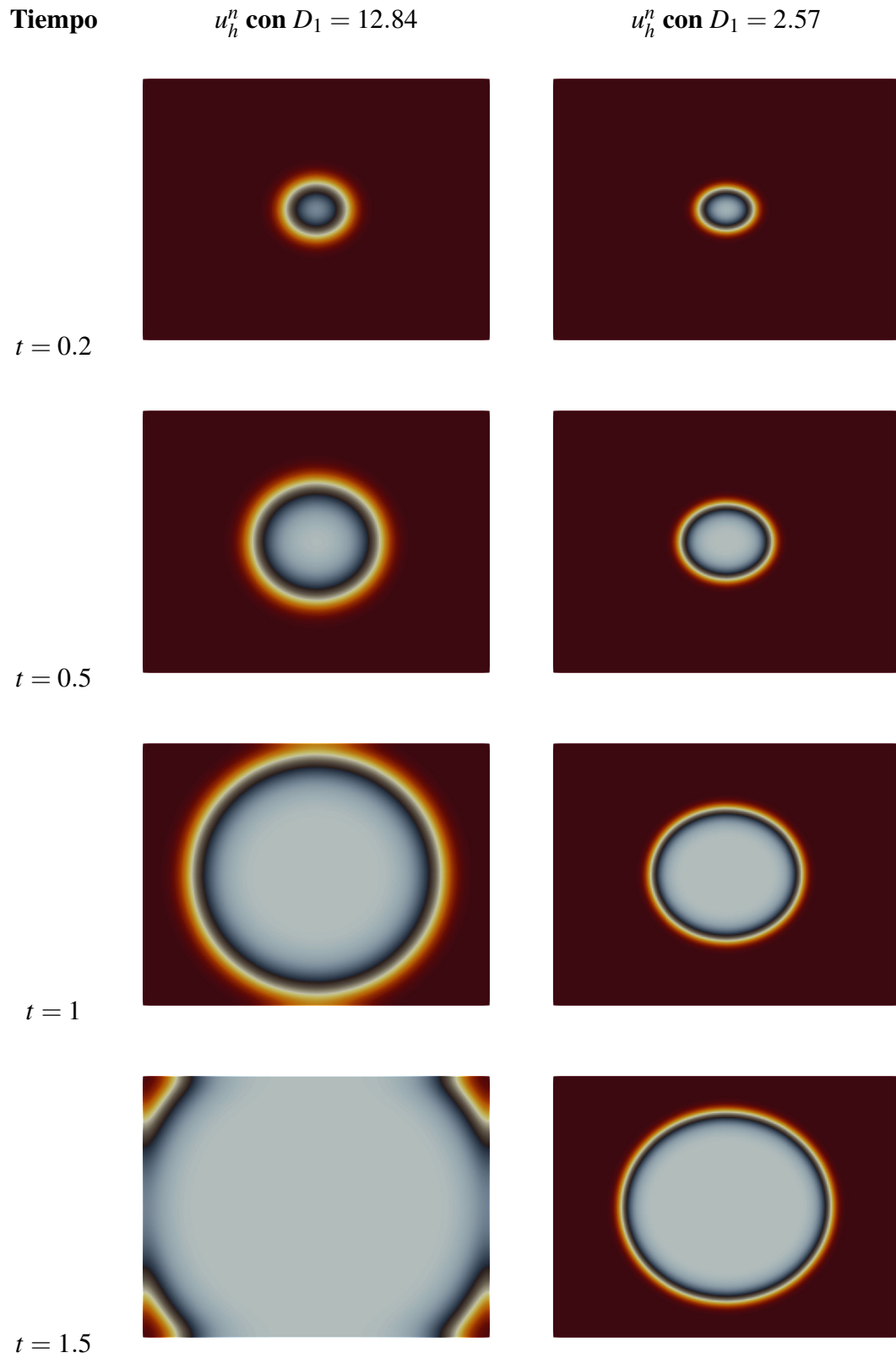


Figura 13. Diferencia de crecimiento de GBM ubicado en la sustancia blanca vs la sustancia gris.

en un paciente adulto con la ayuda de T2-weighted MRI, al igual que, evidenciar la diferencia sustancial de infiltración de las células gliales en sustancia blanca vs. sustancia gris, se presentan los resultados de dos simulaciones considerando el coeficiente de difusión  $D_1 = 12.84 \text{ mm}^2 \text{ año}^{-1}$  y  $D_1 = 2.57 \text{ mm}^2 \text{ año}^{-1}$  respectivamente (ver (Hawkins-Daarud et al., 2013)). Los demás parámetros se consideran con los valores definidos en la Tabla 1. Para el dominio  $\Omega = (0, 80) \times (0, 60) \subset \mathbb{R}^2$ , se considera una malla estructurada, con datos iniciales  $[u_0, \sigma_0] = [u_0(x, y), \sigma_0(x, y)]$  representados en la Figura 12, donde  $u_0(x, y) = \alpha e^{-0.1(x-40)^2 - 0.2(y-30)^2}$  y la concentración de oxígeno  $\sigma_0(x, y) = \beta(1 - 0.2u_0(x, y)/\alpha)$ , representando un tumor de aproximadamente medio centímetro de radio, el cual ha generado una región hipóxica en el lugar alojado. La discretización tanto en espacio como en tiempo es considerada igual que en la primera parte de este experimento.

En la Figura 13, se evidencia la evolución temporal en años de dos GBM inicialmente localizados en dos zonas diferentes del cerebro de un paciente adulto en estudio. Como se puede evidenciar en la primera columna de imágenes (tumor que se desarrolla en una región del cerebro  $\Omega$  con solo sustancia blanca), el borde del tumor es difuso, con un anillo de infiltración y un crecimiento radial considerablemente mayor al compararlo con los resultados de la segunda columna (tumor que se desarrolla en una región del cerebro con solo sustancia gris), alcanzando un radio de 4 cm en un tiempo entre un año a un año y medio, tamaño para el cual se puede considerar la muerte del paciente (ver (Gómez, 2017)), lo cual es consistente con la tasa media de supervivencia descrita al inicio de este trabajo. Adicionalmente, en la columna dos de la Figura 13, se observa que tanto la velocidad de crecimiento del tumor, como la capacidad de infiltración es considera-

blemente menor, resultados concordantes con la clínica del problema.

**3.3.2. Experimento 2: Tasas de convergencia.** El objetivo de este experimento es validar las tasas de convergencia obtenidas teóricamente, capturando órdenes de convergencia óptimos tanto en espacio como en tiempo para cada una de las variables discretas.

Se considera en  $\Omega = (0, 1) \times (0, 1)$  la siguiente solución exacta

$$u = \frac{1}{4}e^{-t}[\cos(2\pi x)\cos(2\pi y) + 1], \sigma = \frac{1}{10}e^{-t}[\cos(2\pi x) + \cos(2\pi y) + 5],$$

y todos los parámetros en (15) iguales a 1. Más aún, observe que  $\frac{\partial u}{\partial \mathbf{n}} = \frac{\partial \sigma}{\partial \mathbf{n}} = 0$  sobre  $\partial\Omega$ . Adicionalmente, se toma una partición uniforme con  $m + 1$  nodos en cada dirección.

$m \times m$	$\ u(t_n) - u_h^n\ _{l^\infty(L^2)}$	Orden	$\ u(t_n) - u_h^n\ _{l^2(H^1)}$	Orden
$30 \times 30$	$1.115487 \times 10^{-3}$	-	$7.643845 \times 10^{-2}$	-
$38 \times 38$	$6.961274 \times 10^{-4}$	1.9947	$6.035666 \times 10^{-2}$	0.9993
$46 \times 46$	$4.753666 \times 10^{-4}$	1.9965	$4.986517 \times 10^{-2}$	0.9994
$54 \times 54$	$3.450856 \times 10^{-4}$	1.9976	$4.248072 \times 10^{-2}$	0.9996
$62 \times 62$	$2.618422 \times 10^{-4}$	1.9982	$3.700114 \times 10^{-2}$	0.9996

Tabla 2. Tasas de convergencia en espacio para  $u$ .

Las tasas de convergencia en el espacio se muestran en las Tablas 2-3 para  $k = 1 \times 10^{-4}$  con respecto al tiempo final  $T = 1$ . Se obtiene la convergencia de segundo orden en el espacio para los errores totales  $e_{u'}^n, e_{\sigma}^n$  en norma  $l^\infty(0, T; L^2(\Omega))$ , así como la convergencia de primer orden para

$e_u^n, e_\sigma^n$  en norma  $l^2(0, T; H^1(\Omega))$ , como lo garantiza el Corolario 3.18.

$m \times m$	$\ \sigma(t_n) - \sigma_h^n\ _{l^\infty(L^2)}$	Orden	$\ \sigma(t_n) - \sigma_h^n\ _{l^2(H^1)}$	Orden
$30 \times 30$	$4.000492 \times 10^{-4}$	-	$2.498910 \times 10^{-2}$	-
$38 \times 38$	$2.494275 \times 10^{-4}$	1.9985	$1.972400 \times 10^{-2}$	1.0009
$46 \times 46$	$1.702463 \times 10^{-4}$	1.9990	$1.629225 \times 10^{-2}$	1.0005
$54 \times 54$	$1.235532 \times 10^{-4}$	1.9993	$1.387797 \times 10^{-2}$	1.0003
$62 \times 62$	$9.373224 \times 10^{-5}$	1.9995	$1.208700 \times 10^{-2}$	1.0002

Tabla 3. Tasas de convergencia en espacio para  $\sigma$ .

Por otro lado, en las Tablas 4-5 se presentan los resultados numéricos de las tasas de convergencia en el tiempo para  $h = 1/800$  (es decir,  $m = 800$  nodos en el espacio en cada dirección), con respecto al tiempo final  $T = 3$ . Se obtiene la convergencia de primer orden en el tiempo para  $[u, \sigma]$  en las normas  $l^\infty(0, T; L^2(\Omega))$  y  $l^2(0, T; H^1(\Omega))$ , resultado que concuerda con lo demostrado el análisis teórico realizado (ver Corolario 3.18).

$k$	$\ u(t_n) - u_h^n\ _{l^\infty(L^2)}$	Orden	$\ u(t_n) - u_h^n\ _{l^2(H^1)}$	Orden
$8.5714 \times 10^{-2}$	$4.6883 \times 10^{-2}$	-	$3.4642 \times 10^{-2}$	-
$7.1429 \times 10^{-2}$	$3.8352 \times 10^{-2}$	1.1015	$2.8200 \times 10^{-2}$	1.1285
$6.1224 \times 10^{-2}$	$3.2438 \times 10^{-2}$	1.0865	$2.3792 \times 10^{-2}$	1.1026
$5.3571 \times 10^{-2}$	$2.8099 \times 10^{-2}$	1.0754	$2.0593 \times 10^{-2}$	1.0813
$4.7619 \times 10^{-2}$	$2.4781 \times 10^{-2}$	1.0668	$1.8170 \times 10^{-2}$	1.0630

Tabla 4. Tasas de convergencia en tiempo para  $u$ .

$k$	$\ \sigma(t_n) - \sigma_h^n\ _{l^\infty(L^2)}$	Orden	$\ \sigma(t_n) - \sigma_h^n\ _{l^2(H^1)}$	Orden
$8.5714 \times 10^{-2}$	$7.5830 \times 10^{-3}$	-	$9.5378 \times 10^{-3}$	-
$7.1429 \times 10^{-2}$	$6.3746 \times 10^{-3}$	0.9521	$8.0316 \times 10^{-3}$	0.9427
$6.1224 \times 10^{-2}$	$5.4984 \times 10^{-3}$	0.9593	$6.9433 \times 10^{-3}$	0.9446
$5.3571 \times 10^{-2}$	$4.8339 \times 10^{-3}$	0.9646	$6.1210 \times 10^{-3}$	0.9440
$4.7619 \times 10^{-2}$	$4.3127 \times 10^{-3}$	0.9687	$5.4786 \times 10^{-3}$	0.9414

Tabla 5. Tasas de convergencia en tiempo para  $\sigma$ .

### 3.4. Comentarios sobre el caso del coeficiente de difusión variable para las células tumorales

Gatti en (Gatti, 2022), analiza el modelo (4) en un caso más general al considerar el coeficiente de difusión de las células tumorales dependiendo de la anatomía del cerebro y la concentración de oxígeno, es decir,  $D = D(\mathbf{x}, \sigma) = D(\mathbf{x})B(\sigma)$ , donde la función  $D(\mathbf{x})$  es el coeficiente de difusión de las células tumorales en condiciones normóxicas y satisface  $0 < D_1 \leq D(\mathbf{x}) \leq D_2$  para cualquier  $\mathbf{x} \in \Omega$  con  $D_2 > D_1$ , donde  $D_1$  y  $D_2$  los coeficientes de difusión en sustancia gris y blanca, respectivamente; y, para simplificar,  $B(\sigma) = \left[ \frac{\sigma}{\beta} + a \left( 1 - \frac{\sigma}{\beta} \right) \right]$ , siendo  $a > 1$ . En (Gatti, 2022), se demostró la buena postura global del problema analítico y algunos comentarios sobre el comportamiento de las soluciones  $[u, \sigma]$ , en particular, que en el largo plazo, la enfermedad  $u(\mathbf{x}, t)$  no desaparece; además, el tumor tiende a regularizar los niveles de oxígeno  $\sigma(\mathbf{x}, t)$ .

Ahora, desde un punto de vista numérico, para aproximar las soluciones de nuestro modelo de interés considerando el coeficiente de difusión variable para las células tumorales (ver sistema

(3)), asumiendo  $D = D(\mathbf{x}, \sigma) = D(\mathbf{x})B(\sigma)$  como en (Gatti, 2022), aunque las ideas pueden extenderse cuidadosamente a contextos más generales,<sup>1</sup> se puede considerar el siguiente esquema numérico completamente discreto de primer orden en el tiempo, lineal y desacoplado:

**Inicialización:** Sea  $[u_h^0, \sigma_h^0] = [Q^h u_0, Q^h \sigma_0] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$ .

**Paso de tiempo  $n$ :** Dado el par  $[u_h^{n-1}, \sigma_h^{n-1}] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$ , encuentre  $[u_h^n, \sigma_h^n] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$  tal que

$$\begin{cases} 1) (\delta_t u_h^n, \bar{u})^h + (D(x)B(\sigma_h^{n-1})\nabla u_h^n, \nabla \bar{u}) = (\rho(\sigma_h^{n-1})u_h^{n-1}(\alpha - u_h^n), \bar{u})^h, \\ 2) (\delta_t \sigma_h^n, \bar{\sigma})^h + d_\sigma(\nabla \sigma_h^n, \nabla \bar{\sigma}) + \gamma(\sigma_h^n, \bar{\sigma})^h = \gamma(\beta, \bar{\sigma})^h - \left( \frac{A_{ox} u_h^n \sigma_h^n}{\alpha(k_{ox} + \sigma_h^{n-1})}, \bar{\sigma} \right)^h, \end{cases} \quad (86)$$

para todo  $[\bar{u}, \bar{\sigma}] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$ . Para el esquema numérico (86), asumiendo las siguientes condiciones de regularidad y acotación:  $D \in W^{1,6}(\Omega)$  tal que  $0 < D_1 \leq D(x) \leq D_2$  en  $\Omega$  para algunas constantes  $D_1$  y  $D_2$ , y  $1 \leq B(\sigma) \leq a$  para  $0 \leq \sigma \leq \beta$ , se pueden probar las siguientes propiedades (análogas al caso continuo):

1. **(Positividad y Principio Máximo para  $u_h^n$  y  $\sigma_h^n$ )** Si  $0 \leq u_h^{n-1} \leq \alpha$  y  $0 \leq \sigma_h^{n-1} \leq \beta$ , entonces  $0 \leq u_h^n \leq \alpha$  y  $0 \leq \sigma_h^n \leq \beta$  para todo  $n \geq 1$ . Este hecho se puede probar como en el Lema 3.7, pero aquí, a diferencia del caso del coeficiente de difusión constante, es necesario asumir una restricción más fuerte sobre la triangulación  $\mathcal{T}_h$ , es decir, una triangulación con símlices de ángulo recto. La razón principal es que, para controlar el término

---

<sup>1</sup> Los resultados se mantienen para funciones  $B$  decrecientes y Lipschitz continuas siempre que  $B(\beta) > 0$ . En cuanto a  $\rho$ , se puede asumir una función creciente y Lipschitz continua con  $\rho(0) \geq 0$ .

$(D(\mathbf{x})B(\sigma_h^{n-1})\nabla u_h^n, \nabla I_h([u_h^n]_-))$  de forma análoga a lo que se hace en la estimación (19), en este caso es necesario usar la Proposición 2.5 en (Guillén-González and Gutiérrez-Santacreu, 2019), obteniendo que

$$\begin{aligned}
 (D(\mathbf{x})B(\sigma_h^{n-1})\nabla u_h^n, \nabla I_h([u_h^n]_-)) &= (D(\mathbf{x})B(\sigma_h^{n-1})\nabla I_h([u_h^n]_+), \nabla I_h([u_h^n]_-)) \\
 &\quad + (D(\mathbf{x})B(\sigma_h^{n-1})\nabla I_h([u_h^n]_-), \nabla I_h([u_h^n]_-)) \\
 &\geq D_1 \|\nabla I_h([u_h^n]_-)\|_{L^2}^2.
 \end{aligned}$$

Adicionalmente, se requiere una estimación análoga en la prueba de la cota superior para  $u_h^n$ , y el resto de la demostración sigue las mismas líneas que en la prueba del Lema 3.7.

**2. (Buena postura)** Existe una solución única  $[u_h^n, \sigma_h^n] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$  de la esquema (86). La prueba sigue las mismas líneas de la prueba de la Proposición 3.8. De hecho, teniendo en cuenta que (86) es un sistema algebraico lineal, es suficiente demostrar la unicidad. Entonces, dado  $[u_h^{n-1}, \sigma_h^{n-1}] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$ , y asumiendo que  $u_{h,1}^n, u_{h,2}^n \in \mathcal{X}$  son dos posibles soluciones de (15)<sub>1</sub>, resulta que  $u_h^n = u_{h,1}^n - u_{h,2}^n$  satisface

$$\frac{1}{k}(u_h^n, \bar{u})^h + (D(\mathbf{x})B(\sigma_h^{n-1})\nabla u_h^n, \nabla \bar{u}) = -(\rho(\sigma_h^{n-1})u_h^{n-1}u_h^n, \bar{u})^h, \quad \forall \bar{u} \in \mathcal{X},$$

de lo cual, tomando  $\bar{u} = u_h^n$  y usando  $0 < D_1 \leq D(\mathbf{x})$ , y  $1 \leq B(\sigma)$  se tiene

$$\frac{1}{k}\|u_h^n\|_{L^2}^2 + D_1\|\nabla u_h^n\|_{L^2}^2 \leq -(\rho(\sigma_h^{n-1})u_h^{n-1}, (u_h^n)^2)^h \leq 0,$$

y por lo tanto,  $u_{h,1}^n = u_{h,2}^n$ . Conociendo la existencia y unicidad de  $u_h^n \in \mathcal{X}$ , se obtiene que

$$\sigma_{h,1}^n = \sigma_{h,2}^n.$$

3. **(Comportamiento asintótico de las soluciones discretas)** Si  $0 \leq u_h^0 \leq \alpha$ ,  $0 < \sigma_h^0 \leq \beta$ ,

y  $0 < \|u_h^0 - \alpha\|_{L^2} < \|\alpha\|_{L^2}$ , entonces  $\|u_h^n\|_{L^2} \geq \|\alpha\|_{L^2} - \|u_h^0 - \alpha\|_{L^2} > 0$  para todo  $n > 0$ .

Además, se tiene que

$$\|u_h^n - \alpha\|_{L^2}^2 \leq \|u_h^0 - \alpha\|_{L^2}^2 e^{-\frac{\rho(\underline{\sigma})\underline{u}}{1 + \rho(\underline{\sigma})\underline{u}k}kn}, \quad \forall n \geq 0,$$

donde  $\underline{u} > 0$  y  $\underline{\sigma} > 0$  son como en la Proposición 3.19, y existe una sucesión  $\{\Phi^n\}_{n \in \mathbb{N}}$  tal

que  $\sigma_h^n \geq \Phi^n > 0$ . La demostración de estos hechos sigue la misma línea que las demostraciones de las Proposiciones 3.19 y 3.21, usando el hecho de que  $(D(\mathbf{x})B(\sigma_h^{n-1})\nabla u_h^n, \nabla u_h^n) \geq$

$$D_1 \|u_h^n\|_{L^2}^2.$$

4. **(Estimaciones uniformes)** Sea  $u_0, \sigma_0 \in L^2(\Omega)$ . La solución  $[u_h^n, \sigma_h^n]$  de (86) es acotada uniformemente en  $l^\infty(0, T; L^2(\Omega) \times L^2(\Omega)) \cap l^2(0, T; H^1(\Omega) \times H^1(\Omega))$ . En efecto, teniendo en

cuenta el principio del máximo para las soluciones discretas  $[u_h^n, \sigma_h^n]$  (presentado en el numeral 1. arriba) y que  $(D(\mathbf{x})B(\sigma_h^{n-1})\nabla u_h^n, \nabla u_h^n) \geq D_1 \|u_h^n\|_{L^2}^2$ , la prueba sigue la misma línea

del Lema 3.11.

Adicionalmente, con respecto al análisis de convergencia, siguiendo los argumentos de la Sección

3.2.2, algunas dificultades adicionales aparecen, cuando se ha tratado de derivar algunas estimaciones

uniformes para la variable discreta  $u_h^n$ , análogas a las estimaciones de energía satisfechas en

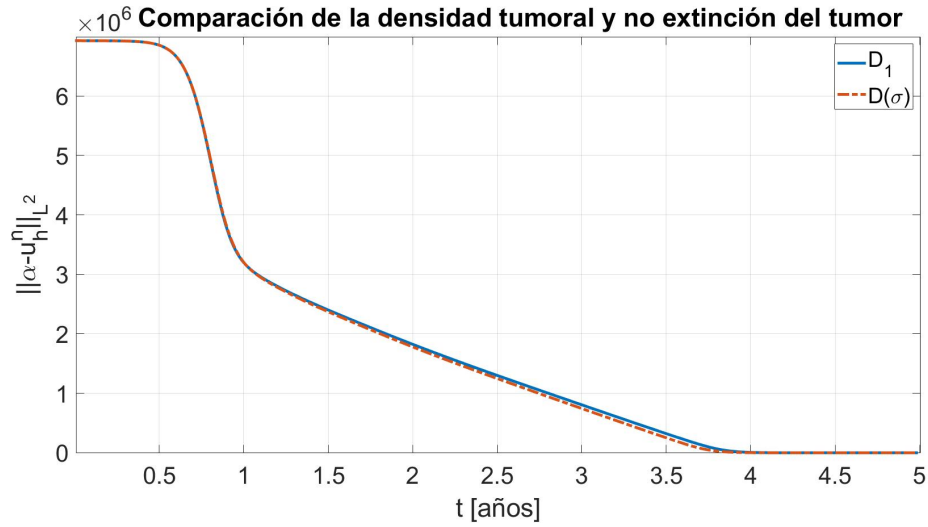


Figura 14. Comparación de la densidad tumoral para los esquemas  $U\sigma$  y (86), evidenciando la no extinción del tumor en cada uno de los modelos estudiados.

el modelo continuo. De hecho, según el numeral 4 (ver arriba), los Lemas 3.10 y 3.11 continúan verdaderos; sin embargo, no está claro si el Lema 3.12 y, en consecuencia, el Lema 3.13 se cumplen en este caso y, lamentablemente, las acotaciones  $l^\infty(0, T; L^\infty(\Omega))$  y  $l^2(0, T; H^1(\Omega))$  no son suficientes para obtener estimaciones de error óptimas, así como para pasar al límite.

