

Trabajo Fin de Máster

Máster Universitario en Ingeniería Electrónica,
Robótica y Automática

Estudio estocástico y control de la quimioterapia

Autor: Andrés Hernández Rivera

Tutor: Ascensión Zafra Cabeza

Dpto. Ingeniería de Sistemas y Automática
Escuela Técnica Superior de Ingeniería
Universidad de Sevilla

Sevilla, 2022



Trabajo Fin de Máster
Máster Universitario en Ingeniería Electrónica, Robótica y Automática

Estudio estocástico y control de la quimioterapia

Autor:

Andrés Hernández Rivera

Tutor:

Dra. Ascensión Zafra Cabeza

Profesor titular

Dpto. Ingeniería de Sistemas y Automática

Escuela Técnica Superior de Ingeniería

Universidad de Sevilla

Sevilla, 2022

Trabajo Fin de Máster: Estudio estocástico y control de la quimioterapia

Autor: Andrés Hernández Rivera

Tutor: Ascensión Zafra Cabeza

El tribunal nombrado para juzgar el Proyecto arriba indicado, compuesto por los siguientes miembros:

Presidente:

Vocales:

Secretario:

Acuerdan otorgarle la calificación de:

Sevilla, 2022

El Secretario del Tribunal

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecerle, en primer lugar, a mis padres su apoyo y cariño durante la elaboración de este trabajo. Por otro lado, este documento no hubiera sido posible sin la ayuda de Asun y Pepe. Muchas gracias por los consejos y la guía que he recibido. También aprovecharía para expresarle mi gratitud a Pablo, por la paciencia que ha tenido durante el proceso de implementar los códigos y programas en los que se basa este proyecto.

Andrés Hernández Rivera

RESUMEN

La ingeniería biomédica, y en concreto, la ingeniería de sistemas y automática aplicada a la medicina es un campo que actualmente se encuentra en un proceso de expansión. La combinación de diferentes técnicas de ingeniería de sistemas como el modelado matemático, el control automático o el estudio estocástico de los sistemas puede ayudar a mejorar diferentes tratamientos.

En este proyecto se ha continuado la línea marcada en documentos anteriores del alumno para lograr un mejor tratamiento del cáncer, tanto mejorando la rapidez con la que se reducen el volumen del tumor como reduciendo lo máximo posible los efectos secundarios del propio tratamiento.

ABSTRACT

Biomedical engineering, and specifically systems and automatic engineering applied to medicine, is a field that is currently undergoing a process of expansion. The combination of different systems engineering techniques such as mathematical modeling, automatic control or the stochastic study of systems can help to improve different treatments.

This project has continued the line marked in previous papers of the student to achieve a better treatment of cancer: both improving the speed with which the volume of the tumor is reduced and reducing as much as possible the side effects of the treatment itself.

AGRADECIMIENTOS	vii
RESUMEN	ix
ABSTRACT	xi
ÍNDICE	xiii
Índice de Tablas	xv
Índice de Figuras	xvii
Notación	xx
1. Introducción	1
1.1. <i>Introducción</i>	1
1.2. <i>Estado del Arte</i>	3
2. Modelo matemático	4
2.1. <i>Introducción al modelo</i>	4
2.1.1. Crecimiento tumoral	4
2.1.2. Farmacocinética del Tamoxifeno	5
2.1.3. Linfocitos	6
2.1.4. Farmacocinética de los antiangiogénicos	6
2.1.5. Células endoteliales	7
2.1.6. Células sanas	8
3. Herramienta Simbiology	9
3.1. <i>Implementación en Simbiology</i>	9
3.2. <i>Exportación del Modelo de Simbiology a Simulink y Control en bucle cerrado.</i>	15
4. Model Predictive Control a bajo nivel	21
4.1. <i>Formulación teórica del problema de control y del algoritmo</i>	21
4.2. <i>Implementación del MPC en Matlab® y Simulink</i>	24
4.2.1. Resultados de la simulación de un año	28
5. Estudio estocástico del MPC	33
5.1. <i>Reformulación teórica del MPC</i>	33
5.2. <i>Implementación en MATLAB® del término estocástico</i>	34
5.3. <i>MPC estocástico con múltiples escenarios</i>	38
6. Conclusiones	43
7. Bibliografía	44

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 2-1: Parámetros del crecimiento tumoral.	5
Tabla 2-2: Parámetros de la farmacocinética de la quimioterapia.	6
Tabla 2-3: Parámetros de los linfocitos.	6
Tabla 2-4: Parámetros de la farmacocinética de los antiangiogénicos.	7
Tabla 2-5: Parámetros de la evolución de las células endoteliales.	7
Tabla 2-6: Parámetros del modelo de células sanas.	8

ÍNDICE DE FIGURAS

Ilustración 1-1: Tumor neuroectodérmico periférico por William R. Geddie	1
Ilustración 3-1: Implementación de una reacción.	10
Ilustración 3-2: Implementación de una operación repetida.	10
Ilustración 3-3: Implementación de un parámetro.	11
Ilustración 3-4: Modelo implementado gráficamente en <i>Simbiology</i> .	11
Ilustración 3-5: Ecuaciones implementadas por <i>Simbiology</i> .	12
Ilustración 3-6: Lista de especies y parámetros del sistema.	12
Ilustración 3-7: Dosificación de los fármacos.	13
Ilustración 3-8: Creación de un ciclo de tratamiento.	13
Ilustración 3-9: Resultados en Bucle Abierto en <i>Simbiology</i> .	14
Ilustración 3-10: Resultados en Bucle Abierto en Simulink.	14
Ilustración 3-11: Exportación del modelo al workspace de MATLAB®.	15
Ilustración 3-12: Código de creación de función de simulación del sistema completo I.	15
Ilustración 3-13: Código de creación de función de simulación del sistema completo II.	16
Ilustración 3-14: Creación de dosificación vacía.	16
Ilustración 3-15: Código para cerrar el bucle de control con <i>Simbiology</i> .	17
Ilustración 3-16: Código de creación de la función de simulación.	18
Ilustración 3-17: Esquema de Simulink - <i>Simbiology</i> en bucle cerrado.	18
Ilustración 3-18: Esquema de Simulink - <i>Simbiology</i> en bucle cerrado (II).	19
Ilustración 3-19: Resultados de la simulación en bucle cerrado con <i>Simbiology</i> .	19
Ilustración 3-20: Resultados de la simulación en bucle cerrado usando exclusivamente Simulink.	20
Ilustración 4-1: Código MPC a bajo nivel I.	26
Ilustración 4-2: Código MPC a bajo nivel II.	27
Ilustración 4-3: Esquema de Simulink del sistema en bucle cerrado I.	28
Ilustración 4-4: Evolución del tamaño del tumor a lo largo de un año.	28
Ilustración 4-5: Dosis de quimioterapia aplicada.	29
Ilustración 4-6: Dosis de antiangiogénicos aplicada.	29
Ilustración 4-7: Evolución de los linfocitos.	29
Ilustración 4-8: Evolución de las células endoteliales.	30
Ilustración 4-9: Modificación del código del MPC.	30
Ilustración 4-10: Evolución del tamaño del tumor (MPC agresivo).	31
Ilustración 4-11: Dosis de quimioterapia administrada (MPC agresivo).	31
Ilustración 4-12: Evolución de los linfocitos (MPC agresivo).	32
Ilustración 5-1: Modificaciones al código con estudio estocástico.	35

Ilustración 5-2: Evolución del tamaño del tumor (término estocástico simple).	36
Ilustración 5-3: Dosis de quimioterapia administrada (término estocástico simple).	36
Ilustración 5-4: Evolución de los linfocitos (término estocástico simple).	37
Ilustración 5-5: Evolución de las células endoteliales (arriba) y dosificación de antiangiogénicos (abajo).	37
Ilustración 5-6: Esquema de los escenarios planteados en el sistema.	38
Ilustración 5-7: Código con estudio estocástico de escenarios múltiples I.	39
Ilustración 5-8: Código con estudio estocástico de escenarios múltiples II.	40
Ilustración 5-9: Evolución del tamaño del tumor (escenarios múltiples).	40
Ilustración 5-10: Dosis de quimioterapia administrada (escenarios múltiples).	41
Ilustración 5-11: Evolución de los linfocitos (escenarios múltiples).	41
Ilustración 5-12: Volumen células endoteliales (arriba) y antiangiogénicos (abajo). Escenarios múltiples.	42

NOTACIÓN

TM: Tamoxifeno.

HTM: 4-Hidroxitamoxifeno.

CLs: Linfocitos.

Xe: Volumen de células endoteliales (en mm^3).

MPC: Model Predictive Control (Control Predictivo).

Xg: Volumen de células en estado de crecimiento (en mm^3).

Xs: Volumen de células en estado de síntesis de ADN (en mm^3).

Xm: Volumen de células que se encuentran realizando la mitosis (en mm^3).

Xn: Volumen de células sanas (en mm^3).

N: Tamaño total del tumor (en mm^3).

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Introducción

El cáncer es una enfermedad consistente en la división incontrolada de células. Generalmente, esta patología comienza en un determinado tipo de tejido u órgano dentro del organismo del paciente, en lo que se conocen como tumores. Si la enfermedad progresa lo suficiente, podría producirse un fenómeno conocido como metástasis en la que las células cancerígenas se extienden a otros tejidos u órganos cercanos, por ejemplo, a través del corriente sanguíneo.

Actualmente, el tratamiento de esta enfermedad se basa en el uso de diferentes técnicas: quimioterapia, radioterapia e intervenciones quirúrgicas [1]. El presente documento se centrará en la aplicación de quimioterapia. Este proceso consiste en la aplicación de una serie de fármacos (se utilizarán un tipo u otro en función de diferentes condiciones como pueden ser el tipo de cáncer o el paciente sobre el que se aplica) para provocar la muerte celular de las células cancerígenas. Este tratamiento no es selectivo, es decir, los fármacos atacarán también a células sanas, alterando el correcto funcionamiento de diferentes órganos y funciones del organismo. Este hecho es especialmente sensible en las estrategias actuales de aplicación de quimioterapia, en la que se administran bolos de medicamento al paciente y se esperan una o dos semanas para permitir que su organismo se recupere.

Este enfoque no consigue optimizar la administración del fármaco. Se trata de una estrategia que además es reactiva, pues los distintos parámetros del proceso (cantidad de dosis o tiempo entre dosis) solo se modifican en función de la evolución de la enfermedad y el paciente. Esto implica que ciertos efectos secundarios como la reducción del número de células del sistema inmunitario, han podido salir de un rango de valores aceptables y poner al paciente en cierto riesgo.

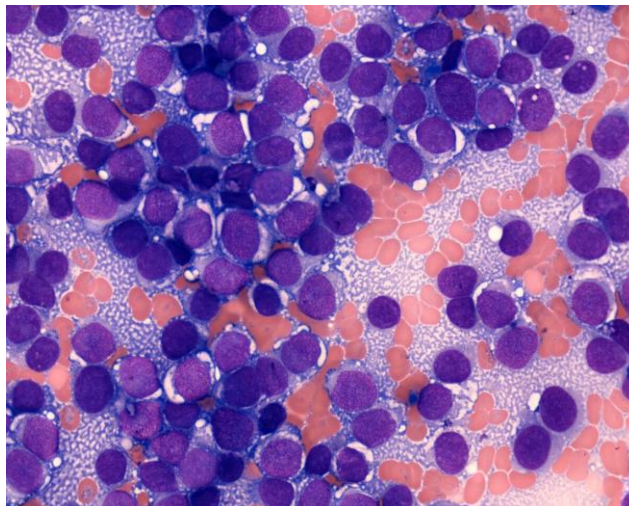


Ilustración 1-1: Tumor neuroectodérmico periférico por William R. Geddie

El presente documento supone una continuación del trabajo realizado por el autor en su Trabajo Fin de Grado y otro Trabajo Fin de Máster previo. Dentro de este proyecto se han establecido varios objetivos: en primer lugar, se ha implementado el modelo matemático completo [2] en *Simbiology* (MATLAB®); en segundo lugar, se ha procedido a la implementación de un controlador predictivo basado en modelo (Model Predictive Control, o MPC en sus siglas en inglés) a bajo nivel; y, por último, se ha procedido a hacer un estudio estocástico del sistema.

En cuanto al modelo implementado, caben recordar ciertos aspectos tratados en los trabajos previos del alumno. Actualmente los ciclos de quimioterapia se combinan con el uso de fármacos complementarios que permiten mejorar la prognosis del tratamiento. Entre ellos destaca el uso de antiangiogénicos, este tipo fármaco tiene por objetivo reducir el volumen de células endoteliales en el organismo del paciente. Cuando un tumor crece requiere

cantidades cada vez mayores de oxígeno y nutrientes para poder alimentar a sus células cancerígenas. Es por ello por lo que el propio tumor genera sus propias células endoteliales, para que estas a su vez formen nuevos vasos sanguíneos que lo alimenten, en un proceso conocido como angiogénesis. El uso de antiangiogénicos, por tanto, dificulta la generación de nuevos vasos y provoca escasez de nutrientes y oxígeno en el tumor, lo que limita su crecimiento. La administración de este fármaco no logra por sí solo lograr una reducción del tamaño del tumor, aunque sí consigue que su tendencia de crecimiento pasa de ser exponencial a lineal.

Es importante destacar que este tipo de medicamento puede acarrear diferentes efectos secundarios como podrían ser hemorragias, presión arterial alta o formación de coágulos en las arterias.

El uso combinado de quimioterapia y antiangiogénicos permitirá una aceleración de la disminución del tamaño del tumor sin incurrir en el uso de mayores dosis de quimioterapia.

En cuanto al modelado matemático de sistemas biológicos, y en concreto del cáncer, cabría destacar la importancia del desarrollo de métodos de administración de fármacos de forma personalizada. Existen diferentes factores y condiciones de cada paciente como el peso, la edad, el sexo o diversos factores genéticos y ambientales; que pueden resultar determinantes en el desarrollo del tumor y de su tratamiento. El modelado matemático permitiría encontrar la administración de medicamento óptima para cada individuo, tanto en dosis como en frecuencia de administración.

Siguiendo esta línea cabe destacar el uso de la herramienta de *Simbiology* de MATLAB®. Este add-on está diseñado para su uso en el modelado matemático de sistemas biológicos. Un aspecto importante del software es su interfaz gráfica y facilidad de uso, lo que permite que personal investigador sin conocimientos avanzados de informática y programación puedan usarlo.

Una vez se desarrolle un entorno donde poder simular el sistema que sea fácil de uso para profesionales de diferentes campos, sin necesidad de un conocimiento previo avanzado en programación, el siguiente paso sería la construcción de un algoritmo de controlador predictivo basado en modelo a bajo nivel (MPC a bajo nivel).

Este MPC se diferencia del utilizado en proyectos anteriores pues este era el que aparece por defecto en el entorno Simulink de MATLAB®, es decir, a alto nivel. El uso de un controlador a bajo nivel permite un mayor poder de decisión y de personalización del funcionamiento del sistema en bucle cerrado, que permite mejorar el comportamiento global del sistema.

Por último, el modelado matemático de sistemas biológicos y las medidas de diferentes parámetros necesarios para poder implementar un bucle cerrado de control tienen asociado un nivel de incertidumbre crucial de cara a la estabilidad, seguridad y robustez del tratamiento. Por ello, se ha realizado un estudio estocástico del sistema, modificando el algoritmo del MPC, para que sea el propio controlador el que tenga en cuenta la presencia de estas incertidumbres y así actúe en consecuencia.

La implementación de diferentes escenarios con características estocásticas diferentes obliga al programa a buscar una solución única y válida para todas dichas posibilidades. De esta forma se consiguen abarcar más escenarios posibles y que se pueda asegurar que el sistema será seguro a pesar de la presencia de dichos errores.

El objetivo de este trabajo será, por tanto, la continuación del trabajo realizado por el alumno tanto en su Trabajo Fin de Grado como en su anterior Trabajo Fin de Máster ([2] y [3]). De esta forma, se buscará la implementación del modelo matemático ya definido en el entorno de *Simbiology*, su combinación con el MPC a bajo nivel, y por último, la implementación de un estudio estocástico con escenarios que permitan asegurar un cierto nivel de robustez ante incertidumbres (satisfiriendo las restricciones debido a la presencia de dichos errores).

Este documento sigue, por tanto, la tendencia ya existente del desarrollo de modelos matemáticos de diferentes enfermedades y tratamientos con el objetivo último de la creación de sistemas “in silico” que permitan personalizar la administración de fármacos y que esta sea óptima, según las circunstancias particulares de cada caso.

1.2. Estado del Arte

El campo de la ingeniería biomédica y en especial la aplicación de la ingeniería de control y automática al campo de la medicina, es una rama del conocimiento que está en pleno proceso de expansión. La mayoría de las publicaciones relacionadas con este ámbito tienen menos de 30 años, por lo que puede afirmarse que se trata de un área relativamente nueva de la ciencia.

Dentro de los inicios de la automática aplicada a sistemas biológicos destacan algunos artículos como [4] o [5]. El primero de ellos fue un primer abordaje al problema del modelado matemático del crecimiento tumoral, estudio muy importante para la mejora del tratamiento de esta enfermedad y de gran relevancia para el presente documento. Por otro lado, el segundo artículo mencionado modela específicamente el crecimiento de un tipo de tumor cerebral muy agresivo, el glioma, y su capacidad invasiva.

Más recientemente, y relacionado con el tipo de tumor antes mencionado, puede destacar el siguiente documento [6]. En el que se aborda la posibilidad de lograr una personalización del modelo para así lograr tratamiento más eficaz. En efecto, ya existen numerosos estudios que apuntan a que el diseño de ciclos de quimioterapia y otros tratamientos personalizados, podrían mejorar sustancialmente la tasa de supervivencia, el bienestar y reducir los efectos secundarios del tratamiento.

Otros artículos que tratan acerca del modelado matemático del cáncer, así como su tratamiento son: [7] y [8].

Por otro lado, y como fue mencionado en el Apartado 1.1, existen diferentes terapias para combatir el cáncer. El artículo [1] hace un estudio y análisis de algunos de ellos. Otra estrategia mencionada en dicho documento, ampliamente utilizada para el cáncer es la inmunoterapia [9].

Este tratamiento se basa en el uso de fármacos cuya misión será estimular el sistema inmunológico del paciente para que este sea el que combata las células tumorales, mientras que la quimioterapia se basa en la administración de un determinado tipo de medicamento cuya misión será matar células tumorales o impedir que estas completen el proceso de división. El primer método admite también que sea modelado matemáticamente como puede verse en [10].