Finalmente, en cuanto a las simulaciones numéricas que permitan ilustrar el comportamiento de las soluciones del esquema (86), considerando  $D(x) = D_1$  y  $B(\sigma) = \frac{\sigma}{\beta} + a \left(1 - \frac{\sigma}{\beta}\right)$  asumiendo  $a = 10$  como en (Gómez, 2017) (en cuanto a los demás parámetros de (86) se han tomado como en la Tabla 1, en relación a  $\rho$ , se considera igual que en (Gómez, 2017)) no se muestran diferencias significativas respecto a lo mostrado en la Figura 9, por lo tanto, el estudio de la no negatividad así como el principio del máximo son equivalentes a los mostrados en la Figura 11. De manera análoga, al comparar el crecimiento de la densidad tumoral al estudiar  $\|\alpha - u_h^n\|_{L^2}$ , tanto

para la difusión natural constante  $D_1$  como para el caso variable  $D(\mathbf{x}, \sigma) = D_1 B(\sigma)$ , en la Figura 14 se muestra la no extinción del tumor desde el punto de vista computacional, resultado mostrado teóricamente para el caso constante en la Proposición 3.19 y ampliado para el caso variable en el numeral 3 (ver arriba) anteriormente mencionado. Más aún, no se evidencia una marcada diferencia en la densidad tumoral al comparar las soluciones discretas  $u_h^n$  de los dos modelos mencionados. Finalmente, como complemento, en la Sección 4.3 se presenta una comparativa entre los resultados del esquema (86) y los resultados del esquema  $\mathbf{UW}\sigma$ , estudiado en el Capítulo 4, para aproximar las soluciones del modelo (5) (ver Figura 21, abajo). En cuanto a la no extinción del tumor, en la Sección 4.3 se presenta un análisis comparativo de este comportamiento, tanto para el caso de difusión constante (4) como para el caso de difusión variable (3) (ver Figura 22, abajo).

#### **4. Análisis teórico y numérico de un modelo con quimioatracción, para describir el crecimiento de células gliales**

En este capítulo se presentan dos aspectos principales: en primer lugar, se demuestra la existencia y unicidad de soluciones fuertes no negativas en dominios bidimensionales acotados del sistema (5), utilizando el Teorema de Leray-Schauder. En segundo lugar, se propone una aproximación de FE completamente discreta no lineal para el modelo (5), probando su buena postura, algunas estimaciones uniformes, y verificando propiedades de positividad (para la concentración discreta de oxígeno) y positividad aproximada (para las células tumorales discretas), que se requieren en modelos biológicos. El punto clave para desarrollar el análisis numérico es controlar adecuadamente el término de quimiotaxis no lineal de segundo orden y obtener una estimación de energía discreta que, en particular, proporcione una energía acotada; lo cual se lleva a cabo mediante el uso de una técnica de regularización. Adicionalmente, para la buena postura, se hace uso del Teorema de Leray-Schauder (en dimensión finita). Finalmente, se presentan algunas simulaciones numéricas que permiten validar los resultados teóricos obtenidos.

##### **4.1. Análisis teórico del problema continuo**

De ahora en adelante,  $\Omega$  es un dominio acotado de  $\mathbb{R}^2$ , con frontera  $\partial\Omega$  de clase  $C^2$ ; además, sea  $W_{\mathbf{n}}^{m,p}(\Omega) = \{u \in W^{m,p}(\Omega) : \frac{\partial u}{\partial \mathbf{n}} = 0 \text{ sobre } \partial\Omega\}$  siempre que  $(m > 1 + 1/p)$ . Con el propósito de estudiar la existencia de soluciones fuertes del sistema (5), se considera el siguiente espacio

funcional

$$\widehat{W}^{2-2/p,p}(\Omega) := \begin{cases} W^{2-2/p,p}(\Omega) & \text{si } p < 3, \\ W_{\mathbf{n}}^{2-2/p,p}(\Omega) & \text{si } p > 3. \end{cases}$$

Adicionalmente, el siguiente resultado de regularidad para la ecuación de calor será usado a menudo (ver (Feireisl and Novotný, 2009), Teorema 10.22 pág. 344).

**Lema 4.1. (Regularidad Parabólica)** *Sea  $\Omega \in C^2$ , y  $1 < p < \infty$  con  $p \neq 3$ ,  $u_0 \in \widehat{W}^{2-2/p,p}(\Omega)$ , y  $f \in L^p(Q)$ . Entonces el siguiente problema parabólico*

$$\begin{cases} \partial_t u - \Delta u = f & \text{en } Q, \\ u(\cdot, 0) = u_0 & \text{en } \Omega, \\ \frac{\partial u}{\partial \mathbf{n}} = 0 & \text{sobre } \partial\Omega \times (0, T), \end{cases}$$

*tiene una única solución  $u \in C([0, T]; \widehat{W}^{2-2/p,p}(\Omega)) \cap L^p(0, T; W_{\mathbf{n}}^{2,p}(\Omega))$ , con  $\partial_t u \in L^p(Q)$ . Más aún, existe una constante positiva  $C := C(p, \Omega, T)$  tal que*

$$\|u\|_{C(\widehat{W}^{2-2/p,p})} + \|\partial_t u\|_{L^p(Q)} + \|u\|_{L^p(W^{2,p})} \leq C(\|f\|_{L^p(Q)} + \|u_0\|_{\widehat{W}^{2-2/p,p}}).$$

**Observación 4.2.** *Para el caso de  $p = 3$ , se puede concluir que  $u \in C([0, T]; X_{3,3}) \cap L^3(0, T, W^{2,3}(\Omega))$ ,  $\partial_t u \in L^3(Q)$ , para un determinado espacio  $X_{3,3}$  (ver (Feireisl and Novotný, 2009), Teorema 10.22) cuya descripción no es evidente en términos de  $\widehat{W}^{2-2/p,p}(\Omega)$  u otro espacio de Sobolev.*

Además, en adelante, se utilizarán las siguientes normas equivalentes en  $H^1(\Omega)$  y  $H^2(\Omega)$

respectivamente (ver (Necas, 1967), para detalles)

$$\|u\|_{H^1}^2 \simeq \|\nabla u\|_{L^2}^2 + \|u\|_{L^2}^2, \quad \forall u \in H^1(\Omega), \quad (87)$$

$$\|u\|_{H^2}^2 \simeq \|\Delta u\|_{L^2}^2 + \|u\|_{L^2}^2, \quad \forall u \in H_{\mathbf{n}}^2(\Omega) = \left\{ u \in H^2(\Omega) : \frac{\partial u}{\partial \mathbf{n}} = 0 \text{ sobre } \partial\Omega \right\}, \quad (88)$$

y la desigualdad de interpolación clásica en dominios  $2D$

$$\|u\|_{L^4} \leq C(\|u\|_{L^2}^{1/2} \|\nabla u\|_{L^2}^{1/2} + \|u\|_{L^2}), \quad \forall u \in H^1(\Omega). \quad (89)$$

**Observación 4.3.** Sin pérdida de generalidad, en el análisis continuo del sistema (5), por conveniencia en la escritura, se asumen los parámetros positivos como  $D_1 = d_\sigma = \chi = \frac{A_{ox}}{\alpha} = 1$ .

En la siguiente definición, se presenta el concepto de solución fuerte de (5).

**Definición 4.4.** Sea  $[u_0, \sigma_0] \in H^1(\Omega) \times W_{\mathbf{n}}^{13/8, 16/3}(\Omega)$  con  $u_0 \geq 0$  y  $\sigma_0 \geq 0$  c.t.p en  $\Omega$ . Un par  $[u, \sigma]$  es llamada solución fuerte del problema (5), si  $u \geq 0$  y  $\sigma \geq 0$  en  $Q \equiv \Omega \times (0, T)$ , con

$$u \in \mathcal{Y}_u := \{u \in L^\infty(0, T; H^1(\Omega)) \cap L^2(0, T; H_{\mathbf{n}}^2(\Omega)), \partial_t u \in L^2(Q)\},$$

$$\sigma \in \mathcal{Y}_\sigma := \{\sigma \in L^\infty(0, T; W_{\mathbf{n}}^{13/8, 16/3}(\Omega)) \cap L^{16/3}(0, T; W_{\mathbf{n}}^{2, 16/3}(\Omega)), \partial_t \sigma \in L^{16/3}(Q)\},$$

tal que, el sistema

$$\left\{ \begin{array}{ll} \partial_t u - \Delta u = \rho(\sigma)u(\alpha - u) - \nabla \cdot \left( \frac{u\sigma}{1+\sigma} \nabla \sigma \right), & \text{en } Q, \\ \partial_t \sigma - \Delta \sigma + \frac{u\sigma}{1+\sigma} + \gamma\sigma = \gamma\beta, & \text{en } Q, \\ u(\mathbf{x}, 0) = u_0(\mathbf{x}); \sigma(\mathbf{x}, 0) = \sigma_0(\mathbf{x}), & \text{en } \Omega, \\ \frac{\partial u}{\partial \mathbf{n}} = \frac{\partial \sigma}{\partial \mathbf{n}} = 0, & \text{sobre } \partial\Omega \times (0, T), \end{array} \right. \quad (90)$$

se verifica puntualmente c.t.p.  $(\mathbf{x}, t) \in Q$ , siendo  $\rho : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  Lipschitz continua y acotada tal que  $\rho(s) \geq 0$  si  $s \geq 0$ , además;  $\gamma = P_{er}S_v$ .

**4.1.1. Existencia y unicidad de solución fuerte del sistema (90).** La existencia y unicidad de solución del sistema (90) se presenta a continuación:

**Teorema 4.5.** Sea  $[u_0, \sigma_0] \in H^1(\Omega) \times W_{\mathbf{n}}^{13/8, 16/3}(\Omega)$  con  $u_0 \geq 0$  y  $\sigma_0 \geq 0$  c.t.p en  $\Omega$ . Existe una única solución fuerte  $[u, \sigma]$  del sistema (90) en el sentido de la Definición 4.4. Más aún, existe una constante positiva  $C_1 := C_1(\Omega, T, \|u_0\|_{H^1}, \|\sigma_0\|_{W_{\mathbf{n}}^{13/8, 16/3}})$ , tal que

$$\|[\partial_t u, \partial_t \sigma]\|_{L^2(Q) \times L^{16/3}(Q)} + \|[u, \sigma]\|_{C(H^1 \times W_{\mathbf{n}}^{13/8, 16/3})} + \|u\|_{L^2(H_{\mathbf{n}}^2)} + \|\sigma\|_{L^{16/3}(W_{\mathbf{n}}^{2, 16/3})} \leq C_1.$$

*Demostración.* La prueba de este teorema se presenta en dos partes.

**4.1.1.1. Existencia de soluciones fuertes de (5).** Para la prueba de la existencia, se usa el Teorema de punto fijo de Leray-Schauder. Para definir el mapeo de punto fijo, se considera la

siguiente clase de espacios de Banach

$$\mathcal{X}_u := C^0([0, T]; L^2(\Omega)) \cap L^{8/3}(0, T; W^{1,8/3}(\Omega)),$$

$$\mathcal{X}_\sigma := C^0([0, T]; C(\bar{\Omega})) \cap L^{16/5}(0, T; W^{1,16/5}(\Omega)).$$

Ahora, se define el operador  $\mathcal{F} : \mathcal{X}_u \times \mathcal{X}_\sigma \longrightarrow \mathcal{Y}_u \times \mathcal{Y}_\sigma \xrightarrow{\hookrightarrow} \mathcal{X}_u \times \mathcal{X}_\sigma$  tal que  $\mathcal{F}[\bar{u}, \bar{\sigma}] = [u, \sigma]$  es

la solución del problema lineal desacoplado

$$\left\{ \begin{array}{ll} 1) & \partial_t u - \Delta u = \rho(\bar{\sigma})\bar{u}_+(\alpha - \bar{u}) - \nabla \cdot \left( \frac{\bar{u}_+\bar{\sigma}}{1 + \bar{\sigma}_+} \nabla \sigma \right), & \text{en } Q, \\ 2) & \partial_t \sigma - \Delta \sigma = \gamma(\beta - \bar{\sigma}) - \frac{\bar{u}_+\bar{\sigma}}{1 + \bar{\sigma}_+}, & \text{en } Q, \\ & [u(\mathbf{x}, 0), \sigma(\mathbf{x}, 0)] = [u_0(\mathbf{x}), \sigma_0(\mathbf{x})], & \text{en } \Omega, \\ & \frac{\partial u}{\partial \mathbf{n}} = \frac{\partial \sigma}{\partial \mathbf{n}} = 0, & \text{sobre } \partial\Omega \times (0, T), \end{array} \right. \quad (91)$$

donde, en general  $\bar{m}_+ := \max\{\bar{m}, 0\} \geq 0$ . De hecho, primero se encuentra  $\sigma$ , y luego  $u$ .

En los siguientes pasos, se probarán, las hipótesis del Teorema de Leray-Schauder.

*Primer paso:* El operador  $\mathcal{F} : \mathcal{X}_u \times \mathcal{X}_\sigma \longrightarrow \mathcal{X}_u \times \mathcal{X}_\sigma$  está bien definido y es compacto.

Sea  $[\bar{u}, \bar{\sigma}] \in \mathcal{X}_u \times \mathcal{X}_\sigma$ . Dado que  $\mathcal{X}_u \hookrightarrow L^{16/3}(Q)$ ,  $\mathcal{X}_\sigma \subset L^\infty(Q)$  y  $\frac{\bar{\sigma}}{1 + \bar{\sigma}_+} \in L^\infty(Q)$ , entonces  $\gamma(\beta - \bar{\sigma}) - \frac{\bar{u}_+\bar{\sigma}}{1 + \bar{\sigma}_+} \in L^{16/3}(Q)$ . Aplicando el Lema 4.1 (para  $p = 16/3$ ), existe una única solución

$\sigma \in \mathcal{Y}_\sigma$  de (91)<sub>2</sub>, tal que

$$\begin{aligned} \|\sigma\|_{L^{16/3}(W_n^{2,16/3})} + \|\sigma\|_{C(W_n^{13/8,16/3})} + \|\partial_t \sigma\|_{L^{16/3}(Q)} &\leq C \left( \|\beta - \bar{\sigma}\|_{L^{16/3}(Q)} \right. \\ &\left. + \left\| \frac{\bar{\sigma}}{1 + \bar{\sigma}_+} \right\|_{L^\infty(Q)} \|\bar{u}\|_{L^{16/3}(Q)} + \|\sigma_0\|_{W_n^{13/8,16/3}} \right) \leq C(\|\sigma_0\|_{W_n^{13/8,16/3}}). \end{aligned} \quad (92)$$

Por otra parte, teniendo en cuenta que  $\sigma \in \mathcal{Y}_\sigma$ , en particular se tiene que  $\nabla \sigma \in L^\infty(0, T; W^{5/8, 16/3}(\Omega)) \cap L^{16/3}(0, T; W^{1, 16/3}(\Omega)) \hookrightarrow L^\infty(Q)$ ; ahora, del hecho que  $\bar{\sigma} \in \mathcal{X}_\sigma$  se sigue que  $\frac{\bar{\sigma}}{1 + \bar{\sigma}_+} \in L^\infty(Q)$ ,  $\nabla \bar{\sigma} \in L^{16/5}(Q)$  y  $\Delta \sigma \in L^{16/3}(Q)$ ; además, como  $\bar{u} \in \mathcal{X}_u$ , entonces  $\bar{u} \in L^{16/3}(Q)$  y  $\nabla \bar{u} \in L^{8/3}(Q)$ , por lo tanto, se tiene que

$$\nabla \cdot \left( \frac{\bar{u}_+ \bar{\sigma}}{1 + \bar{\sigma}_+} \nabla \sigma \right) = \frac{\bar{\sigma}}{1 + \bar{\sigma}_+} \nabla \bar{u}_+ \cdot \nabla \sigma + \bar{u}_+ \nabla \left( \frac{\bar{\sigma}}{1 + \bar{\sigma}_+} \right) \cdot \nabla \sigma + \frac{\bar{u}_+ \bar{\sigma}}{1 + \bar{\sigma}_+} \Delta \sigma \in L^2(Q),$$

donde  $\nabla \left( \frac{\bar{\sigma}}{1 + \bar{\sigma}_+} \right) = \frac{\nabla \bar{\sigma}}{1 + \bar{\sigma}_+} - \frac{\bar{\sigma} \nabla \bar{\sigma}_+}{(1 + \bar{\sigma}_+)^2} \in L^{16/5}(Q)$ . Adicionalmente, teniendo en cuenta que  $\rho$  es acotada y  $\bar{u} \in L^{16/3}(Q)$ , entonces  $\rho(\bar{\sigma}) \bar{u}_+(\alpha - \bar{u}) \in L^{8/3}(Q) \hookrightarrow L^2(Q)$ . Teniendo en cuenta (92)

y aplicando el Lema 4.1 (para  $p = 2$ ), existe una única solución  $u \in \mathcal{Y}_u$  de (91)<sub>1</sub> tal que

$$\begin{aligned} \|u\|_{L^2(H_n^2)} + \|u\|_{C(H^1)} + \|\partial_t u\|_{L^2(Q)} &\leq C \left( \|\rho(\bar{\sigma})\|_{L^\infty(Q)} \|\bar{u}(\alpha - \bar{u})\|_{L^{8/3}(Q)} \right. \\ &+ \|u_0\|_{H^1} + \|\nabla \sigma\|_{L^\infty(Q)} \|\bar{u}\|_{L^{16/3}(Q)} \left\| \nabla \left( \frac{\bar{\sigma}}{1 + \bar{\sigma}_+} \right) \right\|_{L^{16/5}(Q)} \\ &+ \left\| \frac{\bar{\sigma}}{1 + \bar{\sigma}_+} \right\|_{L^\infty(Q)} \left( \|\nabla \sigma\|_{L^\infty(Q)} \|\nabla \bar{u}\|_{L^{8/3}(Q)} + \|\Delta \sigma\|_{L^{16/3}(Q)} \|\bar{u}\|_{L^{16/3}(Q)} \right) \\ &\leq C(\|u_0\|_{H^1} + \|\sigma_0\|_{W_n^{13/8, 16/3}}). \end{aligned} \quad (93)$$

Por lo anterior,  $\mathcal{F}$  está bien definido de  $\mathcal{X}_u \times \mathcal{X}_\sigma$  en  $\mathcal{Y}_u \times \mathcal{Y}_\sigma$ .

Ahora, la compacidad de  $\mathcal{F}$  es consecuencia de las estimaciones (92) y (93) y de la inmersión compacta  $\mathcal{Y}_u \times \mathcal{Y}_\sigma \hookrightarrow \mathcal{X}_u \times \mathcal{X}_\sigma$ . En efecto, sea  $[\bar{u}, \bar{\sigma}]$  un conjunto acotado de  $\mathcal{X}_u \times \mathcal{X}_\sigma$  y considere  $[u, \sigma] = \mathcal{F}[\bar{u}, \bar{\sigma}]$ . De (93),  $u$  es acotada en  $L^\infty(0, T; H^1(\Omega))$ , además,  $\partial_t u$  es acotada en  $L^2(Q)$ . Como  $H^1(\Omega) \hookrightarrow L^2(\Omega)$  de forma compacta, por el resultado de compacidad de Simon (ver (Simon, 1987), Corolario 4) se deduce que  $\mathcal{Y}_u$  está inmerso compactamente en  $C^0([0, T]; L^2(\Omega))$ . Por otra parte,  $L^\infty(0, T; H^1(\Omega)) \cap L^2(0, T; H_n^2(\Omega)) \hookrightarrow L^{8/3}(0, T; H_n^{7/4}(\Omega))$  (ver por ejemplo (Feireisl and Novotný, 2009)). Teniendo en cuenta que  $H_n^{7/4}(\Omega) \hookrightarrow W^{1,r}(\Omega)$ ,  $r < 8$ , de forma compacta, y el hecho que  $\partial_t u$  es acotada en  $L^2(Q)$ , por el Lema de Aubin-Lions (ver (Lions, 1969), Teorema 5.1, pág. 58), se tiene que  $\mathcal{Y}_u \hookrightarrow L^{8/3}(W^{1,8/3}(\Omega))$  de forma compacta. De manera análoga, a partir de (92),  $\sigma$  es acotada en  $L^\infty(0, T; W_n^{13/8, 16/3}(\Omega))$  con  $\partial_t \sigma$  es acotado en  $L^{16/3}(Q)$ . Teniendo en cuenta que  $W_n^{13/8, 16/3}(\Omega) \hookrightarrow C^0(\bar{\Omega})$  de forma compacta, así,  $\mathcal{Y}_\sigma$  está inmerso compactamente en  $C^0([0, T]; C^0(\bar{\Omega})) = C^0(\bar{\Omega} \times [0, T])$ . Ahora, teniendo en cuenta que  $\mathcal{Y}_\sigma \hookrightarrow L^{16/5}(Q)$  y  $W_n^{2, 16/3}(\Omega) \hookrightarrow W^{1,r}(\Omega)$ ,  $1 \leq r \leq \infty$  de forma compacta, y el hecho de que  $\partial_t \sigma$  es acotado en  $L^{16/3}(Q)$  por el Lema de Aubin-Lions, se tiene que  $\mathcal{Y}_\sigma \hookrightarrow L^{16/5}(W^{1,16/5}(\Omega))$ .

*Segundo paso: El conjunto*

$$S_\theta = \{[u, \sigma] \in \mathcal{Y}_u \times \mathcal{Y}_\sigma : [u, \sigma] = \theta \mathcal{F}[u, \sigma] \text{ para algún } \theta \in [0, 1]\}$$

es acotado en  $\mathcal{X}_u \times \mathcal{X}_\sigma$  (independiente de  $\theta \in [0, 1]$ ).

Sea  $[u, \sigma] \in S_\theta$  con  $\theta \in (0, 1]$  (el caso  $\theta = 0$  es trivial). Por el *primer paso*,  $[u, \sigma] \in \mathcal{Y}_u \times \mathcal{Y}_\sigma$  satisfaciendo puntualmente c.t.p. en  $Q$  el siguiente problema:

$$\begin{cases} \partial_t u - \Delta u = \theta \rho(\sigma) u_+ (\alpha - u) - \nabla \cdot \left( \frac{u_+ \sigma}{1 + \sigma_+} \nabla \sigma \right), \\ \partial_t \sigma - \Delta \sigma = \theta \gamma (\beta - \sigma) - \theta \frac{u_+ \sigma}{1 + \sigma_+}, \end{cases} \quad (94)$$

dotado de las correspondientes condiciones iniciales y de contorno (91)<sub>3,4</sub>. Por lo tanto, es suficiente buscar una cota de  $[u, \sigma] \in \mathcal{Y}_u \times \mathcal{Y}_\sigma$  independiente de  $\theta$ .

En primer lugar, se prueba que  $u, \sigma \geq 0$ , siempre que  $u_0, \sigma_0 \geq 0$  c.t.p.  $\Omega$ . En efecto, multiplicando (94)<sub>2</sub> por  $\sigma_- = \min\{\sigma, 0\} \leq 0$ , e integrando sobre  $\Omega$  se tiene que

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\sigma_-\|_{L^2}^2 + \|\nabla \sigma_-\|_{L^2}^2 + \theta \gamma \|\sigma_-\|_{L^2}^2 = \theta \gamma \beta \int_{\Omega} \sigma_- dx - \theta \int_{\Omega} \frac{u_+ (\sigma_-)^2}{1 + \sigma_+} dx \leq 0.$$

Entonces,  $\sigma_- = 0$  y por lo tanto,  $\sigma \geq 0$ . De manera análoga, multiplicando (94)<sub>1</sub> por  $u_- = \min\{u, 0\} \leq 0$ , integrando sobre  $\Omega$ , recordando que  $\rho(s) \geq 0$  siempre que  $s \geq 0$ , y considerando que  $u_+ u_- = 0$ ,  $u_- = 0$  si  $u \geq 0$ ,  $\nabla u_- = \nabla u$  si  $u \leq 0$ , y  $\nabla u_- = 0$  si  $u > 0$ , se tiene que

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|u_-\|_{L^2}^2 + \|\nabla u_-\|_{L^2}^2 = \theta \int_{\Omega} \rho(\sigma) u_+ u_- (\alpha - u) dx + \int_{\Omega} \frac{u_+ \sigma}{1 + \sigma_+} \nabla \sigma \cdot \nabla u_- dx = 0,$$

lo que implica que  $u_- = 0$  y por lo tanto  $u \geq 0$ . Así,  $[u_+, \sigma_+] = [u, \sigma]$ .

Ahora, observe que gracias a la positividad de  $u$ , multiplicando (94)<sub>2</sub> por  $\sigma$ , integrando

sobre  $\Omega$ , y recordando que  $0 < \theta \leq 1$ , se tiene que

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\sigma\|_{L^2}^2 + \|\nabla \sigma\|_{L^2}^2 + \theta \gamma \|\sigma\|_{L^2}^2 + \theta \int_{\Omega} \frac{u(\sigma)^2}{1+\sigma} dx &= \theta \gamma \beta \int_{\Omega} \sigma dx \\ &\leq \frac{\theta \gamma}{2} \|\sigma\|_{L^2}^2 + \frac{\theta \gamma}{2} \beta^2 |\Omega|; \end{aligned} \quad (95)$$

así, de (95) se tiene que

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\sigma\|_{L^2}^2 + \|\nabla \sigma\|_{L^2}^2 + \frac{\theta \gamma}{2} \|\sigma\|_{L^2}^2 \leq \frac{\theta \gamma}{2} \beta^2 |\Omega|. \quad (96)$$

Integrando (96) en  $(0, T)$ , se sigue que

$$\|\sigma\|_{L^\infty(L^2) \cap L^2(H^1)} \leq C. \quad (97)$$

Por lo tanto, de (97) se tiene que  $\sigma$  es acotada en  $L^\infty(0, T; L^2(\Omega)) \cap L^2(0, T; H^1(\Omega))$ . Por otra parte, como  $u \geq 0$  y  $0 \leq \ln(u+1) \leq u$ , entonces  $\int_{\Omega} |\ln(u+1)|^2 dx \leq \int_{\Omega} |u|^2 dx$  y  $\int_{\Omega} |\nabla \ln(u+1)|^2 dx = \int_{\Omega} \left| \frac{\nabla u}{u+1} \right|^2 dx \leq \int_{\Omega} |\nabla u|^2 dx$ . Ahora, como  $u \in L^2(0, T; H^1(\Omega))$  se tiene que  $\ln(u+1) \in L^2(0, T; H^1(\Omega))$ . Entonces, sumando el resultado de multiplicar (94)<sub>1</sub> por  $\theta \ln(u+1) \in L^2(0, T; H^1(\Omega))$  y (94)<sub>2</sub> por  $-\Delta \sigma \in L^{16/3}(Q) \hookrightarrow L^4(Q)$ , teniendo en cuenta que  $\frac{d}{dt} [(u+1) \ln(u+1)] = u_t \ln(u+1)$

1)  $+u_t$  e integrando por partes sobre  $\Omega$ , se obtiene que

$$\begin{aligned}
 & \frac{d}{dt} \left( \theta \int_{\Omega} (u+1) \ln(u+1) dx + \frac{1}{2} \|\nabla \sigma\|_{L^2}^2 \right) + 4\theta \|\nabla \sqrt{u+1}\|_{L^2}^2 + \|\Delta \sigma\|_{L^2}^2 + \gamma \theta \|\nabla \sigma\|_{L^2}^2 \\
 & + \theta \int_{\Omega} u \nabla \left( \frac{\sigma}{1+\sigma} \right) \cdot \nabla \sigma dx = \theta^2 \int_{\Omega} \rho(\sigma) u (\alpha - u) \ln(u+1) dx \\
 & + \theta \int_{\Omega} \frac{u\sigma}{1+\sigma} \nabla \sigma \cdot \frac{\nabla u}{u+1} dx - \theta \int_{\Omega} \frac{\sigma}{1+\sigma} \nabla u \cdot \nabla \sigma dx + \theta \int_{\Omega} u_t dx \\
 & = \theta^2 \int_{\Omega} \rho(\sigma) u (\alpha - u) \ln(u+1) dx - \theta \int_{\Omega} \frac{\sigma}{1+\sigma} \nabla \sigma \cdot \frac{\nabla u}{u+1} dx \\
 & + \theta \int_{\Omega} \rho(\sigma) u (\alpha - u) dx. \tag{98}
 \end{aligned}$$

Ahora, observe que, recordando que  $\rho$  es globalmente acotada, para cada  $s \geq 0$ ,  $w \mapsto \rho(s)w(\alpha - w)$ , y  $w \mapsto \rho(s)w(\alpha - w) \ln(w+1)$ ,  $w \in [0, \infty)$ , son acotadas superiormente por alguna constante  $C_1 > 0$ . Adicionalmente,  $u \nabla \left( \frac{\sigma}{1+\sigma} \right) \cdot \nabla \sigma = \frac{u|\nabla \sigma|^2}{(1+\sigma)^2} \geq 0$ . Usando estas dos estimativas en (98), junto con las desigualdades de Hölder y Young, y  $\theta \leq 1$  y  $\nabla \sqrt{u+1} = \frac{\nabla u}{2\sqrt{u+1}}$ , se tiene que

$$\begin{aligned}
 & \frac{d}{dt} \left( \theta \int_{\Omega} (u+1) \ln(u+1) dx + \frac{1}{2} \|\nabla \sigma\|_{L^2}^2 \right) + 4\theta \|\nabla \sqrt{u+1}\|_{L^2}^2 + \|\Delta \sigma\|_{L^2}^2 + \gamma \theta \|\nabla \sigma\|_{L^2}^2 \\
 & + \theta \int_{\Omega} \frac{u|\nabla \sigma|^2}{(1+\sigma)^2} dx \leq 2C_1 |\Omega| + \theta \left\| \left[ \frac{\sigma}{1+\sigma}, \frac{\sqrt{u+1}}{u+1} \right] \right\|_{L^\infty} \left\| \frac{\nabla u}{\sqrt{u+1}} \right\|_{L^2} \|\nabla \sigma\|_{L^2} \\
 & \leq 2C_1 |\Omega| + 2\theta \|\nabla \sqrt{u+1}\|_{L^2}^2 + \frac{\theta}{8} \|\nabla \sigma\|_{L^2}^2, \tag{99}
 \end{aligned}$$

donde la constante  $C_1$ , es independiente de  $\theta$ . Usando (97), considerando (87) y (88), aplicando el Lema de Gronwall a (99), se tiene que

$$\|\sigma\|_{L^\infty(H^1)} \leq C. \tag{100}$$

Más aún, integrando (99) en  $(0, T)$ , se sigue que

$$\|\sigma\|_{L^2(H_{\mathbf{n}}^2)} \leq C. \quad (101)$$

Por lo tanto, de (100) y (101), se concluye que  $\sigma$  es acotada en  $L^\infty(0, T; H^1(\Omega)) \cap L^2(0, T; H_{\mathbf{n}}^2(\Omega))$ .

Por otra parte, multiplicando (94)<sub>1</sub> por  $u$ , integrando por partes sobre  $\Omega$ , teniendo en cuenta que  $\nabla\sigma \in L^\infty(0, T; L^2(\Omega)) \cap L^2(0, T; H^1(\Omega)) \hookrightarrow L^4(Q)$ , aplicando las desigualdades de Hölder y Young, usando (89), recordando que  $u \geq 0$ ,  $\theta \leq 1$ , y el hecho que  $\rho$  es acotada globalmente, se obtiene que

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|u\|_{L^2}^2 + \|\nabla u\|_{L^2}^2 + \theta \int_{\Omega} \rho(\sigma) u^3 dx &= \alpha \theta \int_{\Omega} \rho(\sigma) u^2 dx + \int_{\Omega} \frac{u\sigma}{1+\sigma} \nabla\sigma \cdot \nabla u dx \\ &\leq C \|u\|_{L^2}^2 + \|u\|_{L^4} \|\nabla\sigma\|_{L^4} \|\nabla u\|_{L^2} \\ &\leq C \|u\|_{L^2}^2 + C \|u\|_{L^2}^{1/2} \|\nabla u\|_{L^2}^{3/2} \|\nabla\sigma\|_{L^4} + C \|u\|_{L^2} \|\nabla u\|_{L^2} \|\nabla\sigma\|_{L^4} \\ &\leq C \|u\|_{L^2}^2 + \frac{1}{2} \|\nabla u\|_{L^2}^2 + C \|u\|_{L^2}^2 \|\nabla\sigma\|_{L^4}^4 + C \|u\|_{L^2}^2 \|\nabla\sigma\|_{L^4}^2. \end{aligned} \quad (102)$$

Así, de (102), se sigue que

$$\frac{d}{dt} \|u\|_{L^2}^2 + \|\nabla u\|_{L^2}^2 \leq C \|u\|_{L^2}^2 (1 + \|\nabla\sigma\|_{L^4}^4 + \|\nabla\sigma\|_{L^4}^2) \leq 2C \|u\|_{L^2}^2 (1 + \|\nabla\sigma\|_{L^4}^4). \quad (103)$$

De (103) y el Lema de Gronwall, se sigue que

$$\|u\|_{L^\infty(L^2)} \leq C. \quad (104)$$

Ahora, integrando (103) en  $(0, T)$ , y usando (104), se obtiene que

$$\|u\|_{L^2(H^1)} \leq C. \quad (105)$$

De (104) y (105), se sigue que  $u$  es acotada en  $L^\infty(0, T; L^2(\Omega)) \cap L^2(0, T; H^1(\Omega))$ .

Observe que, gracias a  $\sigma \in L^\infty(0, T; H^1(\Omega)) \hookrightarrow L^\infty(0, T; L^r(\Omega))$ ,  $1 \leq r < \infty$  y  $u \in L^4(Q)$ , entonces  $\theta\gamma(\beta - \sigma) - \theta\frac{u\sigma}{1+\sigma} \in L^4(Q)$ ; así, por el Lema 4.1 ( $p = 4$ ) aplicado en (94)<sub>2</sub> se sigue que  $\sigma$  es acotada en  $C([0, T]; W_{\mathbf{n}}^{3/2,4}(\Omega)) \cap L^4(0, T; W_{\mathbf{n}}^{2,4}(\Omega))$ , con  $\partial_t \sigma \in L^4(Q)$ . En particular,  $\sigma \in C^0(\bar{\Omega} \times [0, T]) \subset L^\infty(Q)$ . Adicionalmente,  $L^\infty(0, T; H^1(\Omega)) \cap L^2(0, T; H_{\mathbf{n}}^2(\Omega)) \hookrightarrow L^{16/5}(0, T; H_{\mathbf{n}}^{13/8}(\Omega))$  (ver, por ejemplo, (Feireisl and Novotný, 2009)). Como  $H_{\mathbf{n}}^{13/8}(\Omega) \hookrightarrow W^{1,r}(\Omega)$ ,  $r \leq 16/3$ , se sigue que  $\sigma$  es acotada en  $\mathcal{X}_\sigma$ .

Finalmente, multiplicando (94)<sub>1</sub> por  $-\Delta u \in L^2(Q)$ , se tiene que

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\nabla u\|_{L^2}^2 + \|\Delta u\|_{L^2}^2 = -\theta \int_{\Omega} \rho(\sigma) u (\alpha - u) \Delta u dx + \int_{\Omega} \nabla \cdot \left( \frac{u\sigma}{1+\sigma} \nabla \sigma \right) \Delta u dx. \quad (106)$$

De las desigualdades de Hölder y Young se obtiene que

$$\begin{aligned} -\theta \int_{\Omega} \rho(\sigma) u (\alpha - u) \Delta u dx &\leq C \|\Delta u\|_{L^2} (\|u\|_{L^2} + C \|u\|_{L^4}^2) \\ &\leq \frac{\delta}{2} \|\Delta u\|_{L^2}^2 + C_\delta (\|u\|_{L^2}^2 + \|u\|_{L^4}^4). \end{aligned} \quad (107)$$

Ahora, teniendo en cuenta que  $\frac{1}{(1+\sigma)^2}, \frac{\sigma}{1+\sigma} \leq 1$ , por las desigualdades de Hölder y Young,

usando la desigualdad de interpolación (89), se tiene que

$$\begin{aligned}
 \int_{\Omega} \nabla \cdot \left( \frac{u\sigma}{1+\sigma} \nabla \sigma \right) \Delta u dx &= \int_{\Omega} u \Delta u \frac{|\nabla \sigma|^2}{(1+\sigma)^2} dx \\
 &\quad + \int_{\Omega} \frac{u\sigma}{1+\sigma} \Delta u \Delta \sigma dx + \int_{\Omega} \frac{\sigma}{1+\sigma} \nabla u \cdot \nabla \sigma \Delta u dx \\
 &\leq C \|\Delta u\|_{L^2} (\|u\|_{L^4} \|\nabla \sigma\|_{L^8}^2 + \|u\|_{L^4} \|\Delta \sigma\|_{L^4} + \|\nabla u\|_{L^4} \|\nabla \sigma\|_{L^4}) \\
 &\leq \frac{\delta}{4} \|\Delta u\|_{L^2}^2 + C_{\delta} (\|u\|_{L^4}^2 \|\nabla \sigma\|_{L^8}^4 + \|u\|_{L^4}^2 \|\Delta \sigma\|_{L^4}^2) \\
 &\quad + C \|\nabla u\|_{L^2}^{1/2} \|\nabla \sigma\|_{L^4} \|\Delta u\|_{L^2}^{3/2} + C \|u\|_{L^2} \|\nabla \sigma\|_{L^4} \|\Delta u\|_{L^2} \\
 &\leq \frac{\delta}{2} \|\Delta u\|_{L^2}^2 + C_{\delta} (\|u\|_{L^4}^2 \|\nabla \sigma\|_{L^8}^4 + \|u\|_{L^4}^2 \|\Delta \sigma\|_{L^4}^2 \\
 &\quad + \|\nabla u\|_{L^2}^2 \|\nabla \sigma\|_{L^4}^4 + \|u\|_{L^2}^2 \|\nabla \sigma\|_{L^4}^2). \tag{108}
 \end{aligned}$$

Considerando (107) y (108) en (106), recordando que  $u$  es acotada en  $L^{\infty}(0, T; L^2(\Omega))$ , teniendo en cuenta (87) y (88), escogiendo  $\delta \leq 1/2$ , se tiene que

$$\begin{aligned}
 \frac{d}{dt} \|u\|_{H^1}^2 + \|u\|_{H_n^2}^2 &\leq C (\|u\|_{L^4}^2 \|\nabla \sigma\|_{L^8}^4 + \|u\|_{L^4}^2 \|\Delta \sigma\|_{L^4}^2 \\
 &\quad + \|\nabla u\|_{L^2}^2 \|\nabla \sigma\|_{L^4}^4 + \|u\|_{L^2}^2 \|\nabla \sigma\|_{L^4}^2). \tag{109}
 \end{aligned}$$

Entonces, aplicando el Lema de Gronwall a (109) se tiene que

$$\|u\|_{L^{\infty}(H^1)} \leq C. \tag{110}$$

Ahora, integrando (109) en  $(0, T)$ , y usando (104), se obtiene que

$$\|u\|_{L^2(H_{\mathbf{n}}^2)} \leq C. \quad (111)$$

Por lo tanto, de (110) y (111), se concluye que  $u$  está acotada en  $L^\infty(0, T; H^1(\Omega)) \cap L^2(0, T; H_{\mathbf{n}}^2(\Omega)) \hookrightarrow L^{8/3}(0, T; H_{\mathbf{n}}^{7/4}(\Omega))$ . Teniendo en cuenta que  $H_{\mathbf{n}}^{7/4}(\Omega) \hookrightarrow W^{1,r}(\Omega)$ ,  $r \leq 8$ , se concluye que  $u$  es acotada en  $\mathcal{X}_u$ .

*Tercer paso: El operador  $\mathcal{F} : \mathcal{X}_u \times \mathcal{X}_\sigma \longrightarrow \mathcal{X}_u \times \mathcal{X}_\sigma$ , definido en (91), es continuo.*

Sea  $\{[\bar{u}^l, \bar{\sigma}^l]\}_{l \in \mathbb{N}} \subset \mathcal{X}_u \times \mathcal{X}_\sigma$  una sucesión tal que

$$[\bar{u}^l, \bar{\sigma}^l] \rightarrow [\bar{u}, \bar{\sigma}] \text{ en } \mathcal{X}_u \times \mathcal{X}_\sigma \text{ cuando } l \rightarrow +\infty. \quad (112)$$

En particular, se tiene que  $\{[\bar{u}^l, \bar{\sigma}^l]\}_{l \in \mathbb{N}}$  es acotada en  $\mathcal{X}_u \times \mathcal{X}_\sigma$ . Ahora, dado que  $\mathcal{F}$  está bien definido y las estimaciones (92)-(93), la sucesión  $\{[u^l, \sigma^l]\}_{l \in \mathbb{N}}$  tal que para cada  $l \in \mathbb{N}$ ,  $[u^l, \sigma^l] := \mathcal{F}[\bar{u}^l, \bar{\sigma}^l]$  es acotada en  $\mathcal{Y}_u \times \mathcal{Y}_\sigma$ . Como  $\mathcal{Y}_u \times \mathcal{Y}_\sigma \xrightarrow{\text{compacta}} \mathcal{X}_u \times \mathcal{X}_\sigma$  de manera compacta, existe una subsucesión de  $\{[u^l, \sigma^l]\}_{l \in \mathbb{N}}$  aún denotada por  $\{[u^l, \sigma^l]\}_{l \in \mathbb{N}}$  y un elemento  $[\tilde{u}, \tilde{\sigma}] \in \mathcal{Y}_u \times \mathcal{Y}_\sigma$  tal que

$$\mathcal{F}[u^l, \sigma^l] \rightarrow [\tilde{u}, \tilde{\sigma}] \text{ débil en } \mathcal{Y}_u \times \mathcal{Y}_\sigma \text{ y fuerte en } \mathcal{X}_u \times \mathcal{X}_\sigma. \quad (113)$$

Así, de (112) y (113) es posible pasar el límite en (91) (con  $[\bar{u}^l, \bar{\sigma}^l]$  y  $[u^l, \sigma^l]$  en lugar de  $[\bar{u}, \bar{\sigma}]$  y  $[u, \sigma]$  respectivamente) cuando  $l \rightarrow +\infty$ , por lo tanto, se deduce que  $[\tilde{u}, \tilde{\sigma}] = \mathcal{F}[\bar{u}, \bar{\sigma}]$ . Entonces, por

la unicidad de solución probada en el *primer paso*,  $\{\mathcal{F}[\bar{u}^l, \bar{\sigma}^l]\}_{l \in \mathbb{N}}$  converge a  $\mathcal{F}[\bar{u}, \bar{\sigma}]$  fuertemente en  $\mathcal{X}_u \times \mathcal{X}_\sigma$ . Finalmente, como toda sucesión convergente en  $\mathcal{X}_u \times \mathcal{X}_\sigma$  tiene una subsucesión tal que la imagen por  $\mathcal{F}$  es convergente,  $\mathcal{F}$  tiene que ser continua.

Por los pasos previos, el operador  $\mathcal{F}$  satisface las hipótesis del Teorema de punto fijo de Leray-Schauder. Por lo tanto, se concluye que existe  $[u, \sigma]$  tal que  $\mathcal{F}[u, \sigma] = [u, \sigma]$ , lo que proporciona una solución del sistema (90).

**4.1.1.2. Unicidad de solución de (5).** Sean  $[u_1, \sigma_1]$  y  $[u_2, \sigma_2]$  dos soluciones del sistema (90) en el sentido de la Definición 4.4. Definiendo  $u = u_1 - u_2 \in \mathcal{Y}_u$ , y  $\sigma = \sigma_1 - \sigma_2 \in \mathcal{Y}_\sigma$ , entonces  $[u, \sigma]$  satisface el siguiente sistema acoplado:

$$\left\{ \begin{array}{l} \partial_t u - \Delta u = [\rho(\sigma_1) - \rho(\sigma_2)]u_1(\alpha - u_1) + \rho(\sigma_2)u(\alpha - u_1 - u_2) - \nabla \cdot \left( \frac{u\sigma_1}{1 + \sigma_1} \nabla \sigma_1 \right) \\ \quad - \nabla \cdot \left( u_2 \left( \frac{\sigma_1}{1 + \sigma_1} - \frac{\sigma_2}{1 + \sigma_2} \right) \nabla \sigma_1 \right) - \nabla \cdot \left( \frac{u_2 \sigma_2}{1 + \sigma_2} \nabla \sigma \right), \quad \text{en } Q, \\ \partial_t \sigma - \Delta \sigma + \gamma \sigma = -\frac{u\sigma_1}{1 + \sigma_1} - u_2 \left( \frac{\sigma_1}{1 + \sigma_1} - \frac{\sigma_2}{1 + \sigma_2} \right), \quad \text{en } Q, \\ [u(\mathbf{x}, 0), \sigma(\mathbf{x}, 0)] = [0, 0], \quad \text{en } \Omega, \\ \frac{\partial u}{\partial \mathbf{n}} = \frac{\partial \sigma}{\partial \mathbf{n}} = 0, \quad \text{sobre } \partial \Omega \times (0, T). \end{array} \right. \quad (114)$$

Multiplicando (114)<sub>2</sub> por  $\sigma$ , recordando que  $\sigma_1, \sigma_2 \geq 0$ , y teniendo en cuenta que  $|\frac{\sigma_1}{1+\sigma_1} - \frac{\sigma_2}{1+\sigma_2}| \leq |\sigma_1 - \sigma_2| = |\sigma|$  junto con las desigualdades de Hölder y Young, se tiene

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\sigma\|_{L^2}^2 + \|\nabla \sigma\|_{L^2}^2 + \gamma \|\sigma\|_{L^2}^2 &\leq \|u\|_{L^2} \|\sigma\|_{L^2} + \|u_2\|_{L^\infty} \|\sigma\|_{L^2}^2 \\ &\leq \frac{\gamma}{2} \|\sigma\|_{L^2}^2 + \frac{2}{\gamma} \|u\|_{L^2}^2 + \|u_2\|_{L^\infty} \|\sigma\|_{L^2}^2. \end{aligned} \quad (115)$$

Ahora, multiplicando (114)<sub>1</sub> por  $u$  e integrando sobre  $\Omega$ , teniendo en cuenta que  $|\rho(\sigma_1) - \rho(\sigma_2)| \leq C_\rho |\sigma_1 - \sigma_2| = C_\rho |\sigma|$  ( $\rho$  es globalmente Lipschitz) y aplicando las desigualdades de Hölder y Young, se obtiene que

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|u\|_{L^2}^2 + \|\nabla u\|_{L^2}^2 &\leq C_\rho \|u_1(\alpha - u_1)\|_{L^\infty} \|\sigma\|_{L^2} \|u\|_{L^2} + \|[\rho(\sigma_2), \alpha - u_1 - u_2]\|_{L^\infty} \|u\|_{L^2}^2 \\ &\quad + \left( \frac{u\sigma_1}{1+\sigma_1} \nabla \sigma_1, \nabla u \right) + \left( u_2 \left( \frac{\sigma_1}{1+\sigma_1} - \frac{\sigma_2}{1+\sigma_2} \right) \nabla \sigma_1, \nabla u \right) + \left( \frac{u_2 \sigma_2}{1+\sigma_2} \nabla \sigma, \nabla u \right) \\ &\leq C_\rho \|u_1(\alpha - u_1)\|_{L^\infty} \|\sigma\|_{L^2} \|u\|_{L^2} + \|[\rho(\sigma_2), \alpha - u_1 - u_2]\|_{L^\infty} \|u\|_{L^2}^2 \\ &\quad + \|\nabla \sigma_1\|_{L^\infty} \|u\|_{L^2} \|\nabla u\|_{L^2} + \|[u_2, \nabla \sigma_1]\|_{L^\infty} \|\sigma\|_{L^2} \|\nabla u\|_{L^2} + \|u_2\|_{L^\infty} \|\nabla \sigma\|_{L^2} \|\nabla u\|_{L^2} \\ &\leq \frac{1}{2} \|u\|_{L^2}^2 + \frac{C_\rho^2}{2} \|u_1(\alpha - u_1)\|_{L^\infty}^2 \|\sigma\|_{L^2}^2 + \|[\rho(\sigma_2), \alpha - u_1 - u_2]\|_{L^\infty} \|u\|_{L^2}^2 \\ &\quad + \delta \|\nabla u\|_{L^2}^2 + C_\delta \|\nabla \sigma_1\|_{L^\infty}^2 \|u\|_{L^2}^2 + C_\delta \|[u_2, \nabla \sigma_1]\|_{L^\infty}^2 \|\sigma\|_{L^2}^2 + C_\delta \|u_2\|_{L^\infty}^2 \|\nabla \sigma\|_{L^2}^2. \end{aligned} \quad (116)$$