El presente documento trabaja con un modelo matemático nacido de la combinación de los presentados en [11] y [12]. El primero de ambos estudia el crecimiento tumoral del tumor, dividiendo el proceso de división celular en tres etapas; a su vez, estudia la interacción entre la quimioterapia (cuya farmacocinética se estudia mediante el uso de 4 etapas de metabolización) y dichas células cancerígenas. Por último, los efectos secundarios del medicamento se cuantifican mediante un seguimiento “in silico” de la cantidad de linfocitos presentes en el organismo.

El segundo artículo que ha permitido implementar el modelo matemático del presente documento [12] estudia el crecimiento tumoral de forma más sencilla, al igual que la metabolización de la quimioterapia. El gran fuerte de este estudio radica en la introducción del uso de antiangiogénicos, muy comunes actualmente en los tratamientos oncológicos, y la simulación de la evolución de las células endoteliales (y su relación con el crecimiento tumoral).

Cabe destacar que existen otros artículos interesantes acerca de la administración óptima de quimioterapia, tratamiento en el que se basará este trabajo [13] y, por otro lado, se considerará la administración y metabolismo del Tamoxifeno en ratones [14]. Este fármaco, que será en el que se base este proyecto, es utilizado en humanos para el tratamiento del cáncer de mama. Por último, mencionar el gran avance que se ha producido en los últimos años en el campo de la robótica médica, en especial orientada a intervenciones quirúrgicas [15].

2. MODELO MATEMÁTICO

2.1. Introducción al modelo

El modelo matemático utilizado en el presente proyecto ya fue construido [3] y desarrollado en el anterior Trabajo Fin de Máster del alumno [2] (realizado en la titulación del Máster en Ingeniería Industrial de la Universidad de Sevilla). En esta sección se va a hacer una nueva presentación del modelo utilizado, así como explicar los aspectos más importantes del mismo. Para un mayor nivel de detalle, consultar el trabajo previo del alumno.

El sistema completo estudia la evolución temporal de diversos aspectos del cáncer y su tratamiento por quimioterapia: Crecimiento tumoral, farmacocinética (rama de la farmacología que estudia la síntesis y metabolización de un fármaco dentro del organismo) de la quimioterapia, evolución de los linfocitos, farmacocinética de los Antiangiogénicos, evolución del volumen de células endoteliales y evolución del volumen de células normales. El modelo matemático será el mismo al desarrollado en el anterior Trabajo fin de Máster del alumno. A continuación, se procederá a presentar dicho modelo y explicar los aspectos más importantes de su estructura y comportamiento.

Es importante recalcar que el modelo matemático implementado se corresponde con un ratón común. Por tanto, todos los parámetros se han personalizado para dicho mamífero (de ahí que, por ejemplo, la volemia media - volumen de sangre medio en el organismo- que se utiliza sea de 8.592mL).

2.1.1. Crecimiento tumoral

Esta sección del modelo contempla tres estados en el proceso de división celular: X_g representa el volumen de células en estado de crecimiento, X_s es el volumen de células en estado de síntesis de ADN y X_m se trata del volumen de células que se encuentran realizando el proceso de mitosis. Las ecuaciones que modelan esta sección del sistema son:

$$\frac{dX_g}{dt} = -k_g * X_g * \ln\left(\frac{\theta}{N}\right) + 2 * k_m * X_m * \ln\left(\frac{\theta}{N}\right) * \left(0,14^{-1} - \frac{0,14^{-1}}{1 + \gamma * \left(\frac{X_e}{V_{eo}}\right)}\right) - k_d * X_g * \left(\frac{X_2}{V} + c * \frac{X_3}{V}\right) - q_2 * N * \left(\frac{X_n}{V_{tot}}\right) \quad (1)$$

$$\frac{dX_s}{dt} = -k_s * X_s + k_g * X_g * \ln\left(\frac{\theta}{N}\right) \quad (2)$$

$$\frac{dX_m}{dt} = -k_m * X_m * \ln\left(\frac{\theta}{N}\right) + k_s * X_s \quad (3)$$

Dentro de este apartado del modelo, las salidas del sistema serían los tres estados de la división celular antes mencionados (X_g , X_s y X_m), cuyos valores se pueden combinar en la variable $N(t)$, que refleja el tamaño total del tumor. Por otro lado, las entradas del sistema completo (quimioterapia y antiangiogénicos) no aparecen explícitamente en las ecuaciones (1)-(3), pero sí lo hacen de forma implícita a través de sus activos metabolizados (reflejados en las variables X_2 y X_3 , que se estudiarán más en profundidad en el Apartado 2.1.2) para la quimioterapia o el volumen de células endoteliales (para el caso de los antiangiogénicos). Por otro lado, en la Tabla 2-1 se incluye el valor y una breve descripción de los parámetros matemáticos que aparecen en estas ecuaciones y que gobiernan su comportamiento.

Cabe destacar que el fármaco utilizado para realizar el tratamiento quimioterapéutico es el tamoxifeno (TM), muy utilizado para el tratamiento del cáncer de mama en seres humanos. Dicho fármaco se metaboliza en su activo metabolizado 4-hidroxitamoxifeno (HTM). Este aspecto se desarrollará más en la Sección 2.1.2 acerca de la farmacocinética de la quimioterapia. Se puede añadir que la quimioterapia solo será efectiva en sus últimas etapas de metabolización de la farmacocinética del TM.

El modelo también refleja el efecto de la reducción del volumen de células endoteliales debido al uso de antiangiogénicos, lo que ayuda a ralentizar el crecimiento tumoral. Otros aspectos destacables son la tasa de competición por nutrientes y oxígeno de células cancerígenas y normales, así como la inclusión de un término logarítmico que se hace relevante para valores muy elevados de volumen total del tumor, impidiendo que el tumor crezca hasta el infinito. Sin embargo, antes de que dicho término logarítmico se haga matemáticamente relevante, el paciente habría fallecido a causa de la enfermedad. A continuación, se presentan los parámetros y sus valores:

PARÁMETRO	BREVE DESCRIPCIÓN	VALOR NOMINAL (UNIDAD)
k_g	Coefficiente de transferencia (X_g a X_s)	0.0013 (hora ⁻¹)
k_s	Coefficiente de transferencia (X_s a X_m)	0.0390 (hora ⁻¹)
k_m	Coefficiente de transferencia (X_m a X_g)	0.0169 (hora ⁻¹)
V	Volemia (volumen de sangre total)	8.592 mL
k_d	Coefficiente de muerte de células cancerígenas debido a la quimioterapia	0.0062 (mL * μ g ⁻¹ * hora ⁻¹)
c	Coefficiente de efectividad del HTM	25
θ	Volumen inicial de células cancerígenas	10 ⁴ (mm ³)
q_2	Coefficiente de competición por nutrientes entre células cancerígenas y sanas	3 * 10 ⁻⁵
V_{eo}	Volumen inicial de células endoteliales	10 ⁴ (mm ³)
V_{tot}	Volumen inicial de células sanas	375 * 10 ³ (mm ³)
γ	Coefficiente de relación células endoteliales-cancerígenas	0.1615

Tabla 2-1: Parámetros del crecimiento tumoral.

2.1.2. Farmacocinética del Tamoxifeno

Como se mencionó en la Sección 2.1.1, la farmacocinética juega un papel central dentro del sistema con el que estamos trabajando. Las ecuaciones que gobiernan esta sección del modelo [14] son las siguientes:

$$\frac{dX_0}{dt} = -k_{01} * X_0 + u(t) \quad (4)$$

$$\frac{dX_1}{dt} = -k_{12} * X_1 + k_{01} * X_0 \quad (5)$$

$$\frac{dX_2}{dt} = -k_{r2} * X_2 - k_{23} * X_2 + k_{12} * X_1 \quad (6)$$

$$\frac{dX_3}{dt} = -k_{r3} * X_3 + k_{23} * X_2 \quad (7)$$

donde $u(t)$ es la entrada de esta porción de modelo (dosis de TM administrada). Cabe mencionar que X_0 y X_1 , representan los primeros estados de la metabolización del medicamento. En esta primera etapa, el tratamiento todavía no es efectivo. Su efecto no será apreciable hasta X_2 , y sobre todo X_3 , donde el fármaco tiene su máximo

potencial de reducir el volumen del tumor. El paso del fármaco de una etapa de la farmacocinética a otra viene gobernado por las constantes k_{01} , k_{12} y k_{23} . A su vez, el consumo de medicamento viene dado por k_{r2} y k_{r3} . Todos los parámetros de esta sección del modelo vienen recogidos en la siguiente tabla:

PARÁMETRO	BREVE DESCRIPCIÓN	VALOR NOMINAL (UNIDAD)
k_{01}	Coeficiente de transferencia (X_0 a X_1)	0.048 (hora ⁻¹)
k_{12}	Coeficiente de transferencia (X_1 a X_2)	0.993 (hora ⁻¹)
k_{23}	Coeficiente de transferencia (X_2 a X_3)	35.932 (hora ⁻¹)
k_{r2}	Coeficiente de consumo de fármaco en X_2	1.145 (hora ⁻¹)
k_{r3}	Coeficiente de consumo de fármaco en X_3	39.525 (hora ⁻¹)

Tabla 2-2: Parámetros de la farmacocinética de la quimioterapia.

La dosis de fármaco aplicada, $u(t)$, deberá estar limitada a 800 μ g diarios.

2.1.3. Linfocitos

La quimioterapia no se trata de un tratamiento selectivo, es decir, que su uso afectará tanto a células cancerígenas como a células sanas del organismo. Esto provoca una serie de efectos secundarios que pueden ser perjudiciales para la salud del paciente. Como medida de dichos efectos secundarios y para asegurar de esta forma la seguridad del tratamiento, se ha tomado el número de linfocitos como representativa del de grado que esta medicación puede llegar a provocar.

Los linfocitos son un tipo de célula del sistema inmunológico muy importante producidas en la médula ósea y pueden hallarse en el sistema linfático o en el torrente sanguíneo. La ecuación matemática que modela esta sección del modelo es:

$$\frac{dC}{dt} = \alpha_c - \beta_c * C - k_c * C * \left(\frac{X_2}{V} + b * \frac{X_3}{V} \right) \quad (8)$$

Este modelo tiene por entradas X_2 y X_3 (activos metabolizados del TM, mencionados en el apartado anterior) y como salida C , que representará el número de linfocitos presentes en el organismo.

De cara a asegurar la seguridad del paciente, se ha establecido un límite de seguridad del 40% del valor inicial de linfocitos. Dicho valor será de 10^7 células para el caso de un ratón común. Los parámetros de esta sección del modelo serán:

PARÁMETRO	BREVE DESCRIPCIÓN	VALOR NOMINAL (UNIDAD)
α_c	Coeficiente de generación natural de linfocitos	$1.21 * 10^5$ (hora ⁻¹)
β_c	Coeficiente de muerte natural de linfocitos	$1.2 * 10^{-2}$ (hora ⁻¹)
k_c	Muerte de linfocitos por quimioterapia	0.010 (mL* μ g ⁻¹ *hora ⁻¹)
b	Coeficiente de efectividad del HTM	25

Tabla 2-3: Parámetros de los linfocitos.

2.1.4. Farmacocinética de los antiangiogénicos

El uso de antiangiogénicos ([16] y [17]) ha permitido la mejora del tratamiento del cáncer sin necesidad de aumentar las dosis de quimioterapia empleadas. Esta familia de medicamentos logra una reducción del volumen

de células endoteliales, que son las encargadas, entre otras cosas, de generar nuevos vasos sanguíneos. Por tanto, este tratamiento provoca “hambre” al tumor, al limitar la cantidad de oxígeno y nutrientes y, por tanto, limita su crecimiento. La ecuación que modela esta sección es la siguiente:

$$\frac{dw}{dt} = \left(\frac{u_w(t)}{C_w} \right) - w * \left(HL + d_3 * \frac{\frac{Xe}{V_{eo}}}{a_3 + \frac{Xe}{V_{eo}}} \right) \quad (9)$$

donde $u_w(t)$ es la dosis de antiangiogénicos administrada. Cabe destacar que el uso de este tipo de medicamentos no está exento de riesgos: una reducción excesiva de las células endoteliales puede dar lugar a efectos secundarios graves. Según viene indicado en [17], la dosis máxima quincenal es de 15mg/kg de paciente. Teniendo en cuenta que se pretende implementar un tratamiento diario y que el peso medio de los ratones comunes es de 0.04 kg, la dosis máxima diaria que podrá administrarse será de 40µg por día. Por otro lado, w representa la cantidad de antiangiogénicos metabolizados presentes en el sujeto.

Los valores de las variables utilizadas en este apartado serán:

PARÁMETRO	BREVE DESCRIPCIÓN	VALOR NOMINAL (UNIDAD)
C_w	Coefficiente de metabolización de antiangiogénicos	0.6 (día ⁻¹)
HL	Half-life de los antiangiogénicos	3.264 (día ⁻¹)
d₃	Coefficiente de consumo de antiangiogénicos	0.0013 (día ⁻¹)
a₃	Coefficiente de saturación	0.1944

Tabla 2-4: Parámetros de la farmacocinética de los antiangiogénicos.

2.1.5. Células endoteliales

La evolución de este tipo de células está intrínsecamente asociada al apartado anterior (2.1.4). La ecuación que gobierna esta sección es (la entrada será w , antiangiogénicos metabolizados):

$$\frac{dXe}{dt} = \beta * N + \alpha * Xe * \log \left(\frac{11 * 10^3}{Xe} \right) - p_3 * Xe * \frac{\frac{w}{w_{max}}}{a_3 + \frac{Xe}{V_{eo}}} \quad (10)$$

Cabe destacar que el volumen de este tipo de células se expresará en mm³. Esta ecuación tiene en cuenta tanto la generación natural, asociada a α , como la generación forzada por la presencia del tumor, asociada a β . También modelará la muerte de las células debido a la presencia del activo metabolizado de los antiangiogénicos. Los valores de los parámetros utilizados son los siguientes:

PARÁMETRO	BREVE DESCRIPCIÓN	VALOR NOMINAL (UNIDAD)
α	Coefficiente de generación de células endoteliales	8.333*10 ⁻⁴ (hora ⁻¹)
β	Coefficiente de muerte natural de células endoteliales	1.5458*10 ⁻⁴ (hora ⁻¹)
p₃	Coefficiente de muerte por antiangiogénicos	0.0714
w_{max}	Valor de referencia para los antiangiogénicos metabolizados	30 (µg)

Tabla 2-5: Parámetros de la evolución de las células endoteliales.

2.1.6. Células sanas

Este apartado se corresponde con la última sección del modelo matemático. La categoría células sanas se trata de un conjunto generalista de células que dará información acerca del estado del paciente. A su vez, la inclusión de esta sección en el modelo da lugar al estudio de la influencia de la tasa de competición (por nutrientes y oxígeno) entre células cancerígenas y el resto del organismo. Las ecuaciones que gobiernan esta última sección serán:

$$\frac{dX_n}{dt} = \alpha_1 * X_n * \log\left(\frac{380 * 10^3}{X_n}\right) - p1 * X_n * \frac{\frac{y}{y_{max}}}{a_1 + \frac{X_n}{V_{tot}}} - q1 * X_n * \left(\frac{N}{V_o}\right) \quad (11)$$

$$p1 = p10 + p11 * \frac{Xe}{V_{eo}} + p12 * \frac{w}{w_{MÁX}} \quad (12)$$

$$y = \frac{X2 + c * X3}{V} \quad (13)$$

Donde $X_n(t)$ representa el volumen de esta categoría de células. Para más información acerca de significado físico de otros parámetros y efectos de los diferentes términos de las ecuaciones, se puede consultar el Trabajo Fin de Máster anterior del alumno [2], además de las referencias [11] y [12].

Los valores numéricos de los parámetros empleados en las ecuaciones son los siguientes:

PARÁMETRO	BREVE DESCRIPCIÓN	VALOR NOMINAL (UNIDAD)
α_1	Coefficiente de generación natural de células sanas	0.0417 (hora ⁻¹)
p_{10}	Coefficiente de muerte por quimio de células sanas	5*10 ⁻⁹ (hora ⁻¹)
p_{11}	Coefficiente quimioterapia-células endoteliales	2.7083 (hora ⁻¹)
p_{12}	Coefficiente quimioterapia-antiangiogénicos	4.1667*10 ⁻⁹ (hora ⁻¹)
q_1	Coefficiente de competición	2.925*10 ⁻⁴
a_1	Coefficiente de saturación	0.0458
V_o	Volumen inicial del tumor	1000 (mm ³)
V	Volemia	8.592 (mL)
V_{tot}	Volumen inicial de células sanas	375000 (mm ³)
y_{max}	Dosis máxima individual de TM	800 (μg)
w_{max}	Valor de referencia para los antiangiogénicos metabolizados	30 (μg)

Tabla 2-6: Parámetros del modelo de células sanas.

3. HERRAMIENTA SIMBIOLOGY

Actualmente, el campo de la ingeniería biomédica está en permanente expansión. Esta área del conocimiento se trata de una disciplina multidisciplinar en la que intervienen profesionales de campos muy diversos: física, matemáticas, ingeniería, farmacia, biomedicina, medicina; entre otros. El potencial en la mejora de tratamientos ya existentes o el descubrimiento de nuevos métodos para erradicar enfermedades actuales o futuras es ingente. Ello requiere que estos profesionales de campos diversos puedan trabajar juntos.

Una de las herramientas más potentes disponibles para realizar avances sería el de la simulación del avance y evolución de enfermedades, además de poder estudiar el efecto de los diversos tratamientos. Es decir, el estudio de sistemas biológicos “in silico” o en ordenador podría aportar nuevos conocimientos en esta área.

Simbiology es una herramienta del software MATLAB® que se especializa en esto. Se trata de un entorno virtual en el que se pueden simular y modelar diversos modelos matemáticos: desde la evolución de la farmacocinética de un medicamento, como el crecimiento tumoral y pasando por el funcionamiento de diversos tejidos y órganos.

Una de las grandes ventajas de *Simbiology* es que puede ser utilizado por personal sin conocimientos avanzados de informática o programación. En efecto, su entorno gráfico facilita su uso y da lugar a una mayor accesibilidad al potencial del estudio biomédico in silico.

Para comprobar el gran potencial de esta herramienta software, se ha decidido implementar el sistema presentado en el Apartado 2.1, y posteriormente se ha comprobado que su uso da lugar a resultados equivalentes a los obtenidos al implementarlo directamente en Simulink.