Adicionalmente, multiplicando (114)<sub>2</sub> por  $-\Delta\sigma$ , integrando sobre  $\Omega$  junto con las desigualdades de Hölder y Young, se tiene que

$$\begin{aligned}
 \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\nabla\sigma\|_{L^2}^2 + \|\Delta\sigma\|_{L^2}^2 + \gamma \|\nabla\sigma\|_{L^2}^2 &= \left( \frac{u\sigma_1}{1+\sigma_1}, \Delta\sigma \right) \\
 &\quad + \left( u_2 \left( \frac{\sigma_1}{1+\sigma_1} - \frac{\sigma_2}{1+\sigma_2} \right), \Delta\sigma \right) \\
 &\leq \|u\|_{L^2} \|\Delta\sigma\|_{L^2} + \|u_2\|_{L^\infty} \|\sigma\|_{L^2} \|\Delta\sigma\|_{L^2} \\
 &\leq \delta \|\Delta\sigma\|_{L^2}^2 + C_\delta \|u\|_{L^2}^2 + C_\delta \|u_2\|_{L^\infty}^2 \|\sigma\|_{L^2}^2. \tag{117}
 \end{aligned}$$

Sumando (115)-(117) se obtiene que

$$\begin{aligned}
 \frac{1}{2} \frac{d}{dt} (\|\sigma\|_{L^2}^2 + \|u\|_{L^2}^2 + \|\nabla\sigma\|_{L^2}^2) + \|\nabla\sigma\|_{L^2}^2 + \|\nabla u\|_{L^2}^2 + \|\Delta\sigma\|_{L^2}^2 + \frac{\gamma}{2} \|\sigma\|_{L^2}^2 + \gamma \|\nabla\sigma\|_{L^2}^2 \\
 \leq \delta \|\nabla u\|_{L^2}^2 + \delta \|\Delta\sigma\|_{L^2}^2 + C_\delta \|u_2\|_{L^\infty}^2 \|\nabla\sigma\|_{L^2}^2 \\
 + C_\delta \left( \frac{C_\rho^2}{2C_\delta} \|u_1(\alpha - u_1)\|_{L^\infty}^2 + \|u_2\|_{L^\infty} + \|u_2\|_{L^\infty}^2 + \|[u_2, \nabla\sigma_1]\|_{L^\infty}^2 \right) \|\sigma\|_{L^2}^2 \\
 + C_\delta \left( \frac{1}{2C_\delta} + \frac{2}{\gamma C_\delta} + \|[\rho(\sigma_2), \alpha - u_1 - u_2]\|_{L^\infty} + \|\nabla\sigma_1\|_{L^\infty}^2 + 1 \right) \|u\|_{L^2}^2. \tag{118}
 \end{aligned}$$

Teniendo en cuenta que  $u_1, u_2 \in L^\infty(0, T; H^1) \cap L^2(0, T; H_{\mathbf{n}}^2(\Omega)) \hookrightarrow L^4(0, T; H^{3/2}(\Omega)) \hookrightarrow L^4(0, T; L^\infty(\Omega))$ ,

y que  $\sigma_1 \in \mathcal{Y}_\sigma$  garantiza que  $\nabla\sigma_1 \in L^\infty(Q)$ ; escogiendo  $\delta \leq \frac{1}{2}$  en (118), del Lema de Gronwall

y (114)<sub>3</sub> se sigue que  $u = \sigma = 0$ . Lo anterior garantiza la unicidad de la solución del sistema 90,

concluyendo así, la prueba del Teorema 4.5.  $\square$

#### 4.2. Análisis numérico del modelo (5)

En esta sección se propone una aproximación de FE completamente discreta para el modelo (5) que satisface una desigualdad de energía discreta (análoga a (99) para el caso continuo). En particular, esta desigualdad de energía implica una energía acotada, lo que permitirá probar algunas propiedades tales como, la buena postura, estimaciones uniformes y propiedades de positividad (para la concentración discreta de oxígeno) y positividad aproximada (para las células tumorales discretas), que se requieren en modelos biológicos.

Antes de definir el esquema numérico, se recuerda que un paso clave en la demostración de existencia de soluciones para el modelo (5) es la obtención de la desigualdad de energía (99), que de manera formal se calcula de la siguiente manera: considerando la función  $F(u) = u(\ln(u) - 1) + 1 \geq 0$  para todo  $u > 0$ , multiplicando  $(5)_1$  por  $\frac{A_{ox}}{\alpha} F'(u)$  y  $(5)_2$  por  $-\chi \Delta \sigma$ , integrando sobre  $\Omega$  y usando las condiciones de contorno y sumando, obtenemos la desigualdad de energía

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \int_{\Omega} \left( \frac{A_{ox}}{\alpha} F(u) + \frac{\chi}{2} |\nabla \sigma|^2 \right) dx + 4 \frac{A_{ox} D}{\alpha} \|\nabla \sqrt{u}\|_{L^2}^2 + \chi d_{\sigma} \|\Delta \sigma\|_{L^2}^2 + \chi \gamma \|\nabla \sigma\|_{L^2}^2 \\ + \frac{A_{ox} k_{ox} \chi}{\alpha} \int_{\Omega} \frac{u}{(k_{ox} + \sigma)^2} |\nabla \sigma|^2 dx = \frac{A_{ox}}{\alpha} \int_{\Omega} \rho(\sigma) u (\alpha - u) F'(u) dx \leq \frac{A_{ox}}{\alpha} C_1 |\Omega|. \end{aligned} \quad (119)$$

Entonces, con el deseo de definir un esquema numérico que satisface una versión discreta de la desigualdad de energía (119) y que permita capturar la dinámica y buen comportamiento del modelo (5), además, lograr probar la buena postura y un resultado de positividad aproximada para las variables discretas, considere las funciones regularizadas  $\lambda_{\varepsilon} : \mathbb{R} \rightarrow [\varepsilon, \varepsilon^{-1}]$  y  $\tilde{\lambda}_{\varepsilon} : \mathbb{R} \rightarrow (0, \varepsilon^{-1}]$  (ver

Figura 15) dadas por

$$\lambda_\varepsilon(s) := \begin{cases} \varepsilon & \text{si } s \leq \varepsilon, \\ s & \text{si } \varepsilon \leq s \leq \varepsilon^{-1}, \\ \varepsilon^{-1} & \text{si } s \geq \varepsilon^{-1}, \end{cases} \quad (120)$$

y,

$$\tilde{\lambda}_\varepsilon(s) := \begin{cases} \frac{\varepsilon \ln \varepsilon}{\varepsilon^{-1}s + \ln \varepsilon - 1} & \text{si } s \leq \varepsilon, \\ s & \text{si } \varepsilon \leq s \leq \varepsilon^{-1}, \\ \frac{\varepsilon^{-1} \ln \varepsilon^{-1}}{\varepsilon s + \ln \varepsilon^{-1} - 1} & \text{si } s \geq \varepsilon^{-1}. \end{cases} \quad (121)$$

Para  $\varepsilon \in (0, 1)$ , si se define

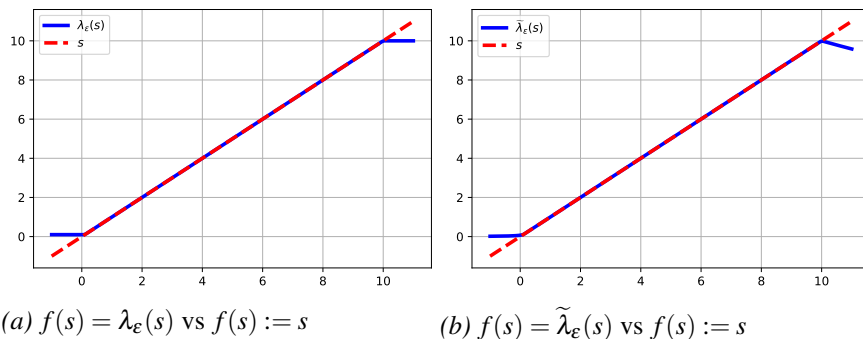


Figura 15. Funciones  $\lambda_\varepsilon$  y  $\tilde{\lambda}_\varepsilon$ .

$$F_\varepsilon''(s) := \frac{1}{\lambda_\varepsilon(s)}, \quad (122)$$

entonces, al integrar dos veces en (122), imponiendo las condiciones  $F_\varepsilon'(1) = F_\varepsilon(1) = 0$ , se obtiene una función convexa  $F_\varepsilon : \mathbb{R} \rightarrow [0, \infty)$ , tal que  $F_\varepsilon \in C^{2,1}(\mathbb{R})$  (ver Figura 16). Aún más, para  $\varepsilon \in$

$(0, e^{-2})$ , se tiene que (ver (Barrett and Blowey, 2004))

$$F_\varepsilon(s) \geq \frac{\varepsilon}{2}s^2 - 2 \quad \forall s \in \mathbb{R} \quad \text{y} \quad F_\varepsilon(s) \geq \frac{s^2}{2\varepsilon} \quad \forall s \leq 0. \quad (123)$$

Adicionalmente, se denota por  $H_w^1(\Omega) := \{w \in H^1(\Omega) : w \cdot \mathbf{n} = 0 \text{ sobre } \partial\Omega\}$  y se usará la siguiente norma equivalente en  $H^1(\Omega)$  y  $H_w^1(\Omega)$  (ver (Amrouche and Seloula, 2013, Corolario 3.5)):

$$\|w\|_{H^1}^2 = \gamma \|w\|_{L^2}^2 + d_\sigma \|\text{rot } w\|_{L^2}^2 + d_\sigma \|\nabla \cdot w\|_{L^2}^2, \quad \forall w \in H_w^1(\Omega),$$

donde  $\text{rot } w$  denota el operador rotacional que es escalar para dominios 2D.

**4.2.1. Problema regularizado de (5).** En esta sección, se propone un esquema completamente discreto no lineal, asociado al modelo (5), el cual es obtenido introduciendo una variable auxiliar  $w = \nabla \sigma$ . La motivación principal de esta propuesta se debe al mal comportamiento de otros

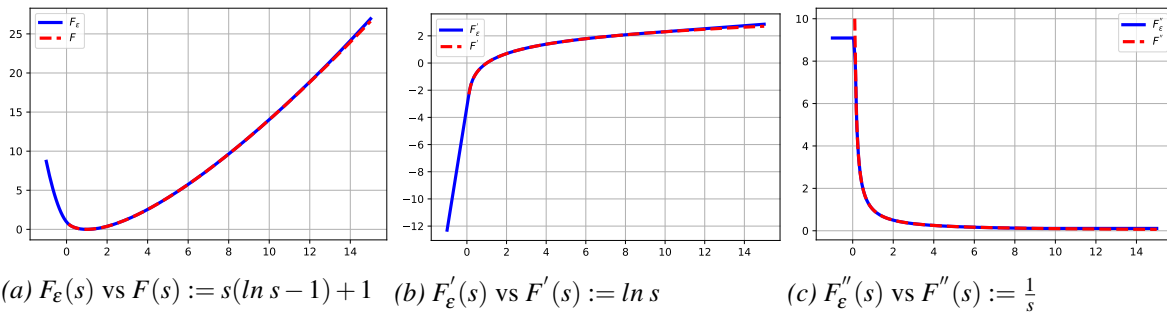


Figura 16. Función  $F_\varepsilon$  y sus derivadas.

enfoques clásicos análogos al esquema  $\mathbf{U}\sigma$  propuesto en el Capítulo 3 para el caso  $\chi = 0$  (ver Sección 4.3.4, abajo). Así, teniendo en cuenta las funciones  $\lambda_\varepsilon, \tilde{\lambda}_\varepsilon, F_\varepsilon$  y sus derivadas (dadas en (120)-

(122)), se considera la siguiente regularización del problema (5): Encontrar  $u_\varepsilon : \Omega \times [0, T] \rightarrow \mathbb{R}$ ,

$\sigma_\varepsilon : \Omega \times [0, T] \rightarrow \mathbb{R}$  y  $w_\varepsilon : \Omega \times [0, T] \rightarrow \mathbb{R}^2$  tal que

$$\left\{ \begin{array}{l} \partial_t u_\varepsilon - D_1 \nabla \cdot (\lambda_\varepsilon(u_\varepsilon) \nabla (F'_\varepsilon(u_\varepsilon))) \\ \quad + \chi \nabla \cdot \left( \frac{\lambda_\varepsilon(u_\varepsilon) \sigma_\varepsilon}{k_{ox} + \sigma_\varepsilon} w_\varepsilon \right) = \rho(\sigma_\varepsilon) \tilde{\lambda}_\varepsilon(u_\varepsilon) (\alpha - \lambda_\varepsilon(u_\varepsilon)), \quad \text{en } Q, \\ \partial_t w_\varepsilon + d_\sigma \text{rot}(\text{rot } w_\varepsilon) - d_\sigma \nabla (\nabla \cdot w_\varepsilon) + \gamma w_\varepsilon \\ \quad + \frac{A_{ox} \lambda_\varepsilon(u_\varepsilon) \sigma_\varepsilon}{\alpha (k_{ox} + \sigma_\varepsilon)} \nabla (F'_\varepsilon(u_\varepsilon)) + \frac{A_{ox} k_{ox} \lambda_\varepsilon(u_\varepsilon)}{\alpha (k_{ox} + \sigma_\varepsilon)^2} w_\varepsilon = 0, \quad \text{en } Q, \\ \partial_t \sigma_\varepsilon - d_\sigma \Delta \sigma_\varepsilon + \frac{A_{ox} \lambda_\varepsilon(u_\varepsilon) \sigma_\varepsilon}{\alpha (k_{ox} + \sigma_\varepsilon)} = \gamma (\beta - \sigma_\varepsilon), \quad \text{en } Q, \\ u_\varepsilon(\mathbf{x}, 0) = u_0(\mathbf{x}) \geq 0, \quad \sigma_\varepsilon(\mathbf{x}, 0) = \sigma_0(\mathbf{x}) \geq 0, \quad w_\varepsilon(\mathbf{x}, 0) = \nabla \sigma_0(\mathbf{x}), \quad \text{en } \Omega, \\ w_\varepsilon \cdot \mathbf{n} = 0, \quad [\text{rot } w_\varepsilon \times \mathbf{n}]_{tang} = 0, \quad \text{sobre } \partial\Omega \times (0, T), \\ \frac{\partial u_\varepsilon}{\partial \mathbf{n}} = \frac{\partial \sigma_\varepsilon}{\partial \mathbf{n}} = 0, \quad \text{sobre } \partial\Omega \times (0, T). \end{array} \right. \quad (124)$$

Este tipo de formulación considerando  $w_\varepsilon = \nabla \sigma_\varepsilon$  como variable auxiliar ha sido utilizada precisamente en la construcción de esquemas numéricos para otros modelos de quimiotaxis (ver por ejemplo (Guillén-González et al., 2019) y referencias citadas). Recordando que  $\rho(s) \geq 0$  (si  $s \geq 0$ ), y  $\rho$  es globalmente acotada, entonces, para  $s \geq 0$ , se tiene que  $w \mapsto \rho(s)w(\alpha - w) \ln(w)$ ,  $w \in$

$(0, \infty)$ , es continua y acotada superiormente para alguna constante  $C_1 > 0$ . Así, la función

$$\rho(\sigma_\varepsilon)\tilde{\lambda}_\varepsilon(u_\varepsilon)(\alpha - \lambda_\varepsilon(u_\varepsilon))F'_\varepsilon(u_\varepsilon) := \begin{cases} \rho(\sigma_\varepsilon)\varepsilon(\alpha - \varepsilon)\ln \varepsilon & \text{si } u_\varepsilon \leq \varepsilon, \\ \rho(\sigma_\varepsilon)u_\varepsilon(u_\varepsilon)(\alpha - u_\varepsilon)\ln(u_\varepsilon) & \text{si } \varepsilon \leq u_\varepsilon \leq \varepsilon^{-1}, \\ \rho(\sigma_\varepsilon)\varepsilon^{-1}(\alpha - \varepsilon^{-1})\ln \varepsilon^{-1} & \text{si } u_\varepsilon \geq \varepsilon^{-1}, \end{cases} \quad (125)$$

es acotada superiormente para alguna constante  $C_1 > 0$ , independiente del parámetro  $\varepsilon \in (0, 1)$ .

Entonces, multiplicando (124)<sub>1</sub> por  $\frac{A_{ox}}{\alpha}F'_\varepsilon(u_\varepsilon)$ , (124)<sub>2</sub> por  $\chi w_\varepsilon$ , integrando sobre  $\Omega$  y sumando, se tiene que los términos que contienen  $\chi\left(\frac{A_{ox}\lambda_\varepsilon(u_\varepsilon)\sigma_\varepsilon}{\alpha(k_{ox} + \sigma_\varepsilon)}, \nabla(F'_\varepsilon(u_\varepsilon))\right)$  se cancelan, y teniendo en cuenta que  $\nabla u_\varepsilon = \lambda_\varepsilon(u_\varepsilon)\nabla(F'_\varepsilon(u_\varepsilon))$ , se obtiene la siguiente estimativa de energía

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \int_{\Omega} \left( \frac{A_{ox}}{\alpha}F_\varepsilon(u_\varepsilon) + \frac{\chi}{2}|w_\varepsilon|^2 \right) dx + \frac{A_{ox}}{\alpha}D_1 \int_{\Omega} \lambda_\varepsilon(u_\varepsilon)|\nabla(F'_\varepsilon(u_\varepsilon))|^2 dx + \chi \|w_\varepsilon\|_{H^1}^2 \\ + \frac{A_{ox}k_{ox}\chi}{\alpha} \int_{\Omega} \frac{\lambda_\varepsilon(u_\varepsilon)}{(k_{ox} + \sigma_\varepsilon)^2} w_\varepsilon^2 \leq \frac{A_{ox}}{\alpha} \int_{\Omega} \rho(\sigma_\varepsilon)\tilde{\lambda}_\varepsilon(u_\varepsilon)(\alpha - \lambda_\varepsilon(u_\varepsilon))F'_\varepsilon(u_\varepsilon) dx \\ \leq \frac{A_{ox}}{\alpha}C_1|\Omega|. \end{aligned} \quad (126)$$

Ahora se estudia un esquema numérico que permite aproximar las soluciones del sistema (90).

**4.2.2. Esquema numérico  $UW\sigma$ .** Se propone una aproximación completamente discreta basada en el método de FE en el espacio, semi-implícita en tiempo (considerada por simplicidad una partición uniforme de  $[0, T]$  con paso de tiempo  $k = T/N : (t_n = nk)_{n=0}^{n=N}$ ). Sea  $\Omega$  un dominio poligonal. Para la discretización del espacio, se considera una familia de triangulaciones regulares de  $\bar{\Omega}$ , denotada por  $\{\mathcal{T}_h\}_{h>0}$ , con símlices  $K$  con un ángulo recto, tales que  $\bar{\Omega} = \cup_{K \in \mathcal{T}_h} K$ , donde

$h_K = \text{diam}(K)$  y  $h := \max_{K \in \mathcal{T}_h} h_K$ . También, se consideran los siguientes espacios de FE para  $\sigma_\varepsilon$ ,  $u_\varepsilon$ , y  $w_\varepsilon$ :

$$[\mathcal{X}, \mathcal{X}, W_h] \subset H^1(\Omega) \times H^1(\Omega) \times H_w^1(\Omega), \quad \text{generados por } \mathbb{P}_1, \mathbb{P}_1, \mathbb{P}_m, \text{ con } m \geq 1,$$

donde  $\mathbb{P}_m$  denota el conjunto de todos los polinomios de grado menor o igual que  $m$ . Adicionalmente, se recuerda la proyección  $Q^h : L^2(\Omega) \rightarrow \mathcal{X}$  (presentado en el Capítulo 3) dada por

$$(Q^h u, \bar{u})^h = (u, \bar{u}), \quad \forall \bar{u} \in \mathcal{X}. \quad (127)$$

Por otra parte, con el deseo de obtener estimativas uniformes para el esquema numérico, se introduce el siguiente operador matricial: Dado  $\varepsilon \in (0, 1)$ , se define  $\Lambda_\varepsilon : \mathcal{X} \rightarrow L^\infty(\Omega)^{2 \times 2}$ , introducido por Barret y Blowey en (Barrett and Blowey, 2004), tal que  $\Lambda_\varepsilon u_h$  es una matriz simétrica y definida positiva, tal que para todo  $u_h \in \mathcal{X}$  y c.t.p.  $\mathbf{x}$  en  $\Omega$ , se cumple la siguiente relación

$$(\Lambda_\varepsilon u_h) \nabla I_h(F'_\varepsilon(u_h)) = \nabla u_h \quad \text{en } \Omega. \quad (128)$$

De manera particular,  $\Lambda_\varepsilon u_h$  es una matriz constante por elementos tal que (128) se cumple por elementos. Adicionalmente, se resaltan los requerimientos para que (128) se cumpla, a saber, el hecho que  $\mathcal{X}$  sea generado por FE  $\mathbb{P}_1$ -continuos y la restricción sobre la discretización de espacio con símlices  $K$  con un ángulo recto. Más aún, se presenta el siguiente resultado con respecto al operador  $\Lambda_\varepsilon(\cdot)$  (ver (Barrett and Blowey, 2004, Lema 2.1)).

**Lema 4.6.** Sea  $\|\cdot\|$  denotando la norma espectral sobre  $\mathbb{R}^{2 \times 2}$ . Dado  $\varepsilon \in (0, 1)$ , entonces la función  $\Lambda_\varepsilon : \mathcal{X} \rightarrow [L^\infty(\Omega)]^{2 \times 2}$  es continua. Más aún, se tiene que

$$\varepsilon \xi^T \xi \leq \xi^T \Lambda_\varepsilon(u_h) \xi \leq \varepsilon^{-1} \xi^T \xi, \quad \forall \xi \in \mathbb{R}^2, \quad \forall u_h \in \mathcal{X}. \quad (129)$$

Ahora, teniendo en cuenta lo anterior, se considera el siguiente esquema de primer orden en el tiempo, no lineal y semiacoplado:

Esquema UW $\sigma$ :

- **Inicialización:** Let  $[u_h^0, \sigma_h^0, w_h^0] = [Q^h u_0, Q^h \sigma_0, \tilde{Q}^h(\nabla \sigma_0)] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X} \times W_h$ .
- **[Paso 1]** Encontrar  $\sigma_\varepsilon^n \in \mathcal{X}$  tal que

$$(\delta_t \sigma_\varepsilon^n, \bar{\sigma})^h + d_\sigma(\nabla \sigma_\varepsilon^n, \nabla \bar{\sigma}) + \gamma(\sigma_\varepsilon^n, \bar{\sigma})^h + \left( \frac{A_{ox} \lambda_\varepsilon(u_\varepsilon^{n-1}) \sigma_\varepsilon^n}{\alpha(k_{ox} + \sigma_\varepsilon^{n-1})}, \bar{\sigma} \right)^h = \gamma(\beta, \bar{\sigma})^h, \quad \forall \bar{\sigma} \in \mathcal{X}. \quad (130)$$

- **[Paso 2]** Encontrar  $[u_\varepsilon^n, w_\varepsilon^n] \in \mathcal{X} \times W_h$  tal que

$$\left\{ \begin{array}{l} (\delta_t u_\varepsilon^n, \bar{u})^h + D_1(\nabla u_\varepsilon^n, \nabla \bar{u}) - \chi \left( \frac{\lambda_\varepsilon(u_\varepsilon^{n-1}) \sigma_\varepsilon^n}{k_{ox} + \sigma_\varepsilon^n} w_\varepsilon^n, \nabla \bar{u} \right) \\ \quad = (\rho(\sigma_\varepsilon^n) \tilde{\lambda}_\varepsilon(u_\varepsilon^n)(\alpha - \lambda_\varepsilon(u_\varepsilon^n)), \bar{u})^h, \quad \forall \bar{u} \in \mathcal{X}, \\ (\delta_t w_\varepsilon^n, \bar{w}) + (B_h w_\varepsilon^n, \bar{w}) + \left( \frac{A_{ox} \lambda_\varepsilon(u_\varepsilon^{n-1}) \sigma_\varepsilon^n}{\alpha(k_{ox} + \sigma_\varepsilon^n)} \nabla I_h(F'_\varepsilon(u_\varepsilon^n)), \bar{w} \right) \\ \quad + \left( \frac{A_{ox} k_{ox} \lambda_\varepsilon(u_\varepsilon^{n-1})}{\alpha(k_{ox} + \sigma_\varepsilon^n)^2} w_\varepsilon^n, \bar{w} \right) = 0, \quad \forall \bar{w} \in W_h, \end{array} \right. \quad (131)$$

donde  $\tilde{Q}^h$  es la proyección estándar de  $L^2$  sobre  $W_h$ . Además, el operador  $B_h$  es definido como

$$(B_h w_\varepsilon^n, \bar{w}) = d_\sigma(\text{rot } w_\varepsilon^n, \text{rot } \bar{w}) + d_\sigma(\nabla \cdot w_\varepsilon^n, \nabla \cdot \bar{w}) + \gamma(w_\varepsilon^n, \bar{w}).$$

**Observación 4.7.** *De nuevo, sin pérdida de generalidad en el análisis del esquema numérico*

$UW\sigma$ , por conveniencia en la escritura, se asume todos los parámetros positivos  $D_1 = d_\sigma = \chi =$

$$\gamma = k_{ox} = \frac{A_{ox}}{\alpha} = 1.$$

**4.2.2.1. Positividad y estimaciones uniformes.** En esta subsección, se probarán las propiedades de no negatividad para las variables discretas  $u_\varepsilon^n$  y  $\sigma_\varepsilon^n$  dado que se trata de modelar un fenómeno de corte biológico, una versión discreta de la desigualdad de energía (119) y algunas estimaciones uniformes. Siguiendo las ideas descritas en el Lema 3.7, observe que la solución de (130) preserva la no-negatividad para  $\sigma_\varepsilon^n$ , así como un principio del máximo. En relación a la variable discreta  $u_\varepsilon^n$  como solución de (131), no está clara la no-negatividad, aunque es posible probar una positividad aproximada dependiente del parámetro  $\varepsilon$  (ver Observación 4.11 abajo).

**Lema 4.8. (Positividad y principio del máximo de  $\sigma_\varepsilon^n$ )** *Sea  $\{\sigma_\varepsilon^n\}_{n \in \mathbb{N}}$  una solución del esquema*

(130). *Si  $0 \leq \sigma_\varepsilon^{n-1} \leq \beta$ , entonces  $0 \leq \sigma_\varepsilon^n \leq \beta$ .*

*Demostración.* Considerando  $\bar{\sigma} = I_h([\sigma_\varepsilon^n]_-) \in \mathcal{X}$  en (130), donde  $[\sigma_\varepsilon^n]_- := \min\{\sigma_\varepsilon^n, 0\} \leq 0$  y

$I_h([\sigma_\varepsilon^n]_-(x)) = \sum_{j \in \mathcal{J}} [\sigma_\varepsilon^n]_-(a_j) \varphi_{a_j}(x) \leq 0$ , se tiene que

$$\begin{aligned} & (\delta_t \sigma_\varepsilon^n, I_h([\sigma_\varepsilon^n]_-))^h + (\nabla \sigma_\varepsilon^n, \nabla I_h([\sigma_\varepsilon^n]_-)) \\ & + (\sigma_\varepsilon^n, I_h([\sigma_\varepsilon^n]_-))^h = (\beta, I_h([\sigma_\varepsilon^n]_-))^h - \left( \frac{\lambda(u_\varepsilon^{n-1}) \sigma_\varepsilon^n}{1 + \sigma_\varepsilon^{n-1}}, I_h([\sigma_\varepsilon^n]_-) \right)^h. \end{aligned} \quad (132)$$

Ahora, de la definición del operador nodal  $I_h$ , recordando que  $\sigma_\varepsilon^n = I_h([\sigma_\varepsilon^n]_+) + I_h([\sigma_\varepsilon^n]_-)$ , y utilizando el hecho de que  $(I_h(\sigma))^2 \leq I_h(\sigma^2)$  para todo  $\sigma \in C(\bar{\Omega})$ , si  $\sigma_\varepsilon^{n-1} \geq 0$ , se obtiene que

$$(\delta_t \sigma_\varepsilon^n, I_h([\sigma_\varepsilon^n]_-))^h = \frac{1}{k} \int_\Omega I_h([\sigma_\varepsilon^n]_-^2) dx - \frac{1}{k} \int_\Omega I_h(\sigma_\varepsilon^{n-1} [\sigma_\varepsilon^n]_-) dx \geq \frac{1}{k} \|I_h([\sigma_\varepsilon^n]_-)\|_{L^2}^2. \quad (133)$$

Note que  $(\sigma_\varepsilon^n, I_h([\sigma_\varepsilon^n]_-))^h = \int_\Omega I_h([\sigma_\varepsilon^n]_-^2) dx \geq \|I_h([\sigma_\varepsilon^n]_-)\|_{L^2}^2$ . Por otra parte, usando la Proposición 2.5 en (Guillén-González and Gutiérrez-Santacreu, 2019), se tiene que

$$\begin{aligned} & (\nabla \sigma_\varepsilon^n, \nabla I_h([\sigma_\varepsilon^n]_-)) = (\nabla I_h([\sigma_\varepsilon^n]_+), \nabla I_h([\sigma_\varepsilon^n]_-)) \\ & + (\nabla I_h([\sigma_\varepsilon^n]_-), \nabla I_h([\sigma_\varepsilon^n]_-)) \geq \|\nabla I_h([\sigma_\varepsilon^n]_-)\|_{L^2}^2. \end{aligned} \quad (134)$$

Así, a partir de (132)-(134), y el hecho que  $\lambda(u_\varepsilon^{n-1}) \geq \varepsilon > 0$ , se obtiene

$$\frac{1}{k} \|I_h([\sigma_\varepsilon^n]_-)\|_{L^2}^2 + \|I_h([\sigma_\varepsilon^n]_-)\|_{H^1}^2 \leq (\beta, I_h([\sigma_\varepsilon^n]_-))^h - \left( \frac{\lambda(u_\varepsilon^{n-1}) \sigma_\varepsilon^n}{1 + \sigma_\varepsilon^{n-1}}, I_h([\sigma_\varepsilon^n]_-) \right)^h \leq 0,$$

garantizando así que  $\sigma_\varepsilon^n \geq 0$ . Ahora, se prueba el principio del máximo. Para ello se define  $w_\varepsilon^n =$

$\sigma_\varepsilon^n - \beta \in \mathcal{X}$ . De (130) se tiene que

$$(\delta_t w_\varepsilon^n, \bar{\sigma})^h + (\nabla w_\varepsilon^n, \nabla \bar{\sigma}) + (w_\varepsilon^n, \bar{\sigma})^h = - \left( \frac{\lambda(u_\varepsilon^{n-1}) \sigma_\varepsilon^n}{1 + \sigma_\varepsilon^{n-1}}, \bar{\sigma} \right)^h. \quad (135)$$

Un argumento similar al usado en la primera parte de esta prueba, considerando  $\bar{\sigma} = I_h([w_\varepsilon^n]_+) \geq 0$  en (135), permite mostrar que  $[w_\varepsilon^n]_+ = 0$ . Por lo anterior,  $\sigma_\varepsilon^n \leq \beta$ , lo que concluye la prueba.  $\square$

**Teorema 4.9. (Desigualdad discreta de energía)** Si  $[u_\varepsilon^n, w_\varepsilon^n]$  es una solución de (131), entonces existe una constante  $C > 0$  (dependiendo únicamente de los datos del problema  $[D_1, d_\sigma, \chi, \gamma, \alpha, \beta, \Omega]$  pero independiente de  $[k, h, n, \varepsilon]$ ), tal que la siguiente estimativa de energía se tiene

$$\begin{aligned} \delta_t \left( (F_\varepsilon(u_\varepsilon^n), 1)^h + \frac{1}{2} \|w_\varepsilon^n\|_{L^2}^2 \right) + \varepsilon \frac{k}{2} \|\delta_t u_\varepsilon^n\|_{L^2}^2 + \frac{k}{2} \|\delta_t w_\varepsilon^n\|_{L^2}^2 + \int_\Omega \frac{\lambda_\varepsilon(u_\varepsilon^{n-1})}{(1 + \sigma_\varepsilon^n)^2} (w_\varepsilon^n)^2 dx \\ + \int_\Omega (\nabla I_h(F'_\varepsilon(u_\varepsilon^n)))^T \cdot \Lambda_\varepsilon(u_\varepsilon^n) \cdot \nabla I_h(F'_\varepsilon(u_\varepsilon^n)) dx + \|w_\varepsilon^n\|_{H^1}^2 \leq C. \end{aligned} \quad (136)$$

*Demostración.* Tomando  $\bar{u} = I_h(F'_\varepsilon(u_\varepsilon^n))$  en (131)<sub>1</sub>,  $\bar{w} = w_\varepsilon^n$  en (131)<sub>2</sub> y sumando, recordando que  $\sigma_\varepsilon^n \geq 0$  (ver Lema 4.8), los términos  $\left( \frac{\lambda_\varepsilon(u_\varepsilon^{n-1}) \sigma_\varepsilon^n}{1 + \sigma_\varepsilon^n} \nabla I_h(F'_\varepsilon(u_\varepsilon^n)), w_\varepsilon^n \right)$  se cancelan, teniendo en cuenta que  $\Lambda_\varepsilon(u_\varepsilon^n)$  es simétrico así como (128) (lo que implica que  $\nabla I_h(F'_\varepsilon(u_\varepsilon^n)) = \Lambda_\varepsilon^{-1}(u_\varepsilon^n) \nabla u_\varepsilon^n$ ), se obtiene que

$$\begin{aligned} (\delta_t u_\varepsilon^n, I_h(F'_\varepsilon(u_\varepsilon^n)))^h + \int_\Omega (\nabla u_\varepsilon^n)^T \cdot \Lambda_\varepsilon^{-1}(u_\varepsilon^n) \cdot \nabla u_\varepsilon^n dx + \frac{1}{2} \delta_t \|w_\varepsilon^n\|_{L^2}^2 \\ + \frac{k}{2} \|\delta_t w_\varepsilon^n\|_{L^2}^2 + \|w_\varepsilon^n\|_{H^1}^2 + \left( \frac{\lambda_\varepsilon(u_\varepsilon^{n-1})}{(1 + \sigma_\varepsilon^n)^2} w_\varepsilon^n, w_\varepsilon^n \right) \\ = (\rho(\sigma_\varepsilon^n) (\tilde{\lambda}_\varepsilon(u_\varepsilon^n) (\alpha - \lambda_\varepsilon(u_\varepsilon^n)), I_h(F'_\varepsilon(u_\varepsilon^n)))^h. \end{aligned} \quad (137)$$

Ahora, obsérvese que aplicando la fórmula de Taylor se tiene que

$$\begin{aligned} F_\varepsilon(u_\varepsilon^{n-1}) &= F_\varepsilon(u_\varepsilon^n) + F'_\varepsilon(u_\varepsilon^n)(u_\varepsilon^{n-1} - u_\varepsilon^n) + \frac{1}{2}F''_\varepsilon(\zeta u_\varepsilon^n + (1-\zeta)u_\varepsilon^{n-1})(u_\varepsilon^{n-1} - u_\varepsilon^n)^2 \\ &= F_\varepsilon(u_\varepsilon^n) - kF'_\varepsilon(u_\varepsilon^n)\delta_t u_\varepsilon^n + \frac{k^2}{2}F''_\varepsilon(\zeta u_\varepsilon^n + (1-\zeta)u_\varepsilon^{n-1})(\delta_t u_\varepsilon^n)^2, \end{aligned}$$

con  $\zeta \in (0, 1)$ ; así, se sigue que

$$F'_\varepsilon(u_\varepsilon^n)\delta_t u_\varepsilon^n = \delta_t \left( F_\varepsilon(u_\varepsilon^n) \right) + \frac{k}{2}F''_\varepsilon(\zeta u_\varepsilon^n + (1-\zeta)u_\varepsilon^{n-1})(\delta_t u_\varepsilon^n)^2. \quad (138)$$

Por lo tanto, haciendo uso de (138), la linealidad del operador  $I_h$  y el hecho de  $F''_\varepsilon(s) \geq \varepsilon$  para todo  $s \in \mathbb{R}$ , se obtiene que

$$\begin{aligned} (\delta_t u_\varepsilon^n, F'_\varepsilon(u_\varepsilon^n))^h &= \int_{\Omega} I_h(\delta_t u_\varepsilon^n \cdot F'_\varepsilon(u_\varepsilon^n)) dx \\ &= \delta_t \left( \int_{\Omega} I_h(F_\varepsilon(u_\varepsilon^n)) dx \right) + \frac{k}{2} \int_{\Omega} I_h(F''_\varepsilon(\zeta u_\varepsilon^n + (1-\zeta)u_\varepsilon^{n-1})(\delta_t u_\varepsilon^n)^2) dx \\ &\geq \delta_t(F_\varepsilon(u_\varepsilon^n), 1)^h + \varepsilon \frac{k}{2} |\delta_t u_\varepsilon^n|_h^2. \end{aligned} \quad (139)$$

Más aún, teniendo en cuenta la definición dada en (11), recordando que  $\rho$  es globalmente acotada y que (125) es continua y acotada superiormente para alguna constante  $C_1$ , se tiene que

$$(\rho(\sigma_\varepsilon^n)(\tilde{\lambda}_\varepsilon(u_\varepsilon^n)(\alpha - \lambda_\varepsilon(u_\varepsilon^n)), F'_\varepsilon(u_\varepsilon^n))^h = \int_{\Omega} I_h(\rho(\sigma_\varepsilon^n)\tilde{\lambda}_\varepsilon(u_\varepsilon^n)(\alpha - \lambda_\varepsilon(u_\varepsilon^n))F'_\varepsilon(u_\varepsilon^n)) dx \leq C_1|\Omega|. \quad (140)$$

Así, de (137), (139)-(140), y usando la Observación 3.4 se concluye (136).  $\square$

**Lema 4.10. (Estimativas uniformes)** Sea  $[u_0, \sigma_0] \in L^2(\Omega) \times H^1(\Omega)$  tal que  $u_0 \geq 0$  y  $0 \leq \sigma_0 \leq \beta$ .

Sea  $[u_\varepsilon^n, \sigma_\varepsilon^n, w_\varepsilon^n]$  solución del esquema  $UW\sigma$ . Entonces, se tiene que

$$(F_\varepsilon(u_\varepsilon^n), 1)^h + \|w_\varepsilon^n\|_{L^2}^2 + k \sum_{m=1}^n (\varepsilon \|\nabla I_h(F'_\varepsilon(u_\varepsilon^m))\|_{L^2}^2 + \|w_\varepsilon^m\|_{H^1}^2) \leq C_0, \quad \forall n \geq 1, \quad (141)$$

$$\|\sigma_\varepsilon^n\|_{L^2}^2 + k \sum_{m=1}^n \|\sigma_\varepsilon^m\|_{H^1}^2 \leq C, \quad \forall n \geq 1, \quad (142)$$

con las constantes  $C_0, C > 0$  dependiendo de los datos del problema  $[D_1, d_\sigma, \chi, \gamma, \alpha, \beta, u_0, \sigma_0, T, \Omega]$ , pero independientes de  $[k, h, n, \varepsilon]$ . Adicionalmente, si  $\varepsilon \in (0, e^{-2})$ , entonces las siguientes estimativas se cumplen

$$\int_{\Omega} (I_h([u_\varepsilon^n]_-))^2 d\mathbf{x} \leq C_0 \varepsilon, \quad \forall n \geq 1, \quad y \quad \int_{\Omega} |u_\varepsilon^n| d\mathbf{x} \leq K(1 + \sqrt{\varepsilon}), \quad \forall n \geq 1, \quad (143)$$

donde la constante  $K > 0$  es independiente de  $[k, h, n, \varepsilon]$ .

**Observación 4.11. (Positividad aproximada de  $u_\varepsilon^n$ )** Asumiendo  $u_0 \geq 0$ , de la primera estimación en (143), se tiene que  $u_\varepsilon^n$  es aproximadamente positiva, en el sentido de que  $[u_\varepsilon^n]_- \rightarrow 0$  cuando  $\varepsilon \rightarrow 0$ .

*Demostración.* Considerando la desigualdad  $s(\ln s - 1) \leq s^2$  para todo  $s > 0$  (lo que garantiza que  $F_\varepsilon(s) \leq C(s^2 + 1)$  para todo  $s \geq 0$ ) y usando el hecho que  $[u_h^0, w_h^0] = [Q^h u_0, \tilde{Q}^h(\nabla \sigma_0)]$ ,  $u_0 \geq 0$  y

$\beta \geq \sigma_0 \geq 0$  (y por lo tanto,  $u_h^0 \geq 0$ ,  $\beta \geq \sigma_h^0 \geq 0$ ), así como la definición de  $F_\varepsilon$ , se obtiene que

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} I_h(F_\varepsilon(u_h^0)) dx + \frac{1}{2} \|w_h^0\|_{L^2}^2 &\leq C \int_{\Omega} I_h((u_h^0)^2 + 1) dx + \frac{1}{2} \|w_h^0\|_{L^2}^2 \\ &\leq C(\|u_h^0\|_{L^2}^2 + \|w_h^0\|_{L^2}^2 + 1) \leq C(\|u_0\|_{L^2}^2 + \|w_0\|_{L^2}^2 + 1) := K_0, \end{aligned} \quad (144)$$

donde la constante  $K_0 > 0$  depende de los datos  $[\Omega, u_0, \nabla \sigma_0]$ , pero es independiente de  $[k, h, n, \varepsilon]$ .

Multiplicando (136) por  $k$ , sumando desde  $m = 1$  a  $m = r$ , recordando que  $\left( \frac{\lambda_\varepsilon(u_\varepsilon^{n-1})}{(1 + \sigma_\varepsilon^n)^2} w_\varepsilon^n, w_\varepsilon^n \right) \geq 0$

y teniendo en cuenta (129), (140) y (144), se obtiene que

$$\begin{aligned} (F_\varepsilon(u_\varepsilon^n), 1)^h + \|w_\varepsilon^n\|_{L^2}^2 + k \sum_{m=1}^r (\varepsilon \|\nabla I_h(F'_\varepsilon(u_\varepsilon^m))\|_{L^2}^2 + \|w_\varepsilon^m\|_{H^1}^2) \\ \leq C_1 |\Omega| + (F_\varepsilon(u_h^0), 1)^h + \|w_h^0\|_{L^2}^2 \leq C_0. \end{aligned}$$

Lo anterior concluye la prueba de (141). Por otra parte, recordando que  $\lambda_\varepsilon(u_\varepsilon^{n-1}) \geq \varepsilon > 0$  y  $\sigma_\varepsilon^{n-1} \geq$

0, tomando  $\bar{\sigma} = \sigma_\varepsilon^n \in \mathcal{X}$  en (130), se sigue que

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \delta_t \|\sigma_\varepsilon^n\|_{L^2}^2 + \frac{k}{2} \|\delta_t \sigma_\varepsilon^n\|_{L^2}^2 + \|\sigma_\varepsilon^n\|_{H^1}^2 + \left( \frac{\lambda_\varepsilon(u_\varepsilon^{n-1})}{1 + \sigma_\varepsilon^{n-1}}, (\sigma_\varepsilon^n)^2 \right)^h &\leq (\beta, \sigma_\varepsilon^n)^h \\ &\leq \frac{1}{2} \|\sigma_\varepsilon^n\|_{L^2}^2 + C. \end{aligned} \quad (145)$$

Multiplicando (145) por  $2k$  se sigue que

$$\|\sigma_\varepsilon^n\|_{L^2}^2 - \|\sigma_\varepsilon^{n-1}\|_{L^2}^2 + k \|\sigma_\varepsilon^n\|_{H^1}^2 \leq kC.$$

Sumando desde  $n = 1$  hasta  $n = r$ , se concluye (142). Ahora, si se considera  $\varepsilon \in (0, e^{-2})$ , entonces de (123)<sub>2</sub> y el hecho que  $F_\varepsilon(s) \geq 0$  para todo  $s \in \mathbb{R}$ , se tiene que  $\frac{1}{2\varepsilon}([u_\varepsilon^n]_-(\mathbf{x}))^2 \leq F_\varepsilon(u_\varepsilon^n(\mathbf{x}))$  para toda  $u_\varepsilon^n \in \mathcal{X}$ ; así, recordando que  $(I_h(s))^2 \leq I_h(s^2)$  para cada  $s \in C(\overline{\Omega})$  y teniendo en cuenta (141) se sigue que

$$\frac{1}{2\varepsilon} \int_{\Omega} (I_h([u_\varepsilon^n]_-))^2 dx \leq \frac{1}{2\varepsilon} \int_{\Omega} I_h((u_\varepsilon^n)_-)^2 dx \leq \int_{\Omega} I_h(F_\varepsilon(u_\varepsilon^n)) dx \leq C_0,$$

lo que prueba (143)<sub>1</sub>. Más aún, tomando  $\bar{u} = 1 \in \mathcal{X}$  en (131), recordando que  $\rho$  es continua y acotada globalmente y teniendo en cuenta que  $\rho(\sigma_\varepsilon^n) \tilde{\lambda}_\varepsilon(u_\varepsilon^n)(\alpha - \lambda_\varepsilon(u_\varepsilon^n))$  es acotada superiormente por alguna constante  $C_1 > 0$ , se tiene que

$$(\delta_t u_\varepsilon^n, 1) = (\delta_t u_\varepsilon^n, 1)^h = (\rho(\sigma_\varepsilon^n) \tilde{\lambda}_\varepsilon(u_\varepsilon^n)(\alpha - \lambda_\varepsilon(u_\varepsilon^n)), 1)^h \leq C_1 |\Omega|. \quad (146)$$

Entonces, multiplicando (146) por  $k$  y sumando de  $n = 1$  a  $n = r$  se tiene que

$$(u_\varepsilon^r, 1) \leq (u_\varepsilon^0, 1) + C_1 T |\Omega| \leq (Q^h(u_0), 1) + C := K_1, \quad \forall r \in \mathbb{N}. \quad (147)$$

Entonces, recordando que  $[u_\varepsilon^n]_+ := \max\{u_\varepsilon^n, 0\} \geq 0$ , teniendo en cuenta que  $u_\varepsilon^n = [u_\varepsilon^n]_+ + [u_\varepsilon^n]_-$  y  $|u_\varepsilon^n| = [u_\varepsilon^n]_+ - [u_\varepsilon^n]_- = u_\varepsilon^n - 2[u_\varepsilon^n]_-$ , usando las desigualdades de Hölder y Young así como (147) y

(143)<sub>1</sub>, se tiene que

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} |u_{\varepsilon}^n| dx &\leq \int_{\Omega} I_h(|u_{\varepsilon}^n|) dx = \int_{\Omega} u_{\varepsilon}^n dx - 2 \int_{\Omega} I_h([u_{\varepsilon}^n]_-) dx \\ &\leq K_1 + C \left( \int_{\Omega} (I_h(u_{\varepsilon-}^n))^2 \right)^{1/2} dx \leq K(1 + \sqrt{\varepsilon}), \end{aligned}$$

lo que implica (143)<sub>2</sub>. □

**Observación 4.12.** *La norma  $l^{\infty}(0, T; L^1(\Omega))$  es la única norma en la que  $u_{\varepsilon}^n$  está acotada de manera independiente de los parámetros  $[k, h, \varepsilon]$ ; pero esta acotación no es suficiente para probar la convergencia hacia soluciones débiles del modelo (5) cuando  $[k, h]$  y  $\varepsilon$  tienden a cero.*

**4.2.2.2. Buena postura del esquema numérico.** En esta subsección, se prueba la buena postura del esquema  $UW\sigma$ . Inicialmente, se prueba la existencia y unicidad de la solución de (130).