Cabe destacar que *Simbiology* está compuesto por dos herramientas complementarias: *Simbiology Model Builder* y *Simbiology Model Analyzer*. El primero permitirá la construcción de sistemas y el segundo simularlos.

3.1. Implementación en Simbiology

Como fue expuesto anteriormente, *Simbiology* se trata de un entorno que permite la implementación de sistemas biológicos de forma gráfica. El sistema presentado en el Apartado 2, que se corresponde con el desarrollado en el Trabajo Fin de Máster anterior del alumno [2], ha sido implementado en esta herramienta.

Como puede apreciarse en la Ilustración 3-4, dentro de *Simbiology* se distinguen cuatro tipos de elementos gráficos: especies (□), reacciones (●), operaciones repetidas (⊕) y parámetros (○). Se procederá a explicar cada uno de ellos a continuación:

- Especies (□): Representan las diferentes variables del sistema, desde volúmenes de células hasta estado de metabolización de un determinado fármaco. Sus valores se ven determinados por las reacciones y operaciones globales con las que están matemáticamente relacionadas.
- Reacciones (●): Permiten implementar los ODEs (Ecuación diferencial ordinaria u ordinary differential equation según sus siglas en inglés) que modelan el sistema biológico. Es importante tener en cuenta el sentido de las flechas que unen reacciones y especies. Un vector saliente de una reacción y entrante en una especie implica que el contenido (ecuación diferencial) de dicha reacción afecta a la especie de forma positiva. En cambio, cuando el vector sale de la especie hacia una reacción (en este caso *Simbiology* no muestra la punta de flecha), su sección de la ecuación diferencial interviene de forma negativa.

La implementación de una reacción puede comprobarse en la Ilustración 3-1, donde se distinguen los campos: “NAME” (nombre de la reacción), “ACTIVE” si está activa en el modelo completo o no, las especies que interactúan en el apartado “REACTION” (a la izquierda si la especie es una entrada y a la derecha si es una salida), “REVERSIBLE” si la reacción es bidireccional (si se puede modificar el valor

de la especie de entrada), “KINETIC LAW” si sigue una ley matemática estándar y “STATES” donde se pueden introducir el valor y unidades de los diferentes parámetros (importante remarcar que se tratan de variables globales). Dentro de este último apartado también se puede introducir el valor **inicial** de las especies de entrada.

REACTION			
NAME Xm-Xg			
ACTIVE true			
REACTION Xm -> null			
REVERSIBLE false			
REACTION RATE $km \cdot Xm \cdot \log(\text{Theta}/N)$			
KINETIC LAW Kinetic Law = Unknown			
STATES			
	Name	Value	Units
1	<input type="checkbox"/> Xm	50	millimeter ³
2	<input type="checkbox"/> km	0.0169	1/hour
3	<input type="checkbox"/> Theta	10000	millimeter ³
4	<input type="checkbox"/> N	1000	millimeter ³
5			

Ilustración 3-1: Implementación de una reacción.

- Operaciones repetidas (⊕): Permiten implementar operaciones algebraicas simples en cada instante de simulación del sistema. Muy útiles de cara a simplificar la implementación del modelo matemático del sistema completo. En la Figura 3-2 puede observarse un ejemplo de operación repetida implementado en el sistema. Los dos primeros apartados son equivalentes a los de la Figura 3-1, en el apartado “RULE”, se indica la ecuación matemática a realizar en cada iteración del modelo. Por último, en “STATES” se indican, al igual que en el caso de las reacciones, los parámetros (globales) y especies que intervienen.

RULE			
NAME			
ACTIVE true			
RULE TYPE repeated assignment			
RULE $XG = 2 \cdot km \cdot Xm \cdot \log(\text{Theta}/N)$			
STATES			
	Name	Value	Units
1	<input type="checkbox"/> Xm	50	millimeter ³
2	<input type="checkbox"/> km	0.0169	1/hour
3	<input type="checkbox"/> Theta	10000	millimeter ³
4	<input type="checkbox"/> N	1000	millimeter ³
5	<input type="checkbox"/> XG	0	millimeter ³

Ilustración 3-2: Implementación de una operación repetida.

- Parámetros (●): Reciben el resultado de las operaciones repetidas y permiten que el resultado de estas sea utilizado por otros elementos del modelo. También aparecen dentro de las diferentes reacciones gobernando su comportamiento. Todos los parámetros son magnitudes globales. Si se despliega el menú de uno de ellos puede observarse su valor inicial, sus unidades y se puede determinar si su valor será constante o no. También aparecerá una relación de las reacciones y operaciones repetidas en las que interviene.

PARAMETER	
NAME	
p1	
VALUE	
Value	= 0
Units	= 1/hour
Constant	= false
USAGES	
MODEL	
1	<ul style="list-style-type: none"> ● $X_n \rightarrow \text{null}$ Unknown $q1 * X_n * (N/V_0) + p1 * X_n * ((X_2 + c * X_3) / (V * y_{max})) / (a1 + (X_n / V_{TOTAL}))$
2	<ul style="list-style-type: none"> ● $p1 = p10 + p11 * (X_e * 0.1 / V_{e_0}) + p12 * (w / w_{max})$
MODIFIER	
The quantity is not being used by any modifiers	

Ilustración 3-3: Implementación de un parámetro.

La implementación completa del sistema, como fue mencionado anteriormente, puede comprobarse en la Ilustración 3-4:

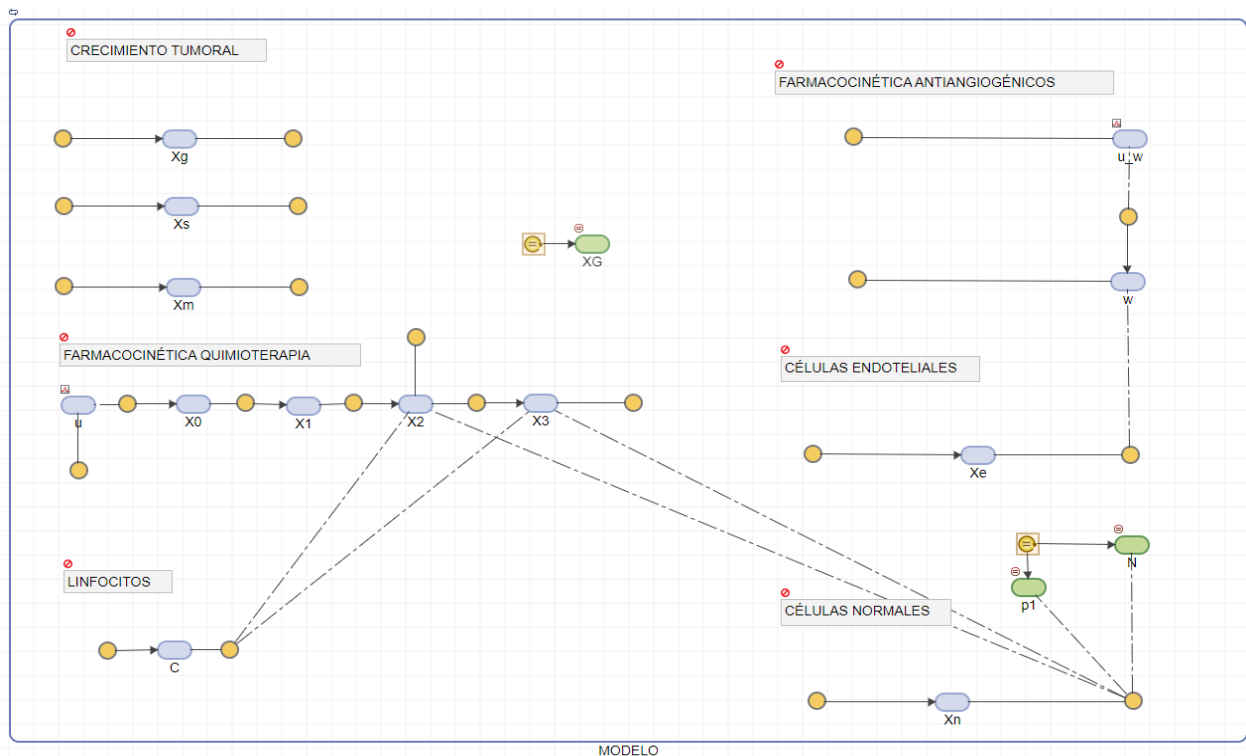


Ilustración 3-4: Modelo implementado gráficamente en *Simbiology*.

Cabe destacar la presencia de uniones de líneas discontinuas entre distintos elementos del modelo. Estas líneas reflejan la relación matemática entre una reacción y una especie, en la que el valor numérico de la especie interviene dentro de la reacción, pero no se ve modificado por esta.

Simbiology tiene una funcionalidad muy importante, pues permite comprobar el sistema de ecuaciones diferenciales completo que ha sido implementado.