**Proposición 4.13. (Buena postura de (130))** *Existe una única  $\sigma_{\varepsilon}^n \in \mathcal{X}$  solución de (130).*

*Demostración.* Observe que (130) es un esquema lineal, así, es suficiente probar la unicidad de su solución. Dado  $\varepsilon \in (0, 1)$  y  $[u_{\varepsilon}^{n-1}, \sigma_{\varepsilon}^{n-1}] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$  tal que  $\beta \geq \sigma_h^{n-1} \geq 0$ , entonces  $\lambda_{\varepsilon}(u_{\varepsilon}^{n-1}) \geq \varepsilon > 0$ . En efecto, si existen dos posibles soluciones  $\sigma_{\varepsilon,1}^n$  y  $\sigma_{\varepsilon,2}^n$  de (130), definiendo  $\sigma_{\varepsilon}^n = \sigma_{\varepsilon,1}^n - \sigma_{\varepsilon,2}^n$ , de (130) se sigue que

$$\frac{1}{k} (\sigma_{\varepsilon}^n, \bar{\sigma})^h + (\nabla \sigma_{\varepsilon}^n, \nabla \bar{\sigma}) + (\sigma_{\varepsilon}^n, \bar{\sigma})^h = - \left( \frac{\lambda(u_{\varepsilon}^{n-1}) \sigma_{\varepsilon}^n}{1 + \sigma_{\varepsilon,1}^{n-1}}, \bar{\sigma} \right)^h, \quad \forall \bar{u} \in \mathcal{X}. \quad (148)$$

Tomando  $\bar{\sigma} = \sigma_\varepsilon^n$  en (148), se obtiene que

$$\frac{1}{k} \|\sigma_\varepsilon^n\|_{L^2}^2 + \|\sigma_\varepsilon^n\|_{H^1}^2 = - \left( \frac{\lambda_\varepsilon(u_\varepsilon^{n-1})}{1 + \sigma_{\varepsilon,1}^{n-1}}, (\sigma_\varepsilon^n)^2 \right)^h \leq 0,$$

concluyendo así que  $\sigma_\varepsilon^n = 0$  y por ende,  $\sigma_{\varepsilon,1}^n = \sigma_{\varepsilon,2}^n$ .  $\square$

Por otra parte, teniendo en cuenta que (131) es un sistema no lineal, se prueba la existencia de soluciones usando el Teorema de punto fijo de Leray-Schauder. Este es el contenido del siguiente resultado:

**Teorema 4.14. (Existencia de solución de (131))** *Dada  $\sigma_\varepsilon^n \in \mathcal{X}$  la solución de (130), existe al menos una solución  $[u_\varepsilon^n, w_\varepsilon^n]$  de (131).*

*Demostración.* Dado  $[u_\varepsilon^{n-1}, w_\varepsilon^{n-1}] \in \mathcal{X} \times W_h$ , se define el operador  $\mathcal{R} : \mathcal{X} \times W_h \rightarrow \mathcal{X} \times W_h$  dado por  $[u, w] = \mathcal{R}[\hat{u}, \hat{w}]$ , tal que  $[u, w] \in \mathcal{X} \times W_h$  es la solución del sistema lineal desacoplado

$$\begin{aligned} \frac{1}{k}(u, \bar{u})^h + (\nabla u, \nabla \bar{u}) &= \frac{1}{k}(u_\varepsilon^{n-1}, \bar{u})^h \\ &+ \left( \frac{\lambda_\varepsilon(u_\varepsilon^{n-1})\sigma_\varepsilon^n}{1 + \sigma_\varepsilon^n} \hat{w}, \nabla \bar{u} \right) + (\rho(\sigma_\varepsilon^n) \tilde{\lambda}_\varepsilon(\hat{u})(\alpha - \lambda_\varepsilon(\hat{u})), \bar{u})^h, \quad \forall \bar{u} \in \mathcal{X}, \end{aligned} \quad (149)$$

$$\begin{aligned} \frac{1}{k}(w, \bar{w}) + (B_h w, \bar{w}) &= \frac{1}{k}(w_\varepsilon^{n-1}, \bar{w}) \\ &- \left( \frac{\lambda_\varepsilon(u_\varepsilon^{n-1})\sigma_\varepsilon^n}{1 + \sigma_\varepsilon^n} \nabla I_h(F'_\varepsilon(\hat{u})), \bar{w} \right) - \left( \frac{\lambda_\varepsilon(u_\varepsilon^{n-1})}{(1 + \sigma_\varepsilon^n)^2} \hat{w}, \bar{w} \right), \quad \forall \bar{w} \in W_h. \end{aligned} \quad (150)$$

En los siguientes pasos se probarán las hipótesis del teorema de punto fijo de Leray-Schauder.

*Primer paso: El operador  $\mathcal{R}$  está bien definido.*

Aplicando el teorema de Lax-Milgram a (149) y (150), dado  $[\tilde{u}, \tilde{w}] \in \mathcal{X} \times W_h$ , existe una única solución  $[u, w] \in \mathcal{X} \times W_h$  de (149)-(150).

*Segundo paso: El conjunto de todos los posibles puntos fijos de  $\theta\mathcal{R}$  (con  $\theta \in (0, 1]$ ) es acotado.*

En efecto, observe que si  $[u, w]$  es un punto fijo de  $\theta\mathcal{R}$ , entonces  $\mathcal{R}[\hat{u}, \hat{w}] = [\frac{u}{\theta}, \frac{w}{\theta}]$  y por lo tanto  $[u, w]$  satisface el siguiente sistema acoplado

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{1}{k}(u, \bar{u})^h + (\nabla u, \nabla \bar{u}) - \theta \left( \frac{\lambda_\varepsilon(u_\varepsilon^{n-1})\sigma_\varepsilon^n}{1 + \sigma_\varepsilon^n} w, \nabla \bar{u} \right) = \frac{\theta}{k}(u_\varepsilon^{n-1}, \bar{u})^h \\ \quad + \theta(\rho(\sigma_\varepsilon^n)\tilde{\lambda}_\varepsilon(u)(\alpha - \lambda_\varepsilon(u)), \bar{u})^h \quad \forall \bar{u} \in \mathcal{X}, \\ \frac{1}{k}(w, \bar{w}) + (B_h w, \bar{w}) + \theta \left( \frac{\lambda_\varepsilon(u_\varepsilon^{n-1})\sigma_\varepsilon^n}{1 + \sigma_\varepsilon^n} \nabla I_h(F'_\varepsilon(u)), \bar{w} \right) \\ \quad + \theta \left( \frac{\lambda_\varepsilon(u_\varepsilon^{n-1})}{(1 + \sigma_\varepsilon^n)^2} w, \bar{w} \right) = \frac{\theta}{k}(w_\varepsilon^{n-1}, \bar{w}), \quad \forall \bar{w} \in W_h. \end{array} \right. \quad (151)$$

Ahora, observe que

$$F_\varepsilon(\theta u_\varepsilon^{n-1}) = F_\varepsilon(u_\varepsilon^n) + F'_\varepsilon(u_\varepsilon^n)(\theta u_\varepsilon^{n-1} - u_\varepsilon^n) + \frac{1}{2}F''_\varepsilon(\zeta u_\varepsilon^n + (1 - \zeta)\theta u_\varepsilon^{n-1})(\theta u_\varepsilon^{n-1} - u_\varepsilon^n)^2$$

con  $\zeta \in (0, 1)$ , tomando  $\bar{u} = I_h(F'_\varepsilon(u)) \in \mathcal{X}$  en (151)<sub>1</sub> y  $\bar{w} = w \in W_h$  (151)<sub>2</sub>, procediendo de manera análoga que en el Teorema 4.9, recordando que  $\rho$  es acotada globalmente y que  $\rho(\sigma_\varepsilon^n)\tilde{\lambda}_\varepsilon(u)(\alpha -$

$\lambda_\varepsilon(u)(F'_\varepsilon(u))$  descrita en (125) es acotada superiormente por alguna constante  $C_1 > 0$ , y teniendo en cuenta que  $\theta \in (0, 1]$ , se obtiene que

$$\begin{aligned} (F_\varepsilon(u), 1)^h + \frac{1}{2} \|w\|_{L^2}^2 + k(\varepsilon \|\nabla u\|_{L^2}^2 + \|w\|_{H^1}^2) + \theta k \left( \frac{\lambda_\varepsilon(u_\varepsilon^{n-1})}{(1 + \sigma_\varepsilon^n)^2} w, w \right) \\ \leq (F_\varepsilon(\theta u_\varepsilon^{n-1}), 1)^h + C_1 |\Omega| + \frac{\theta^2}{2} \|w_\varepsilon^{n-1}\|_{L^2}^2 \leq C(u_\varepsilon^{n-1}, w_\varepsilon^{n-1}, \Omega). \end{aligned} \quad (152)$$

Lo anterior garantiza que  $\|w\|_{H^1} \leq C$  (donde  $C > 0$  es una constante independiente de  $\theta$ ). Por otra parte, procediendo como en la prueba de (143) (usando (152) en este caso) se tiene que existe una constante  $C > 0$  que depende solamente de  $[\Omega, T, u_\varepsilon^{n-1}, w_\varepsilon^{n-1}, \varepsilon]$  tal que  $\|u\|_{L^1} \leq C$ .

*Tercer paso: El operador  $\mathcal{R}$  es continuo.*

Sea  $\{[\hat{u}^l, \hat{w}^l]\}_{l \in \mathbb{N}} \subset \mathcal{X} \times W_h \hookrightarrow W^{1,\infty}(\Omega) \times \mathbf{W}^{1,\infty}(\Omega)$  una sucesión tal que

$$[\hat{u}^l, \hat{w}^l] \rightarrow [\hat{u}, \hat{w}] \text{ en } \mathcal{X} \times W_h \text{ cuando } l \rightarrow +\infty. \quad (153)$$

En particular,  $\{[\hat{u}^l, \hat{w}^l]\}_{l \in \mathbb{N}}$  es acotada en  $W^{1,\infty}(\Omega) \times \mathbf{W}^{1,\infty}(\Omega)$ . Ahora, de (153), para  $h$  fijo, se tiene que  $\hat{u}^l \rightarrow \hat{u}$  en  $C(\overline{\Omega})$ ; así, dado que  $F'_\varepsilon$  es una función Lipschitz continua, entonces  $F'_\varepsilon(\hat{u}^l) \rightarrow F'_\varepsilon(\hat{u})$  en  $C(\overline{\Omega})$ . Además, de la linealidad y continuidad del operador  $I_h$  con respecto a la norma  $C^0(\overline{\Omega})$  se tiene que  $I_h(F'_\varepsilon(\hat{u}^l)) \rightarrow I_h(F'_\varepsilon(\hat{u}))$  en  $C(\overline{\Omega})$ . Ahora, si se denota por  $[u^l, w^l] = \mathcal{R}[\hat{u}^l, \hat{w}^l]$ , se tiene que

(recordando que  $\sigma_\varepsilon^n \geq 0$  y  $\varepsilon \leq \lambda_\varepsilon(s) \leq \varepsilon^{-1}$ ,  $0 < \tilde{\lambda}_\varepsilon(s) \leq \varepsilon^{-1}$  para toda  $s \in \mathbb{R}$ )

$$\begin{aligned} \frac{1}{4k} \|u^l\|_{L^2}^2 + \frac{1}{2k} \|w^l\|_{L^2}^2 + \frac{1}{2} \|\nabla u^l\|_{L^2}^2 + \frac{1}{2} \|w^l\|_{H^1}^2 &\leq \frac{1}{2k} \|[u_\varepsilon^{n-1}, w_\varepsilon^{n-1}]\|_{L^2}^2 + \frac{1}{2} \varepsilon^{-2} \|\widehat{w}^l\|_{L^2}^2 \\ &+ C(k) \varepsilon^{-2} (\alpha + \varepsilon^{-1})^2 \|\rho(\sigma_\varepsilon^n)\|_{L^\infty}^2 + C \varepsilon^{-2} (\|\nabla I_h(F'_\varepsilon(\widehat{u}^l))\|_{L^2}^2 + \|\widehat{w}^l\|_{L^2}^2) \leq C, \end{aligned}$$

donde  $C$  es una constante independiente de  $l \in \mathbb{N}$ . Entonces, se deduce que  $\{[u^l, w^l] = \mathcal{R}[\widehat{u}^l, \widehat{w}^l]\}_{l \in \mathbb{N}}$  es acotada en  $\mathcal{X} \times W_h \hookrightarrow W^{1,\infty}(\Omega) \times \mathbf{W}^{1,\infty}(\Omega)$ . Por lo tanto, dado que se está en dimensión finita, existe una subsucesión de  $\{\mathcal{R}[\widehat{u}^l, \widehat{w}^l]\}_{l \in \mathbb{N}}$ , aún denotada por  $\{\mathcal{R}[\widehat{u}^l, \widehat{w}^l]\}_{l \in \mathbb{N}}$ , tal que

$$\mathcal{R}[\widehat{u}^l, \widehat{w}^l] \rightarrow [u', w'] \quad \text{en } W^{1,\infty}(\Omega) \times \mathbf{W}^{1,\infty}(\Omega). \quad (154)$$

En consecuencia, de (153)-(154), un procedimiento estándar permite pasar al límite, cuando  $l$  tiende a  $+\infty$ , en (149)-(150) (con  $[\widehat{u}^l, \widehat{w}^l]$  y  $[u^l, w^l]$  en lugar de  $[\widehat{u}, \widehat{w}]$  y  $[u, w]$  respectivamente), deduciendo que,  $[u', w'] = \mathcal{R}[\widehat{u}, \widehat{w}]$ . Por lo tanto, se ha probado que cualquier subsucesión convergente de  $\{\mathcal{R}[\widehat{u}^l, \widehat{w}^l]\}_{l \in \mathbb{N}}$  converge a  $\mathcal{R}[u', w']$  en  $\mathcal{X} \times W_h$ . Así, de la unicidad de  $\mathcal{R}[\widehat{u}^l, \widehat{w}^l]$  probada en el *primer paso*, se concluye que toda la sucesión  $\mathcal{R}[\widehat{u}^l, \widehat{w}^l] \rightarrow \mathcal{R}[\widehat{u}, \widehat{w}]$  en  $\mathcal{X} \times W_h$ . Así,  $\mathcal{R}$  es continuo.

Por lo anterior, como se satisfacen las hipótesis del Teorema del punto fijo de Leray-Schauder (en dimensión finita), entonces, la aplicación  $\mathcal{R}$  tiene un punto fijo  $[u, w]$ , es decir  $[u, w] = \mathcal{R}[u, w]$ , la cual es una solución del sistema no lineal (131).  $\square$

Se prueba ahora la unicidad de la solución de (131).

**Lema 4.15. (Unicidad de solución de (131))** Si  $k < \tilde{C}(\varepsilon, h)$  (donde  $\tilde{C}(\varepsilon, h) \downarrow 0$ ) cuando  $\varepsilon, h \downarrow 0$ , entonces la solución  $[u_\varepsilon^n, w_\varepsilon^n]$  de (131) es única.

*Demostración.* En efecto, Dado  $[u_\varepsilon^{n-1}, \sigma_\varepsilon^n] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$ , suponga que existen  $[u_{\varepsilon,1}^n, w_{\varepsilon,1}^n], [u_{\varepsilon,2}^n, w_{\varepsilon,2}^n] \in \mathcal{X} \times W_h$  dos posibles soluciones de (131). Entonces, definiendo  $u = u_{\varepsilon,1}^n - u_{\varepsilon,2}^n$  y  $w = w_{\varepsilon,1}^n - w_{\varepsilon,2}^n$ , se tiene que  $[u, w] \in \mathcal{X} \times W_h$  satisface

$$\begin{aligned} \frac{1}{k}(u, \bar{u})^h + (\nabla u, \nabla \bar{u}) &= \left( \frac{\lambda_\varepsilon(u_\varepsilon^{n-1})\sigma_\varepsilon^n}{1 + \sigma_\varepsilon^n} w, \nabla \bar{u} \right) \\ &+ \alpha(\rho(\sigma_\varepsilon^n)(\tilde{\lambda}_\varepsilon(u_{\varepsilon,1}^n) - \tilde{\lambda}_\varepsilon(u_{\varepsilon,2}^n)), \bar{u})^h - (\rho(\sigma_\varepsilon^n)(\tilde{\lambda}_\varepsilon(u_{\varepsilon,1}^n) - \tilde{\lambda}_\varepsilon(u_{\varepsilon,2}^n))\lambda_\varepsilon(u_{\varepsilon,2}^n), \bar{u})^h \\ &- (\rho(\sigma_\varepsilon^n)\tilde{\lambda}_\varepsilon(u_{\varepsilon,1}^n)(\lambda_\varepsilon(u_{\varepsilon,1}^n) - \lambda_\varepsilon(u_{\varepsilon,2}^n)), \bar{u})^h, \quad \forall \bar{u} \in \mathcal{X}, \end{aligned} \quad (155)$$

$$\begin{aligned} \frac{1}{k}(w, \bar{w}) + (B_h w, \bar{w}) &+ \left( \frac{\lambda_\varepsilon(u_\varepsilon^{n-1})}{(1 + \sigma_\varepsilon^n)^2} w, \bar{w} \right) \\ &= \left( \frac{\lambda_\varepsilon(u_\varepsilon^{n-1})\sigma_\varepsilon^n}{1 + \sigma_\varepsilon^n} \nabla I_h(F'_\varepsilon(u_{\varepsilon,2}^n) - F'_\varepsilon(u_{\varepsilon,1}^n)), \bar{w} \right), \quad \forall \bar{w} \in W_h. \end{aligned} \quad (156)$$

Tomando  $[\bar{u}, \bar{w}] = [u, w]$  en (155)-(156), sumando las expresiones obtenidas, teniendo en cuenta que  $\tilde{\lambda}_\varepsilon, \lambda_\varepsilon$  y  $F'_\varepsilon$ , son funciones Lipschitz continuas (recordando que  $\rho$  es acotada globalmente), así como  $\sigma_\varepsilon^n \geq 0$  para todo  $n \in \mathbb{N}$  y  $\varepsilon \leq \lambda_\varepsilon(s) \leq \varepsilon^{-1}$ ,  $0 < \tilde{\lambda}_\varepsilon(s) \leq \varepsilon^{-1}$  para toda  $s \in \mathbb{R}$ , usando la desigualdad inversa  $\|s\|_{H^1}^2 \leq C(h)\|s\|_{L^2}^2$  para toda  $s \in \mathcal{X}$  y aplicando las desigualdades de Hölder

y Young se tiene que

$$\begin{aligned}
 \frac{1}{k} \|[u, w]\|_{L^2}^2 + \|\nabla u\|_{L^2}^2 + \|w\|_{H^1}^2 + \left( \frac{\lambda_\varepsilon(u_\varepsilon^{n-1})}{(1 + \sigma_\varepsilon^n)^2} w, w \right) &\leq \frac{1}{2} \|\nabla u\|_{L^2}^2 + \frac{1}{4} \|u\|_{L^2}^2 \\
 + C \|\lambda_\varepsilon(u_\varepsilon^{n-1})\|_{L^\infty}^2 \|w\|_{L^2}^2 + C(\varepsilon) \|\rho(\sigma_\varepsilon^n)\|_{L^\infty} (\alpha + \|\lambda_\varepsilon(u_{\varepsilon,2}^n)\|_{L^\infty} + \|\tilde{\lambda}_\varepsilon(u_{\varepsilon,1}^n)\|_{L^\infty}) \|u\|_{L^2}^2 \\
 + C(\varepsilon, h) \|\lambda_\varepsilon(u_\varepsilon^{n-1})\|_{L^\infty}^2 \|w\|_{L^2}^2 \\
 &\leq \frac{1}{2} \|\nabla u\|_{L^2}^2 + C(\varepsilon, h) \|w\|_{L^2}^2 + C(\varepsilon) \|u\|_{L^2}^2.
 \end{aligned}$$

Así, para una constante  $C(\varepsilon, h) > 0$  (donde  $C(\varepsilon, h) \uparrow \infty$  cuando  $\varepsilon, h \downarrow 0$ ) se tiene de la última desigualdad que

$$\left( \frac{1}{k} - C(\varepsilon) \right) \|u\|_{L^2}^2 + \left( \frac{1}{k} - C(\varepsilon, h) \right) \|w\|_{L^2}^2 + \frac{1}{2} \|\nabla u\|_{L^2}^2 + \|w\|_{H^1}^2 \leq 0.$$

Por lo tanto, si  $k < \min \left\{ \frac{1}{C(\varepsilon)}, \frac{1}{C(\varepsilon, h)} \right\}$ , se sigue que  $[u, w] = [0, 0]$ . □

### 4.3. Simulaciones numéricas para el esquema $UW\sigma$

En esta sección, se muestran dos experimentos numéricos con el fin de ilustrar un buen comportamiento del esquema  $UW\sigma$ , verificar que el esquema da una buena aproximación al fenómeno de invasión tumoral, así como determinar la influencia de los parámetros  $\varepsilon$ ,  $h$  y  $k$  en la positividad de la variable discreta  $u_\varepsilon^n \in \mathcal{X}$ . Adicionalmente, en todas las simulaciones se ha escogido el espacio de FE  $\mathbb{P}_1$  para  $w_\varepsilon$ , recordando que  $\mathbb{P}_1$  denota el conjunto de todos los polinomios de grado menor o igual que 1. Cada una de las simulaciones fueron realizadas utilizando el software libre Freefem++.

**Observación 4.16.** *En cada uno de los siguientes experimentos, se consideran los valores dados en la Tabla 1 para los parámetros del modelo (5). Adicionalmente, para la función de ploriferación  $\rho$ , se considera como en (Gómez, 2017), definida como  $\rho(s) = a \left[ \frac{s}{\beta} + b \left( 1 - \frac{s}{\beta} \right) \right]$ , siendo  $a = \rho_{max}/\alpha$  y  $b = 0.6$ .*

**4.3.1. Método de Picard para encontrar una solución  $[u^n, w^n]$  de (131).** En la búsqueda de implementar computacionalmente el esquema  $UW\sigma$ , se utiliza el método de Picard para aproximar la solución de (131), usando el siguiente sistema de primer orden en tiempo, lineal y acopado, tomando como parámetro de tolerancia en todas las simulaciones hechas,  $tol = 10^{-4}$ :

- **Inicio ( $l = 0$ ):** Sea  $[u^0, w^0] = [u^{n-1}, w^{n-1}] \in \mathcal{X} \times W_h$  y  $\sigma_\varepsilon^n \in \mathcal{X}$  la solución de (130).
- **Algoritmo:** Dado  $[u^l, w^l] \in \mathcal{X} \times W_h$ , calcular  $[u^{l+1}, w^{l+1}] \in \mathcal{X} \times W_h$  tal que

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{1}{k}(u^{l+1}, \bar{u})^h + D_1(\nabla u^{l+1}, \nabla \bar{u}) - \chi \left( \frac{\lambda_\varepsilon(u^{n-1})\sigma_\varepsilon^n}{k_{ox} + \sigma_\varepsilon^n} w^{l+1}, \nabla \bar{u} \right) \\ \quad = \frac{1}{k}(u^{n-1}, \bar{u})^h + (\rho(\sigma_\varepsilon^n) \tilde{\lambda}_\varepsilon(u^l)(\alpha - \lambda_\varepsilon(u^l)), \bar{u})^h, \quad \forall \bar{u} \in \mathcal{X}, \\ \\ \frac{1}{k}(w^{l+1}, \bar{w}) + (Bw^{l+1}, \bar{w}) + \left( \frac{A_{ox}k_{ox}\lambda_\varepsilon(u^{n-1})}{\alpha(k_{ox} + \sigma_\varepsilon^n)^2} w^{l+1}, \bar{w} \right) \\ \quad = \frac{1}{k}(w^{n-1}, \bar{w}) - \left( \frac{A_{ox}\lambda_\varepsilon(u^{n-1})\sigma_\varepsilon^n}{\alpha(k_{ox} + \sigma_\varepsilon^n)} \nabla I_h(F'_\varepsilon(u^l)), \bar{w} \right), \quad \forall \bar{w} \in W_h, \end{array} \right.$$

bajo el criterio de parada dada por  $\max \left\{ \frac{\|u^{l+1} - u^l\|_{L^2}}{\|u^l\|_{L^2}}, \frac{\|w^{l+1} - w^l\|_{L^2}}{\|w^l\|_{L^2}} \right\} \leq tol$ .

**4.3.2. Experimento 1: Dinámica de la invasión tu-**

**moral.** Para ilustrar la dinámica tumoral y el proceso de difusión-ploriferación descritos por el esquema  $UW\sigma$ , describiendo el impacto de esta transición a nivel celular en la cinética de crecimiento del tumor global, así como responder si esta transición suele reducir o no la supervivencia de los pacientes diagnosticados con glioma, se considera un dominio poligonal  $\Omega = (0, 1) \times (0, 1) \subset \mathbb{R}^2$  con malla estructurada, to-

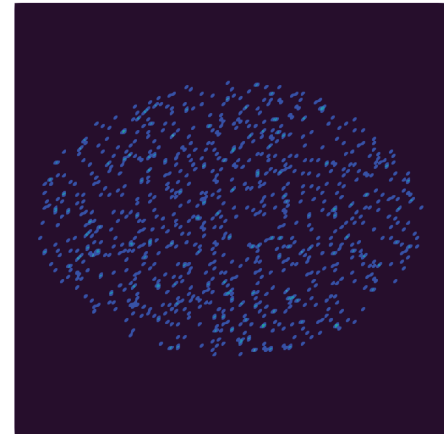


Figura 17. Dominio  $\Omega$  y  $u_h^0$  para el esquema  $UW\sigma$ .

mando por datos iniciales a  $[u_0, \sigma_0] = [u_0(x, y), \sigma_0(x, y)]$ , donde  $\sigma_0(x, y) = \beta(1 - 0.01u_0(x, y)/\alpha)$

y

$$u_0(x, y) = \begin{cases} g(x, y) & \text{si } (x - 0.5)^2 + 2(y - 0.5)^2 \leq 0.20, \\ 0 & \text{en } c.c, \end{cases}$$

siendo

$$g(x, y) = \begin{cases} 609000 * \text{random} & \text{si } 578800 \leq 609000 * \text{random} \leq 609000, \\ 0 & \text{en } c.c. \end{cases}$$

En la Figura 17, se ilustra el dato inicial  $u_h^0 \in \mathcal{X}$ , el cual representa como en (López-Agreto et al., 2023a), la aparición expontánea y aleatoria de un número considerable de células gliales hipóxicas. El valor de  $\sigma_0$  en este contexto, ejemplifica la región hipóxica generada por el tumor en el lugar

alojado. Para la discretización en tiempo se considera un paso de tiempo  $k = 0.01$  años, y para la discretización en espacio, 200 nodos tanto en dirección al eje  $x$  como en dirección al eje  $y$ . En cuanto al parámetro de regularización para el primer experimento, se ha considerado  $\varepsilon = 5 \times 10^{-7}$ .

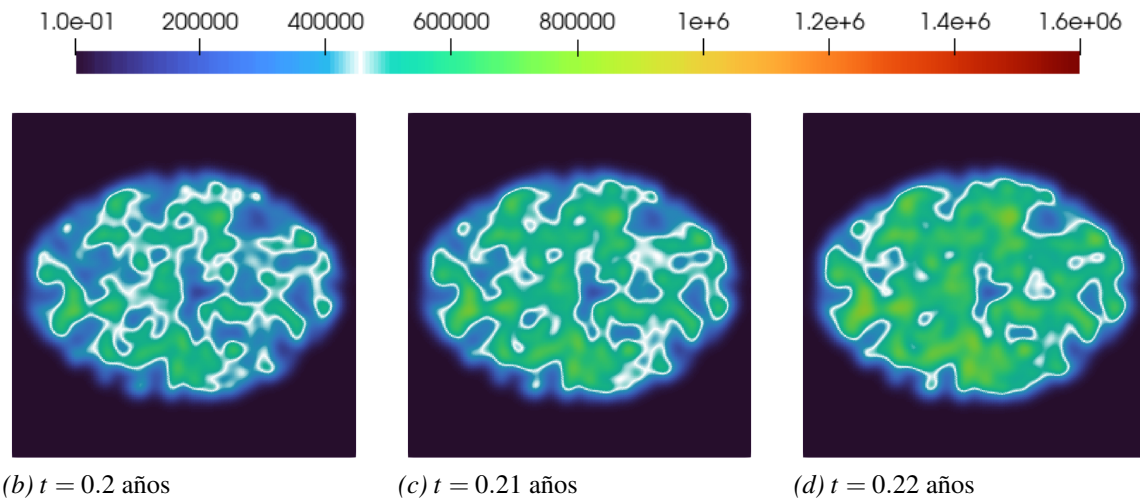


Figura 18. Proceso de difusión-ploriferación provisto por el esquema  $UW\sigma$ .

En la Figura 18 se presenta la aproximación de cambio del fenotipo de proliferación a invasión de un glioma, considerando  $\chi = 10^{14} \text{ mm}^5 \text{ mol}^{-1} \text{ año}^{-1}$  en el esquema  $UW\sigma$ . El motivo de considerar un valor significativamente grande, radica en la diferencia evidente de los valores tanto para  $u$  (cerca de  $2 \times 10^6$ ) como para  $\sigma$  (valores no superiores a  $2 \times 10^{-10}$ ), haciendo que, la magnitud de  $\nabla\sigma$  sea muy pequeño en comparación de los valores de  $\nabla u$ . Adicionalmente, al considerar las unidades del parámetro  $\chi$ , el valor escogido para  $\chi$  es razonable.

Recordando que la región de tumor visible provista por una T2-weighted MRI es aquella en la que  $u > 4 \times 10^5 \text{ cels/mm}^3$  (ver (Gómez, 2017)), las regiones dentro del color blanco presentes

en las Figuras 18, 19 y 21 denotan la región visible del tumor en cada tiempo  $t$ . De esto, se observa que las células tumorales invaden regiones con menor cantidad de células gliales, así como regiones sin carga tumoral, ya que son a su vez, zonas más ricas en nutrientes como el oxígeno, siendo estas regiones, lugares donde el consumo de oxígeno por las células gliales es menor (ver Figura 20). Además, La Figura 19 (en escala logarítmica) muestra una mejor identificación del borde del tumor, lo que es significativo desde el punto de vista clínico, ya que podría favorecer la toma de decisiones por parte del especialista para la aplicación de un tratamiento estándar, ya sea mediante resección quirúrgica o radioterapia de manera más precisa a nivel local.

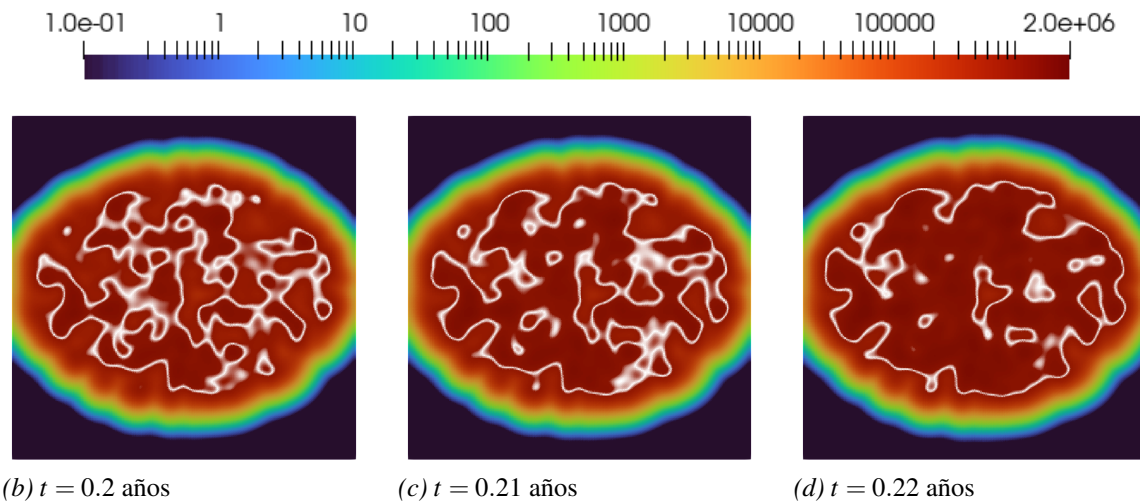


Figura 19. Proceso de infiltración de la ECM provisto por el esquema  $UW\sigma$ , usando una escala logarítmica.

Adicionalmente, al comparar la aproximación de densidad tumoral  $u$  en los tiempos  $t = 0.2$ ,  $t = 0.21$  y  $t = 0.22$  años descritas en la Figuras 18b-18d respectivamente, se puede evidenciar el crecimiento tumoral, tanto a nivel de invasión de nuevos lugares, como la ploriferación *in situ* (evi-

denciada por el cambio de color dentro de la región visible según escala), situación descrita en la literatura (ver, por ejemplo, (Conte and Surulescu, 2021), y referencias citadas) como la dicotomía ir o crecer (go-or-growth dichotomy en inglés) evaluando además, de manera cuantitativa la transición ploriferativa a invasiva que induce la hipoxia en los gliomas.

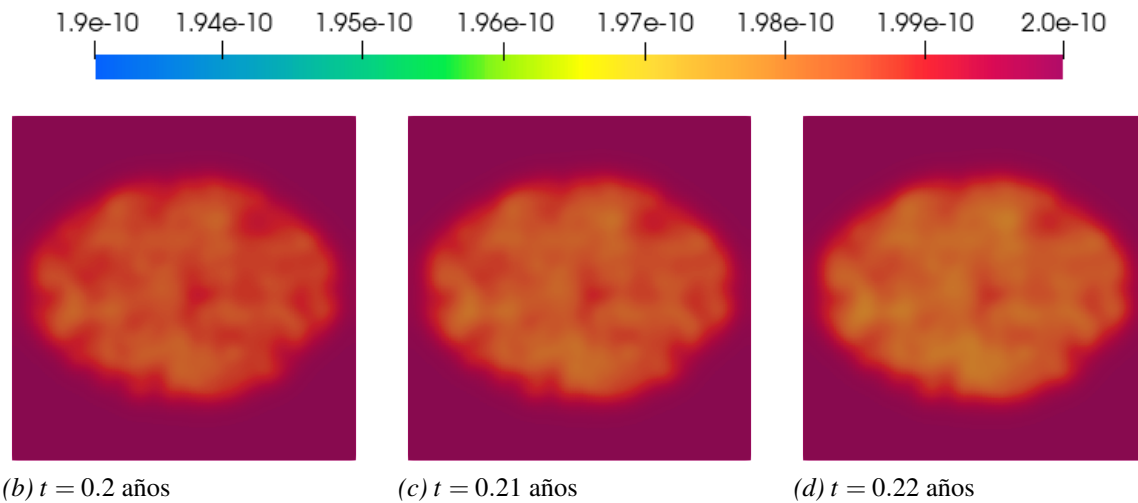


Figura 20. Dinámica de la concentración de oxígeno provisto por el esquema  $UW\sigma$ .

**4.3.2.1. Comparación de la densidad tumoral y no extinción del tumor.** Un estudio de los resultados del modelo variando  $\chi$  sugiere que la transición proliferativa a invasiva, así como el aumento del parámetro  $\chi$  (*i.e.* aumento en la actividad migratoria de las células gliales por movimientos celulares que se desplazan desde el tejido tumoral a zonas más oxigenadas) contribuye a un incremento de los niveles de oxígeno en el tejido, generando por un lado, un crecimiento significativo en el radio tumoral y por otro, una mayor ploriferación *in situ*. Este incremento en el parámetro  $\chi$  trae como consecuencia un aumento tanto en el radio tumoral como la densidad del mismo, aumento claramente no lineal en el tiempo, y que permitiría explicar entre otras cosas, la

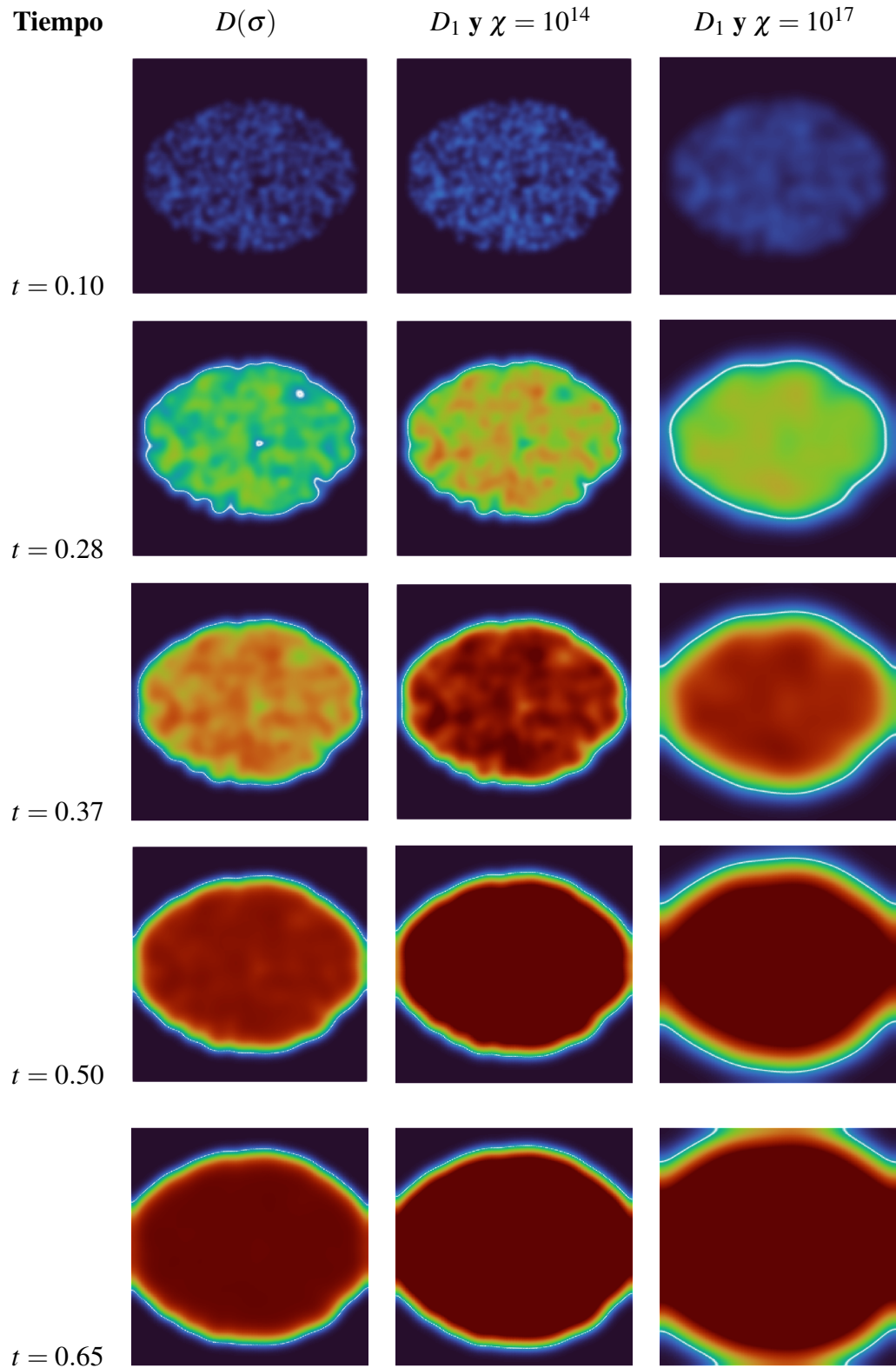


Figura 21. Evolución espacio-temporal de la densidad tumoral, correspondientes al esquema (86), comparado con la densidad tumoral aproximada con el esquema  $UW\sigma$  con  $\chi = 10^{14} \text{ mm}^5 \text{ mol}^{-1} \text{ año}^{-1}$  y  $\chi = 10^{17} \text{ mm}^5 \text{ mol}^{-1} \text{ año}^{-1}$ .

diferencia entre los tumores primarios y secundarios en un mismo paciente, la diferencias en la agresividad y evolución de la enfermedad en pacientes de características similares (sexo, edad, entre otros) diagnosticados con el mismo tipo de tumor, o el surgimiento de Glioblastomas secundarios como progresión de astrocitomas de bajo grado (astrocitoma difuso o astrocitoma anaplásico). Con el objetivo de mostrar el cambio de fenotipo invasivo a ploriferativo de las células gliales hipóxicas, así como evidenciar la influencia del parámetro  $\chi$ , en la Figura 21 se muestra la la aproximación de la densidad tumoral utilizando el esquema numérico (86) planteado en el Capítulo 3 (Sección 3.4), con  $D(\mathbf{x}) = D_1$  y  $B(\sigma) = \frac{\sigma}{\beta} + a \left(1 - \frac{\sigma}{\beta}\right)$  asumiendo  $a = 10$  como en (Gómez, 2017), comparado con los resultados de dos simulaciones utilizando el esquema  $UW\sigma$  para  $\chi = 10^{14} \text{ mm}^5 \text{ mol}^{-1} \text{ año}^{-1}$  y  $\chi = 10^{17} \text{ mm}^5 \text{ mol}^{-1} \text{ año}^{-1}$  respectivamente.

Entre las observaciones más relevantes que se pueden extraer al comparar los resultados expuestos en la Figura 21, se destacan: El radio del tumor (región dentro del borde blanco, definido como  $u > 4 \times 10^5 \text{ cels/mm}^3$ ) para  $D(\sigma)$  y  $\chi = 10^{14} \text{ mm}^5 \text{ mol}^{-1} \text{ año}^{-1}$  (columnas uno y dos respectivamente) son similares, al igual que la densidad tumoral, con un leve aumento de ploriferación en el segundo caso, al igual que la infiltración de la ECM. Esto, generado por el gradiente de la concentración de oxígeno, modelando un desplazamiento de las células gliales a regiones menos pobladas, generando a su vez una disminución en el consumo de oxígeno, lo que implica una mejores condiciones para la ploriferación de las células tumorales. Este aumento no es significativo como se evidencia en la Figura 22, al estudiar el crecimiento de la densidad tumoral sobre el dominio  $\Omega$  de estudio, al considerar para cada tiempo  $t_n$ , la función  $f(t_n) = \|\alpha - u(t_n)\|_{L^2}$  para

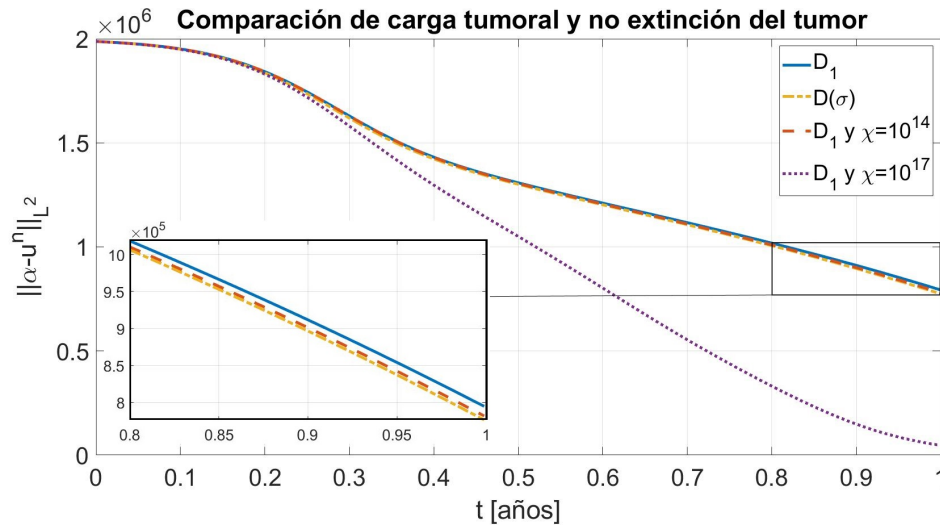
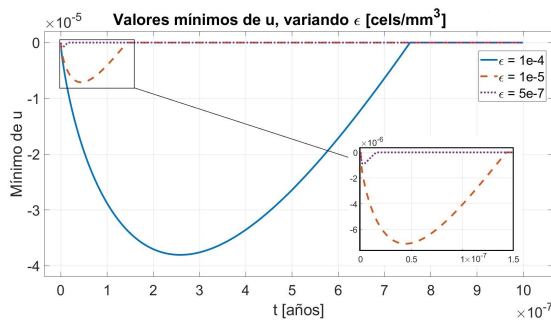


Figura 22. Comparación de la densidad tumoral para los esquemas  $U\sigma$ , (86) y  $UW\sigma$ , considerando en este último, dos valores diferentes para el parámetro  $\chi$ .

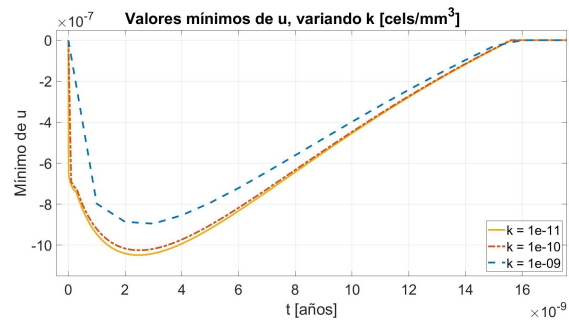
las soluciones discretas  $u_h^n$  y  $u_\varepsilon^n$  de los modelos (3) y (5), respectivamente.

Por otra parte, al comparar los resultados para  $\chi = 10^{14}$  y  $\chi = 10^{17}$  en el modelo (5) se puede evidenciar en la tercera columna un cambio significativo en el radio del tumor a partir del tiempo  $t = 0,28$  años, así como bordes más difusos y cada vez más anchos, a diferencia con la columna uno. Adicionalmente, el tumor es más homogéneo motivado por una mayor acción del gradiente del oxígeno, lo que permite a su vez, que haya mayor carga tumoral en los bordes del tumor. En cuanto a la carga tumoral, como se puede ver en la Figura 22, si bien es cierto que la carga tumoral se mantiene similar hasta  $t < 0,3$  años, a partir de ahí, el aumento es significativo, haciendo al tumor más agresivo y disminuyendo la esperanza de vida del paciente. Esto permitiría explicar el cambio de ciertos gliomas, de grado de malignidad, como por ejemplo, gliomas de bajo grado a alto grado, o Glioblastomas de tercer grado a Glioblastomas de cuarto grado o GBM, según

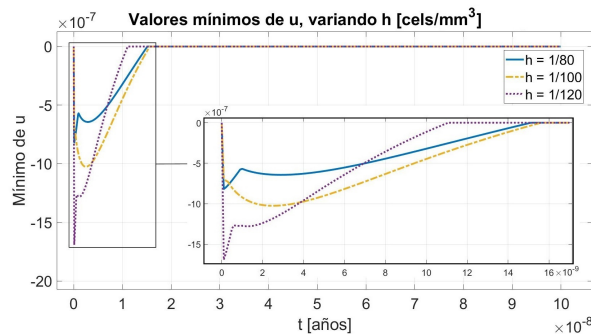
la OMS (Organización Mundial de la Salud).



(a) Mínimo de  $u_{\epsilon}^n$ , fijando a  $h$  y  $k$ , variando  $\epsilon$



(b) Mínimo de  $u_{\epsilon}^n$ , fijando a  $h$  y  $\epsilon$ , variando  $k$



(c) Mínimo de  $u_{\epsilon}^n$ , fijando a  $\epsilon$  y  $k$ , variando  $h$

Figura 23. Comportamiento del mínimo de  $u_{\epsilon}^n$ , con  $\chi = 10^{14}$  en el esquema  $UW\sigma$ .