REPEATED ASSIGNMENTS	
1	$p1 = p10 + p11*(Xe^{0.1/Ve_o}) + p12*(w/wmax)$
2	$N = Xs + Xg + Xm$
3	$XG = 2*km*Xm*log(Theta/N)$
ODES	
1	$d(Xg)/dt = (2*km*Xm*log(Theta/N)*(7.1429 - (7.1429/(1 + gamma*(Xe/Ve_o)))) - (q2*(Xn/VTOTAL)*(N) + kg*Xg*log(Theta/N) + kd*Xg*(X2 + c*X3)/V)$
2	$d(Xs)/dt = (kg*Xg*log(Theta/N)) - (ks*Xs)$
3	$d(Xm)/dt = -(km*Xm*log(Theta/N)) + (ks*Xs)$
4	$d(u)/dt = -(keliminaU*u)$
5	$d(X0)/dt = (u*Reaction_4.kh) - (k01*X0)$
6	$d(X1)/dt = (k01*X0) - (k12*X1)$
7	$d(X2)/dt = (k12*X1) - (k23*X2) - (kr2*X2)$
8	$d(X3)/dt = (k23*X2) - (kr3*X3)$
9	$d(Xn)/dt = -(q1*Xn*(N/Vo) + p1*Xn*((X2 + c*X3)/(V*ymax)))/(a1 + (Xn/VTOTAL)) + (alpha*N*Xn*log(380e3/Xn))$
10	$d(C)/dt = -(beta*C*C + kc*NumberLymphocytes.kh*C*(X2 + b*X3)/V) + (alphaC)$
11	$d(u_w)/dt = -(kf_1*u_w)$
12	$d(w)/dt = (u_w*Cw) - (w*(HL + d3*(Xe/Ve_o)/(a3 + Xe/Ve_o)))$
13	$d(Xe)/dt = -(p3*Xe*(w/wmax)/(a3 + Xe/Ve_o)) + (beta*N + alpha*Xe*log(11e3/Xe))$

Ilustración 3-5: Ecuaciones implementadas por *Simbiology*.

Dentro de la Ilustración 3-5 puede encontrarse una recopilación, que realiza *Simbiology*, de todas las operaciones repetidas y reacciones que componen el sistema completo. Dentro de cada ODE se pueden distinguir elementos que aparecen sumando o restando en el lado derecho de la ecuación. En efecto, cada ODE es producto de la combinación de una o más reacciones sobre una especie (☺). Cuando una reacción y una especie están unidas a través de una flecha entrante para la especie, dicha reacción aparecerá en el ODE sumando. En cambio, cuando la flecha sea saliente de la especie, la reacción asociada aparecerá restando.

Por otro lado, como puede comprobarse en la Ilustración 3-6, se pueden cambiar de forma centralizada los valores de cualquier parámetro o el valor inicial de cualquier especie, así como sus unidades. Este menú será accesible dentro del “Browser” > “Model”, localizado a la izquierda de la interfaz del usuario. Esta funcionalidad también permite crear nuevos elementos de estas clases de forma cómoda.

COMPARTMENTS AND SPECIES			
Name	Value	Units	
Xs	0	millimeter^3	
Xm	50	millimeter^3	
u	0	microgram	
X0	0	microgram	
X1	0	microgram	
X2	0	microgram	
X3	0	microgram	
Xn	375000	millimeter^3	
C	10000000	dimensionless	
u_w	0	microgram	
w	0	microgram	
Xe	10000	millimeter^3	
Add Compartment			

PARAMETERS			
Name	Value	Units	Scope
kh	1	1/hour	Reaction_4
b	25	dimensionless	NumberLymphocytes
kh	1	1/hour	NumberLymphocytes
Cw	0.6000	1/hour	Reaction_11
km	0.0169	1/hour	model
ks	0.0390	1/hour	model
kg	0.0013	1/hour	model
kd	0.0062	milliliter/(microgram*hour)	model
c	25	dimensionless	model
Theta	10000	millimeter^3	model
alpha2	3.0000e-5	millimeter^3/hour	model

Ilustración 3-6: Lista de especies y parámetros del sistema.

Cabe destacar que *Simbiology* requiere que se especifiquen el valor numérico de las diferentes variables que intervienen en el sistema. Una ventaja de esta herramienta software es que realiza las conversiones de unidades de forma automática, evitando así posibles fallos debido a una conversión de unidades errónea. A su vez, *Simbiology* también permite que el usuario defina nuevas unidades (tanto independientes como relacionadas con unidades ya existentes).

Una vez que se ha implementado el sistema, el entorno software de *Simbiology* permite la simulación del modelo completo. *Simbiology Model Analyzer* permite establecer la dosificación de diferentes medicamentos, que son considerados como especies cuyo valor se establece de forma externa. Cabe destacar que la cantidad de fármaco y la frecuencia de administración es personalizable. Una vez se han definido diferentes tratamientos, basta con seleccionar los que se quieren aplicar y simular.

En la Ilustración 3-7, puede apreciarse que se han definido diferentes tratamientos. Se ha decidido realizar una simulación de un año en el que el ratón recibe una dosis semanal de 800µg de TM y 500µg de antiangiogénicos cada dos semanas. Este tratamiento se ha replicado en el modelo de Simulink del Trabajo Fin de Máster previo del alumno [2], pudiendo comprobar que ambos métodos arrojan resultados casi idénticos.

La creación y definición de los ciclos de tratamiento a administrar al paciente pueden ser comprobados en la Ilustración 3-8. Dentro de esta figura se distinguen diferentes apartados: “TARGET NAME” indica la especie del modelo cuyo valor se modificará debido a la activación del ciclo de tratamiento. Dentro del apartado “DOSE” se distinguen distintos elementos, “Amount” indica la cantidad de fármaco a administrar en cada dosis individual, “StartTime” indica el instante de la primera administración del ciclo de tratamiento, “Interval” establece el número de unidades de tiempo que habrá entre dos administraciones sucesivas, “RepeatCount” establece el número de veces que habrá de repetirse la administración de medicamento (siempre y cuando la simulación no acabe antes). Por otro lado, dentro del apartado “UNITS” se pueden determinar las unidades de la cantidad de fármaco administrado (dentro de “AmountUnits” y la unidad de la unidad de tiempo (en “TimeUnits”).

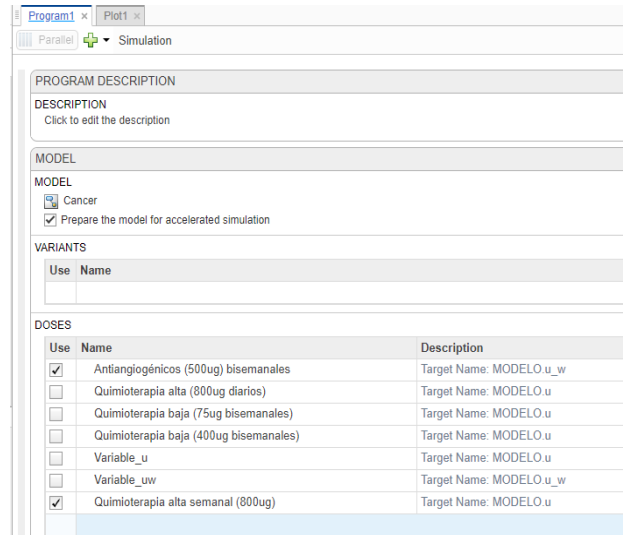


Ilustración 3-7: Dosificación de los fármacos.

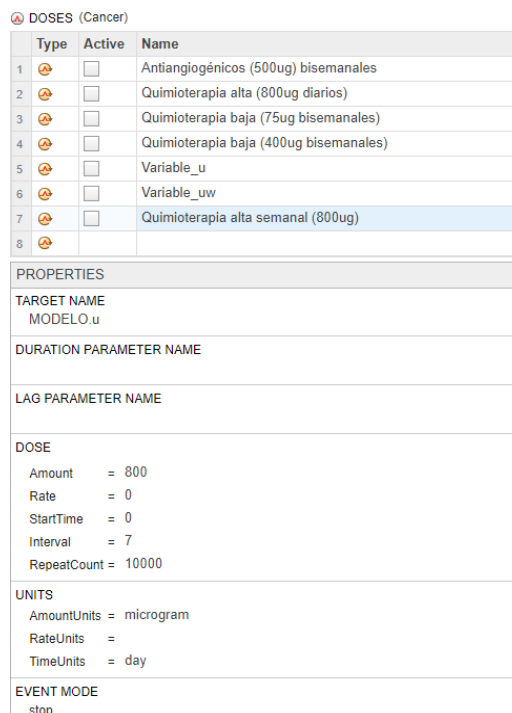


Ilustración 3-8: Creación de un ciclo de tratamiento.

Los resultados obtenidos para *Simbiology* pueden apreciarse en la Imagen 3-9 (cabe destacar que Vol. C.E., se representa $X_e(t)$ o el volumen de células endoteliales en el organismo del paciente). Cabe destacar que en el modelo de Simulink se incluyeron una serie de bloques de ruido blanco que no aparecen en el modelo de *Simbiology*, de ahí que los resultados del primer método sean ruidosos.