**4.3.3. Experimento 2: Sobre la positividad de  $u_{\epsilon}^n$ .** En la búsqueda de estudiar la positividad de la variable discreta  $u_{\epsilon}^n$ , se considera  $\Omega = (0, 2) \times (0, 1.5) \subset \mathbb{R}^2$  con malla estructurada y datos iniciales a  $[u_0, \sigma_0] = [u_0(x, y), \sigma_0(x, y)]$ , donde  $\sigma_0(x, y) = \beta(1 - 0.01u_0(x, y)/\alpha)$  y

$$u_0(x, y) = \begin{cases} h(x, y) & \text{si } (x - 1)^2 + 2(y - 0.75)^2 \leq 1, \\ 0 & \text{en } c.c, \end{cases}$$

siendo

$$h(x,y) = \begin{cases} 9000 * \text{random} & \text{si } 8700 \leq 9000 * \text{random} \leq 9000, \\ 0 & \text{en } c.c. \end{cases}$$

Para verificar numéricamente la influencia de los parámetros discretos  $k$  y  $h$ , y el parámetro de regularización  $\varepsilon$ , se consideran tres experimentos:

- En el primero, se considera un paso de tiempo fijo  $k = 10^{-9}$  años, y para la discretización espacial, se usan 200 y 150 nodos en las direcciones  $x$  y  $y$ , respectivamente. Con el objetivo de ver la influencia del parámetro  $\varepsilon$ , se toman los siguientes valores:  $\varepsilon = 10^{-4}$ ,  $\varepsilon = 10^{-5}$  y  $\varepsilon = 10^{-7}$ . En la Figura 23a, se observa que aunque  $u_\varepsilon^n$  es negativo para alguna  $x \in \Omega$  en algunos tiempos  $t_n$ , cuando  $\varepsilon \rightarrow 0$  estos valores son más cercanos de 0; lo cual está de acuerdo con el resultado demostrado en el Lema 4.10 (ver estimación (143)).
- En el segundo, se considera  $\varepsilon = 5 \times 10^{-7}$  fijo, y se usan 200 y 150 nodos en las direcciones  $x$  y  $y$ , respectivamente. Con el objetivo de ver la influencia del parámetro tiempo  $k$ , tomamos los valores:  $k = 10^{-9}$ ,  $k = 10^{-10}$  y  $k = 10^{-11}$ . En este caso, no está clara la influencia del paso de tiempo en la positividad de  $u_\varepsilon^n$  (ver Figura 23b).
- Finalmente, se consideran los parámetros fijos  $\varepsilon = 5 \times 10^{-7}$  y  $k = 10^{-10}$ , y para ver la influencia del parámetro espacial  $h$ , se consideran mallas espaciales cada vez más finas, es decir,  $h = 1/80$ ,  $h = 1/100$  y  $h = 1/120$ . De nuevo, en este caso no queda clara la influencia del parámetro  $h$  en la positividad de  $u_\varepsilon^n$  (ver Figura 23c).

Lo anterior revela que el parámetro decisivo para la positividad de la variable  $u_\varepsilon^n$  es  $\varepsilon$ , lo cual es

computacionalmente favorable ya que, a diferencia del refinamiento en tiempo y espacio, tomando  $\varepsilon$  arbitrariamente pequeña, no genera un coste computacional sustancial.

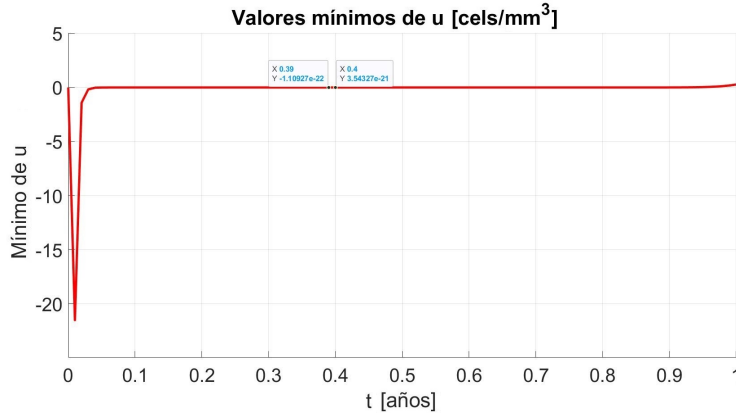


Figura 24. Mínimo de  $u_h^n$  en (157) para  $\chi = 10^6 \text{ mm}^5 \text{ mol}^{-1} \text{ año}^{-1}$ .

**4.3.4. Experimento 3: Comparación con otros enfoques.** En este experimento, se comparan los resultados obtenidos en experimentos anteriores, con el siguiente enfoque clásico basado en el esquema implícito para el modelo (5):

**Inicialización:** Sea  $[u_h^0, \sigma_h^0] = [Q^h u_0, Q^h \sigma_0] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$ .

**Paso de tiempo  $n$ :** Dado el vector  $[u_h^{n-1}, \sigma_h^{n-1}] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$ , calcular  $[u_h^n, \sigma_h^n] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$  tal que

$$\begin{aligned}
 1) \quad & (\delta_t u_h^n, \bar{u}) + D(\nabla u_h^n, \nabla \bar{u}) - \chi \left( \frac{u_h^n \sigma_h^n}{k_{ox} + \sigma_h^n} \nabla \sigma_h^n, \nabla \bar{u} \right) = (\rho(\sigma_h^n) u_h^n (\alpha - u_h^n), \bar{u}), \\
 2) \quad & (\delta_t \sigma_h^n, \bar{\sigma}) + d_\sigma (\nabla \sigma_h^n, \nabla \bar{\sigma}) + \gamma(\sigma_h^n, \bar{\sigma}) = \gamma(\beta, \bar{\sigma}) - \left( \frac{A_{ox} u_h^n \sigma_h^n}{\alpha(k_{ox} + \sigma_h^n)}, \bar{\sigma} \right),
 \end{aligned} \tag{157}$$

para todo  $[\bar{u}, \bar{\sigma}] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$ .

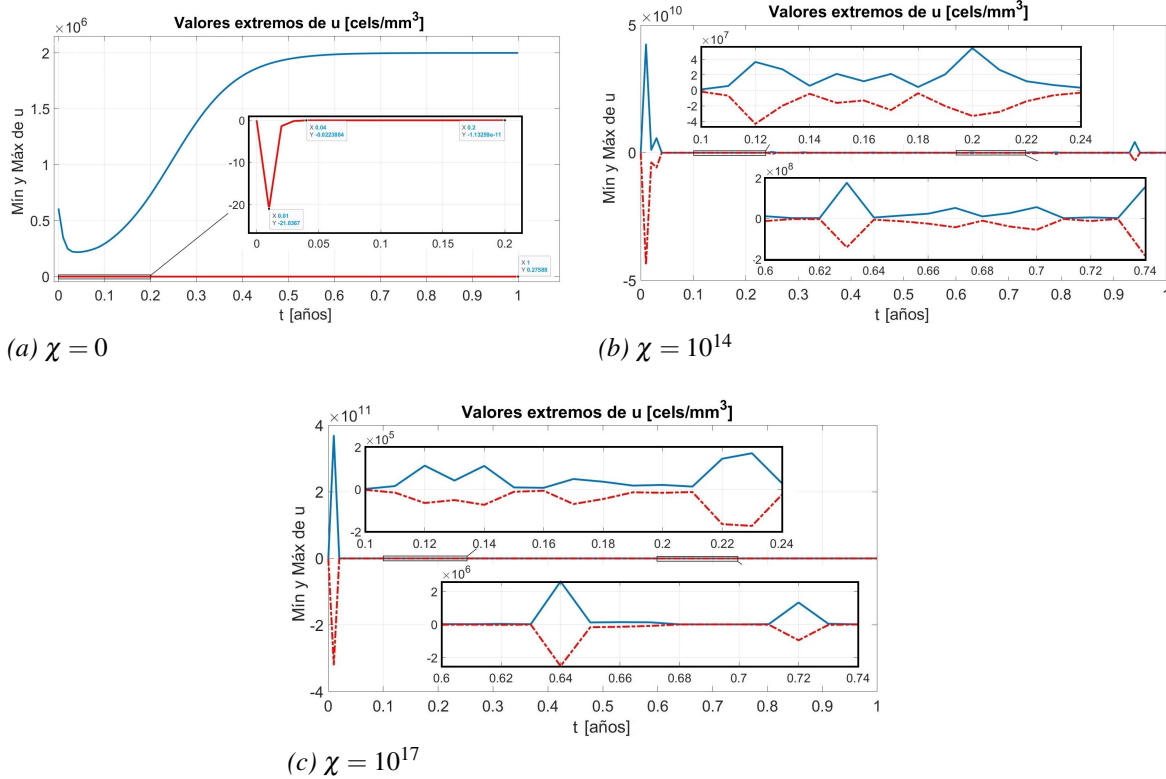


Figura 25. Máximo y mínimo de  $u_h^n$  en (158) para diferentes valores de  $\chi$ .

Usando un método de Picard para aproximar el esquema no lineal (157) y considerando los parámetros dados en la Tabla 18, para valores de  $\chi$  mayores a  $10^{10} \text{ mm}^5 \text{ mol}^{-1} \text{ año}^{-1}$ , con paso de tiempo  $k = 0.01$  años y 200 nodos en las direcciones  $x$  e  $y$  en el dominio espacial, se observan valores muy negativos para la variable discreta  $u_h^n$  en los tiempos iniciales, lo que provoca que la convergencia del método iterativo se pierda. Además, para valores de  $\chi$  inferiores a  $10^{10}$ , aunque el método iterativo de Picard converge, la dinámica no es buena en términos de los valores mínimos de las células tumorales discretas (consulte la Figura 24 para  $\chi = 10^6 \text{ mm}^5 \text{ mol}^{-1} \text{ año}^{-1}$ ). Teniendo en cuenta los problemas de convergencia mencionados anteriormente, se considera un

esquema lineal semi-implícito asociado a (157) dado por

**Inicialización:** Let  $[u_h^0, \sigma_h^0] = [Q^h u_0, Q^h \sigma_0] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$ .

**Paso de tiempo  $n$ :** Dado el vector  $[u_h^{n-1}, \sigma_h^{n-1}] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$ , calcular  $[u_h^n, \sigma_h^n] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$  tal que

$$\begin{aligned}
 1) \quad & (\delta_t u_h^n, \bar{u}) + D(\nabla u_h^n, \nabla \bar{u}) - \chi \left( \frac{u_h^n \sigma_h^n}{k_{ox} + \sigma_h^n} \nabla \sigma_h^n, \nabla \bar{u} \right) = (\rho(\sigma_h^n) u_h^n (\alpha - u_h^{n-1}), \bar{u}), \\
 2) \quad & (\delta_t \sigma_h^n, \bar{\sigma}) + d_\sigma (\nabla \sigma_h^n, \nabla \bar{\sigma}) + \gamma(\sigma_h^n, \bar{\sigma}) = \gamma(\beta, \bar{\sigma}) - \left( \frac{A_{ox} u_h^{n-1} \sigma_h^n}{\alpha (k_{ox} + \sigma_h^{n-1})}, \bar{\sigma} \right),
 \end{aligned} \tag{158}$$

para todo  $[\bar{u}, \bar{\sigma}] \in \mathcal{X} \times \mathcal{X}$ . En este caso, primero se calcula  $\sigma_h^n$  resolviendo (158)<sub>2</sub>, y luego se obtiene  $u_h^n$  de (158)<sub>1</sub>. En la Figura 25, se muestra el comportamiento de los valores extremos de  $u_h^n$  para los mismos valores de  $\chi$  considerados en el Experimento 1. De nuevo, como en el esquema (157), las células discretas toman valores absurdos. En consecuencia, el Experimento 3 revela la eficiencia del esquema **UW $\sigma$** .

### **5. Trabajos futuros**

1. Analizar teóricamente la existencia de soluciones débiles globales en el caso tridimensional para el modelo de difusión cruzada planteado.
2. Plantear y analizar un esquema numérico para aproximar las soluciones del modelo continuo en el caso tridimensional.
3. Plantear y analizar un problema de control óptimo relativo al modelo de difusión cruzada propuesto.

## 6. Conclusiones

1. Se diseñó un esquema numérico completamente discreto, basado en la discretización temporal Euler semi-implícita y una discretización espacial basada en elementos finitos, para aproximar las soluciones continuas de un modelo que describe la evolución de células gliales hipóxicas con difusión aleatoria constante; se demostró que este esquema es bien puesto, preserva la positividad y un principio del máximo; se demostraron estimaciones uniformes, convergencia hacia soluciones débiles, estimaciones de error óptimas y comportamiento asintótico de las soluciones discretas.
2. Se diseñó un esquema numérico totalmente discreto, semi-implícito, lineal y desacoplado, utilizando diferencias finitas en tiempo y elementos finitos en espacio, para aproximar las soluciones continuas de un modelo que describe la evolución de células gliales hipóxicas con difusión variable; se demostró que este esquema es bien puesto, preserva la positividad, un principio del máximo y comportamiento asintótico de las soluciones discretas, análogas al caso continuo y al esquema numérico para el caso de difusión aleatoria constante.
3. Se planteó un modelo de difusión cruzada (con quimioatracción) para describir la evolución de células gliales hipóxicas, y se demostró la existencia y unicidad de soluciones globales fuertes para este modelo en el caso bidimensional.
4. Se diseñó un esquema numérico totalmente discreto, basado en la discretización temporal Euler no lineal semi-implícita y una discretización espacial basada en elementos finitos, para

aproximar las soluciones continuas de un modelo regularizado, relativo al modelo de difusión cruzada planteado; se demostró que este esquema es bien puesto, verifica las propiedades de positividad (para la concentración discreta de oxígeno) y positividad aproximada (para las células tumorales discretas) que se requieren en modelos biológicos.

### Referencias Bibliográficas

- Alfonso, J. C. L., Talkenberger, K., Seifert, M., Klink, B., Hawkins-Daarud, A., Swanson, K. R., et al., and Deutsch, A. (2017). The biology and mathematical modelling of glioma invasion: a review. *Journal of the Royal Society Interface*, 23(136):20170490.
- Amrouche, C. and Seloula, N. E. H. (2013).  $L^p$ -theory for vector potentials and Sobolev's inequalities for vector fields: application to the Stokes equations with pressure boundary conditions. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, 23(1):37–92.
- Anderson, A. R., Chaplain, M. A., Newman, E. L., Steele, R. J., and Thompson, A. M. (2000). Mathematical modelling of tumour invasion and metastasis. *Computational and mathematical methods in medicine*, 2(2):129–254.
- Baldock, A. L., Rockne, R. C., Boone, A. D., Neal, M. L., Hawkins-Daarud, A., Corwin, D. M., et al., and Swanson, K. R. (2013). From patient-specific mathematical neuro-oncology to precision medicine. *Frontiers in Oncology*, 3(62):1–11.
- Barrett, J. W. and Blowey, J. F. (2004). Finite element approximation of a nonlinear cross-diffusion population model. *Numerische Mathematik*, 98(2):195–221.
- Becker, R., Feng, X., and Prohl, A. (2008). Finite element approximations of the Ericksen-Leslie model for nematic liquid crystal flow. *SIAM Journal on Numerical Analysis*, 46(4):1704–1731.
- Bohman, L. E., Swanson, K. R., Moore, J. L., Rockne, R., Mandigo, C., Hankinson, T., et al., and

- Bruce, J. N. (2010). Magnetic resonance imaging characteristics of glioblastoma multiforme: implications for understanding glioma ontogeny. *Neurosurgery*, 67(5):1319–1328.
- Brat, D. J., Castellano-Sanchez, A. A., Hunter, S. B., Pecot, M., Cohen, C., Hammond, E. H., et al., and Van Meir, E. G. (2004). Pseudopalisades in Glioblastoma are hypoxic, express extracellular matrix proteases, and are formed by an actively migrating cell population. *Cancer research*, 64(3):920–927.
- Brenner, S. C. and Scott, L. R. (1994). *The mathematical theory of finite element methods*. New York: Springer Nature.
- Casciari, J. J., Sotirchos, S. V., and Sutherland, R. M. (1992). Variations in tumor cell growth rates and metabolism with oxygen concentration, glucose concentration, and extracellular pH. *Journal of cellular physiology*, 152(2):386–394.
- Ciarlet, P. G. and Raviart, P. A. (1973). Maximum principle and uniform convergence for the finite element method. *Computer methods in applied mechanics and engineering*, 2(1):17–31.
- Conte, M., Gerardo-Giorda, L., and Groppi, M. (2020). Glioma invasion and its interplay with nervous tissue and therapy: a multiscale model. *Journal of theoretical biology*, 486:1100088.
- Conte, M. and Surulescu, C. (2021). Mathematical modeling of glioma invasion: acid-and vasculature mediated go-or-grow dichotomy and the influence of tissue anisotropy. *Applied Mathematics and Computation*, 407:126305.

- Conti, M., Gatti, S., and Miranville, A. (2019). Mathematical analysis of a model for proliferative-to-invasive transition of hypoxic glioma cells. *Nonlinear Analysis*, 189:111572.
- Cooper, L. A., Gutman, D. A., Chisolm, C., Appin, C., Kong, J., Rong, Y., et al., and Brat, D. J. (2012). The tumor microenvironment strongly impacts master transcriptional regulators and gene expression class of glioblastoma. *The American journal of pathology*, 180(5):2108–2119.
- Cuddapah, V. A., Robel, S., Watkins, S., and Sontheimer, H. (2014). A neurocentric perspective on glioma invasion. *Nature Reviews Neuroscience*, 15(7):455–465.
- Feireisl, E. and Novotný, A. (2009). *Singular limits in thermodynamics of viscous fluids (Vol. 2)*. Basel: Birkhäuser Verlag.
- Fernández-Romero, A., Guillén-González, F., and Suárez, A. (2022). A glioblastoma PDE-ODE model including chemotaxis and vasculature. *ESAIM Math. Model. Numer. Anal.*, 56(2):407–431.
- Fernández-Romero, A., Guillén-González, F., and Suárez, A. (2021a). Theoretical analysis for a PDE-ODE system related to a glioblastoma tumor with vasculature. *Zeitschrift für angewandte Mathematik und Physik*, 72(3):1–25.
- Fernández-Romero, A., Guillén-González, F., and Suárez, A. (2021b). Theoretical and numerical analysis for a hybrid tumor model with diffusion depending on vasculature. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 503(2):125325.

- Gatti, S. (2022). An oxygen driven proliferative-to-invasive transition of glioma cells: An analytical study. *Discrete and Continuous Dynamical Systems-S*, 15(8):2233–2248.
- Gómez, H. (2017). Quantitative analysis of the proliferative-to-invasive transition of hypoxic glioma cells. *Integrative Biology*, 9(3):257–262.
- Guillén-González, F. and Gutiérrez-Santacreu, J. V. (2019). From a cell model with active motion to a Hele-Shaw-like system: a numerical approach. *Numerische Mathematik*, 143(1):107–137.
- Guillén-González, F., Rodríguez-Bellido, M. A., and Rueda-Gómez, D. A. (2019). Unconditionally energy stable fully discrete schemes for a chemo-repulsion model. *Mathematics of Computation*, 88(319):2069–2099.
- Hawkins-Daarud, A., Rockne, R. C., Anderson, A. R., and Swanson, K. R. (2013). Modeling tumor-associated edema in gliomas during anti-angiogenic therapy and its impact on imageable tumor. *Frontiers in oncology*, 3:66.
- Heywood, J. G. and Rannacher, R. (1990). Finite-element approximation of the nonstationary Navier-Stokes problem. part IV: Error analysis for second-order time discretization. *SIAM Journal on Numerical Analysis*, 27(2):353–384.
- Hillen, T. and Painter, K. J. (2009). Journal of mathematical biology. *A user's guide to PDE models for chemotaxis*, 58(1):183–217.
- Jensen, R. L., Ragel, B. T., Whang, K., and Gillespie, D. (2006). Inhibition of hypoxia inducible

factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) decreases vascular endothelial growth factor (VEGF) secretion and tumor growth in malignant gliomas. *Journal of neuro-oncology*, 78:233–247.

Joseph, J. V., Conroy, S., Pavlov, K., Sontakke, P., Tomar, T., Eggens-Meijer, E., et al., and Kruyt, F. A. (2015). Hypoxia enhances migration and invasion in glioblastoma by promoting a mesenchymal shift mediated by the HIF1 $\alpha$ -ZEB1 axis. *Cancer letters*, 359(1):107–116.

Lions, J. L. (1969). *Quelques méthodes de résolution des problèmes aux limites non linéaires*. Paris: Dunod.

López-Agredo, J. L., Rueda-Gómez, D. A., and Villamizar-Roa, E. J. (2023a). Numerical analysis of a mathematical model describing the evolution of hypoxic glioma cells. *Computers & Mathematics with Applications*, 131:138–157.

López-Agredo, J. L., Rueda-Gómez, D. A., and Villamizar-Roa, E. J. (2023b). Theoretical and numerical analysis of a parabolic system with chemoattraction modeling the growth of glioma cells. *Applied Numerical Mathematics*, 186:143–163.

Lopez-Gonzalez, M. A. and Sotelo, J. (2000). Brain tumors in Mexico: characteristics and prognosis of glioblastoma. *Surgical Neurology*, 53(2):157–162.

López-Nicolás, J. M. and García-Carmona, F. (2015). Los cuatro mosqueteros de la Cinética Enzimática. *Eurobacteria*, 34:39–43.

Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Cavenee, W. K., Burger, P. C., Jouvet, A., et al., and

- Kleihues, P. (2007). The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathologica*, 114(2):97–109.
- Maher, E. A., Furnari, F. B., Bachoo, R. M., Rowitch, D. H., Louis, D. N., Cavenee, W. K., and DePinho, R. A. (2001). Malignant glioma: genetics and biology of a grave matter. *Genes & development*, 15(11):1311–1333.
- Marion, M. and Teman, R. (1998). *Navier-Stokes equations: theory and approximation (Vol. VI)*. North-Holland, Amsterdam: Handbook of Numerical Analysis.
- Mpekris, F., Angeli, S., Pirentis, A. P., and Stylianopoulos, T. (2015). Stress-mediated progression of solid tumors: effect of mechanical stress on tissue oxygenation, cancer cell proliferation, and drug delivery. *Biomechanics and modeling in mechanobiology*, 14(6):1391–1402.
- Necas, L. (1967). *Les méthodes directes en théorie des équations elliptiques*. Prague: Editeurs Academia.
- Niño Celis, V., Rueda-Gómez, D. A., and Villamizar-Roa, E. (2021). Convergence and positivity of finite element methods for a haptotaxis model of tumoral invasion. *Computers and Mathematics with Applications*, 89:20–33.
- Simon, J. (1987). Compact sets in the space  $L^p(0, T; B)$ . *Ann. Mat. Pura Appl.*, 146:65–96.
- Stupp, R., Hegi, M. E., Gilbert, M. R., and Chakravarti, A. (2007). Chemoradiotherapy in malignant glioma: standard of care and future directions. *Journal of Clinical Oncology*, 25(26):4127–4136.

Swanson, K. R. (2008). Quantifying glioma cell growth and invasion in vitro. *Mathematical and Computer Modelling*, 47(5):638–648.

Swanson, K. R. and Alvord, E. C. (2000). A quantitative model for differential motility of gliomas in grey and white matter. *Cell Proliferation*, 33(5):317–329.

Vivas-Buitrago, T., Domingo, R., Tripathi, S., De Biase, G., Ramos-Fresnedo, A., Brown, D. A., et al., and Quinones-Hinojosa, A. (2022). 157 supramarginal resection impact on overall survival for IDH-Wildtype Glioblastoma According to Their Cell Density Distribution and Infiltration profile: A Mathematical Mode. *Neurosurgery*, 68(1):46.

Wang, C. H., Rockhill, J. K., Mrugala, M., Peacock, D. L., Lai, A., Jusenius, K., et al., and Swanson, K. R. (2009). Prognostic significance of growth kinetics in newly diagnosed glioblastomas revealed by combining serial imaging with a novel biomathematical model. *Cancer research*, 69(23):9133–9140.

Wrensch, M., Minn, Y., Chew, T., Bondy, M., and Berger, M. S. (2002). Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro-oncology*, 4(4):278–299.