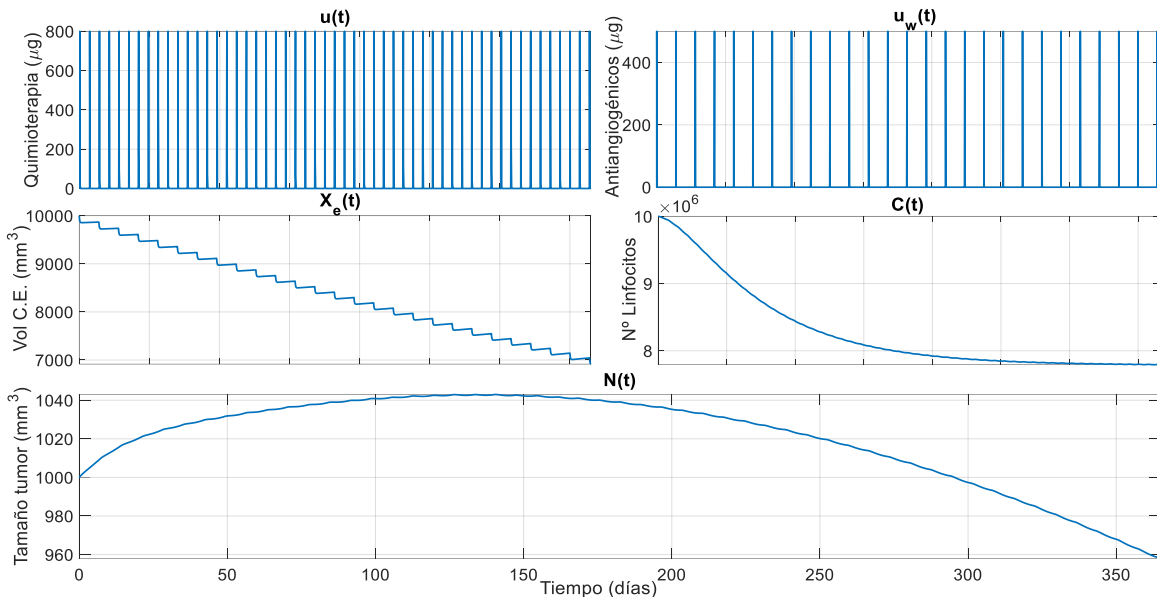


Ilustración 3-9: Resultados en Bucle Abierto en *Simbiology*.

Dentro de la Ilustración 3-9 pueden distinguirse los ciclos de quimioterapia y antiangiogénicos administrados (en las gráficas superiores tituladas $u(t)$ y $u_w(t)$, respectivamente). Dichos esquemas de tratamiento equivalen a los seleccionados en la Ilustración 3-7 y creados según el proceso mostrado en la 3-8. La simulación de dicho tratamiento en bucle abierto durante un año da lugar a los resultados mostrados en las otras tres gráficas de la Ilustración 3-9. En las gráficas intermedias se muestran las evoluciones de las células endoteliales y la de los linfocitos, a izquierda y derecha, respectivamente. Por último, la evolución del tamaño total del tumor puede comprobarse en la gráfica inferior.

Se pone de manifiesto que el tratamiento seleccionado (con la dosis máxima de quimioterapia administrada una vez a la semana y la de antiangiogénicos cada dos semanas) no es suficiente para lograr una reducción significativa del tamaño del tumor. Por otro lado, los linfocitos se mantienen dentro de límites aceptables.

Por otro lado, y para poder comprobar que el sistema implementado en *Simbiology* es correcto, se pueden comprobar los resultados que se obtienen implementado el mismo tratamiento en Simulink arroja los resultados contenido en la Ilustración 3-10:

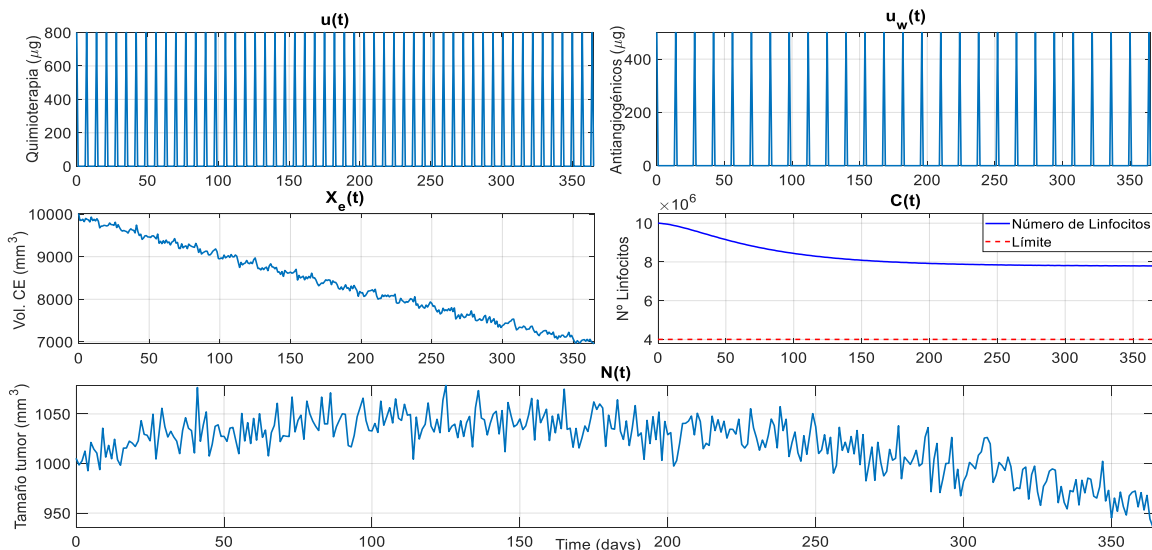


Ilustración 3-10: Resultados en Bucle Abierto en Simulink.

Pueden comprobarse que ambas simulaciones son equivalentes. Este sería el resultado esperable, pues ambos modelos implementan el mismo conjunto de ecuaciones diferenciales, salvo por la adición de ruido blanco en el caso de la simulación en Simulink.

3.2. Exportación del Modelo de *Simbiology* a Simulink y Control en bucle cerrado.

El entorno *Simbiology* no permite la implementación de sistemas en bucle cerrado directamente. Para poder aplicarle un controlador al sistema, será necesario exportar el modelo matemático completo y poder así simularlo en el workspace de MATLAB® o en Simulink.

Simbiology permite la exportación de los modelos construidos en su plataforma como funciones que puedan ser invocadas luego por MATLAB®. Para lograrlo, primero será necesario exportar el sistema al workspace como un archivo “Model” (en este caso dicho objeto se almacenará dentro de “m1.mat”).

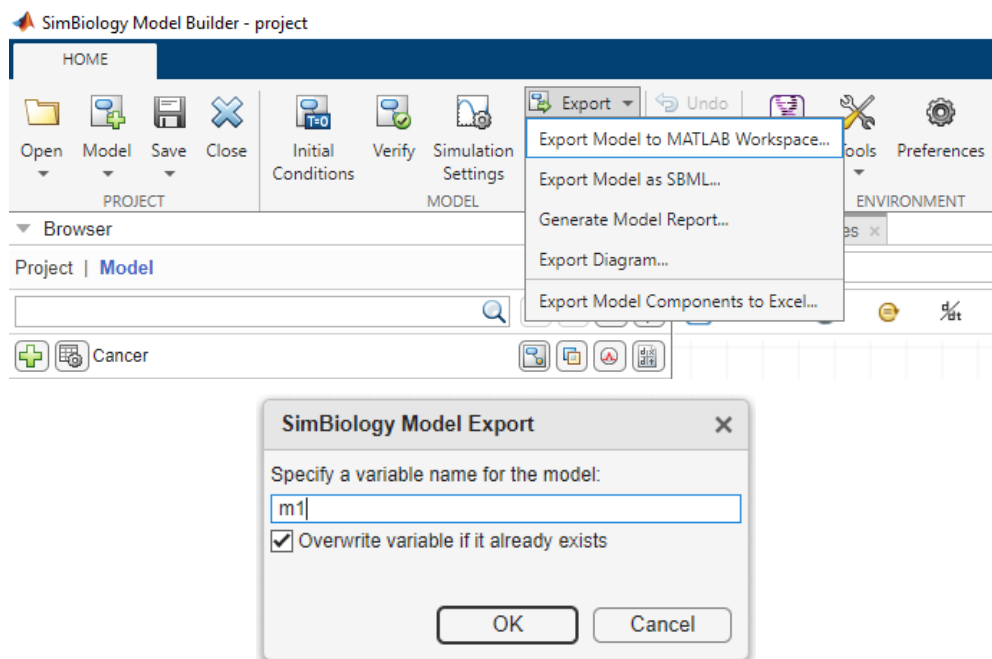


Ilustración 3-11: Exportación del modelo al workspace de MATLAB®.

Una vez realizado esto, el alumno ha implementado el siguiente código que permite la creación de la función de MATLAB® que permita simular el sistema:

```

1 %TFM-MIERA Andrés Hernández Rivera 2022
2 load("m1.mat");
3
4 %Obtener información sobre la dosificación de fármaco
5 dose_u = getdose(m1,"Variable_u");
6 dose_uw = getdose(m1,"Variable_uw");
7 doseTable_u = getTable(dose_u);
8 doseTable_uw = getTable(dose_uw);
9
10 %Definimos las entradas y salidas
11 input = ["Cantidad_u","Cantidad_uw"];
12 output = ["Xg","Xm","Xs","Xn","C","Xe"]; %Caso sin realimentación
13
14
15 %Creamos la función
16 warning('off','SimBiology:SimFunction:DOSES_NOT_EMPTY'); %Eliminar warnings innecesarios
17 simFun = createSimFunction(m1,input,output,[dose_u,dose_uw]);
18 accelerate(simFun); %Aceleramos la función para una simulación más rápida
19 warning('on','SimBiology:SimFunction:DOSES_NOT_EMPTY'); % Restaura el warning.

```

Ilustración 3-12: Código de creación de función de simulación del sistema completo I.

```

20 %Dosis de fármacos
21 u = 400; %ug
22 uw = 10; %ug
23
24 %Duración de la simulación
25 stopTime = 365; %Simula 1 año (expresado en días)
26
27 %Intervalo de tiempo entre dosis consecutivas (en días)
28 doseTable_u.Interval = 1;
29 doseTable_uw.Interval = 1;
30
31 %Cálculo de la simulación
32 results = simFun([u,uw],stopTime,{doseTable_u,doseTable_uw});
33
34 N = results.Data(:,1) + results.Data(:,2) + results.Data(:,3); %Tamaño total tumor

```

Ilustración 3-13: Código de creación de función de simulación del sistema completo II.

En efecto, este código realiza el siguiente proceso. En primer lugar, carga el modelo de *Simbiology* contenido en el archivo “m1.mat”. Dentro de ese modelo se han debido crear tantas dosificaciones “vacías” como fármacos haya (según el proceso mostrado en la Ilustración 3-8). Se tratan de dosificaciones vacías pues en lugar de una cantidad concreta de fármaco (que debe ir indicada en el apartado “Amount” como fue descrito en el proceso de la Ilustración 3-8), se ha establecido una variable (Cantidad_u para la quimioterapia y Cantidad_uw para los antiangiogénicos):

DOSES (Cancer)

Type	Active	Name
1	<input type="checkbox"/>	Antiangiogénicos (500ug) bisemanales
2	<input type="checkbox"/>	Quimioterapia alta (800ug diarios)
3	<input type="checkbox"/>	Quimioterapia baja (75ug bisemanales)
4	<input type="checkbox"/>	Quimioterapia baja (400ug bisemanales)
5	<input type="checkbox"/>	Variable_u
6	<input type="checkbox"/>	Variable_uw
7	<input type="checkbox"/>	Quimioterapia alta semanal (800ug)
8	<input type="checkbox"/>	

PROPERTIES

TARGET NAME
MODELO_u

DURATION PARAMETER NAME

LAG PARAMETER NAME

DOSE

Amount = Cantidad_u ←

Rate = 0

StartTime = 0

Interval = 1

RepeatCount = 10000

UNITS

AmountUnits = microgram

RateUnits =

TimeUnits = day

Ilustración 3-14: Creación de dosificación vacía.

En las líneas 5 y 6 de la Ilustración 3-12 se guardan en sendas variables (“dose_u” y “dose_uw”, para quimioterapia y antiangiogénicos respectivamente) que almacenarán la información de los ciclos de fármaco, incluida la variable de la cantidad, mostrada en la Ilustración 3-14. La función *getTable* mostrada en las líneas 7 y 8, transforma dichas variables en tablas, de forma que MATLAB® pueda trabajar con ellas, además de permitir al usuario modificar ciertos aspectos como la frecuencia de administración de fármacos.

En las líneas 11 y 12 se establecerán las entradas y las salidas del sistema. En cuanto a las entradas, se utilizarán las variables de “Amount”, contenidas en las dosificaciones vacías creadas en la Ilustración 3-14.

En las líneas 16-19 del código se creará la función *simFun*, que permitirá simular el sistema. Las líneas 16 y 19 desactivan y activan, respectivamente, un aviso que muestra el sistema al hacer este proceso. En cuanto a la línea 17, la función *simFun* se crea mediante el comando *createSimFunction*. A dicho comando se le tiene que entregar el modelo del sistema (el archivo “m1.mat” procedente de la exportación del sistema en *Simbiology*), las entradas y salidas definidas en las líneas 11 y 12, y las dosificaciones vacías para cada fármaco. Este último paso es

necesario para que el sistema cree un esquema que seguirán dichas administraciones de medicamento.

En las líneas 20-30 (de la Ilustración 3-13) se personaliza el ciclo de tratamiento a implementar: dosis de fármaco, tiempo total de simulación e intervalo de tiempo entre dosificaciones consecutivas (como fue mencionado anteriormente, este último aspecto se especifica haciendo uso de las tablas creadas en las líneas 7 y 8).

Por último, se ejecuta la función *simFun* a la que se le entrega dicha información especificada en las líneas 20-30. Es importante destacar que las tablas de los ciclos de fármacos deben entregarse haciendo uso de cell arrays. Una vez se ha invocado la función, esta nos entregará los resultados de la simulación.

Puede comprobarse que el código mostrado en las Ilustraciones 3-12 y 3-13 especifican una dosificación de la medicación constante. Para poder cerrar el bucle de control, bastará con implementar dicho código dentro de una función interpretada, a la que un algoritmo de Control Predictivo basado en Modelo (Model Predictive Control o MPC) especifique la cantidad de medicación.

Implementar esto requerirá hacer una serie de modificaciones al código mostrado en la Ilustraciones 3-12 y 3-13. La función *simFun*, que permite simular el sistema, tiene una limitación: al especificarse el tiempo de simulación de un año, la simulación se realizará con los ciclos de tratamiento establecidos al llamarla. Es decir, el esquema de tratamiento sería constante a lo largo del año. Para poder solucionarlo, se ha modificado el código para que la función ejecute simulaciones de 1 día de duración. De esta forma, se consigue que las acciones de control que comunique el MPC (las dosis de quimioterapia y antiangiogénicos) puedan ser modificadas diariamente.

Para que el sistema pueda llevar a cabo esto, será necesario realimentar el valor de los estados del sistema (son 13 en total) en el último instante del día anterior, de forma que la simulación de cada nuevo día parta desde el punto final del día anterior. El código que implementa esta funcionalidad sería el siguiente:

```
%TFM-MIERA Andrés Hernández Rivera 2022
function out = ModeloCompleto(in)
Xg_loop = in(3);
Xs_loop = in(4);
Xm_loop = in(5);
u_loop = in(6);
X0_loop = in(7);
X1_loop = in(8);
X2_loop = in(9);
X3_loop = in(10);
Xn_loop = in(11);
C_loop = in(12);
uw_loop = in(13);
w_loop = in(14);
Xe_loop = in(15);
Crea_SimFuncCompleta;
%Duración de la simulación
stopTime = 1; %Simula 1 día(expresado en días)
%Intervalo de tiempo entre dosis consecutivas (en días)
doseTable_u.Interval = 1;
doseTable_uw.Interval = 1;

%Simulacion
results = simFun([u_control,uw_control],stopTime,{doseTable_u,doseTable_uw});
n = size(results.Data);
out = results.Data(n(1)-1,:);
```

Ilustración 3-15: Código para cerrar el bucle de control con *Simbiology*.

Dentro de la Ilustración 3-15 se aprecia que se llama una función auxiliar llamada *Crea_SimFuncCompleta*. El código de dicha función puede analizarse en la Ilustración 3-16 (dicho código es una modificación del presentado en la Ilustraciones 3-12 y 3-13). Lo primero que realiza dicha función es cargar el archivo “m1.mat” que contiene el modelo construido en *Simbiology*. A continuación, modifica el valor inicial de todos y cada uno de los estados (especies en *Simbiology*) con el último valor que tuvo dicha magnitud en el instante final de la simulación del día anterior (el valor realimentado). Finalmente, se realiza un proceso análogo al descrito en las Ilustraciones 3-12 y 3-13, que permitirá crear y posteriormente ejecutar la nueva función *simFun*.

```

%TFM-MIERA Andrés Hernández Rivera 2022
load("m1.mat");
m1.Species(1).InitialAmount = Xg_loop;
m1.Species(2).InitialAmount = Xs_loop;
m1.Species(3).InitialAmount = Xm_loop;
m1.Species(4).InitialAmount = u_loop;
m1.Species(5).InitialAmount = X0_loop;
m1.Species(6).InitialAmount = X1_loop;
m1.Species(7).InitialAmount = X2_loop;
m1.Species(8).InitialAmount = X3_loop;
m1.Species(9).InitialAmount = Xn_loop;
m1.Species(10).InitialAmount = C_loop;
m1.Species(11).InitialAmount = uw_loop;
m1.Species(12).InitialAmount = w_loop;
m1.Species(13).InitialAmount = Xe_loop;

%Obtener información sobre la dosificación de fármaco
dose_u = getdose(m1,"Variable_u");
dose_uw = getdose(m1,"Variable_uw");
doseTable_u = getTable(dose_u);
doseTable_uw = getTable(dose_uw);
%Definimos las entradas y salidas
input = ["Cantidad_u","Cantidad_uw"];
output = ["Xg","Xm","Xs","u","X0","X1","X2","X3","Xn","C","u_w","w","Xe"];
%Creamos la función
warning('off','SimBiology:SimFunction:DOSES_NOT_EMPTY'); %Eliminar warnings innecesarios
simFun = createSimFunction(m1,input,output,[dose_u,dose_uw]);
accelerate(simFun); %Aceleramos la función para una simulación más rápida
warning('on','SimBiology:SimFunction:DOSES_NOT_EMPTY'); % Restaura el warning.

```

Ilustración 3-16: Código de creación de la función de simulación.

El esquema de Simulink que se ha construido para implementar este sistema en bucle cerrado sería el mostrado en las Figuras 3-17 y 3-18 (cabe destacar que los códigos que se implementan en las Ilustraciones 3-15 y 3-16, se ejecutan en el bloque Función Interpretada con un tiempo de muestreo de 1 día).

La Ilustración 3-17 muestra el esquema completo de Simulink, con un subsistema de Simulink que implementa el control predictivo (bloque MPC). Por otro lado, los códigos mostrados en 3-15 y 3-16 se han implementado en el bloque función interpretada, cuyos resultados están realimentados para permitir que la función *simFun* pueda realizar la simulación del día siguiente.

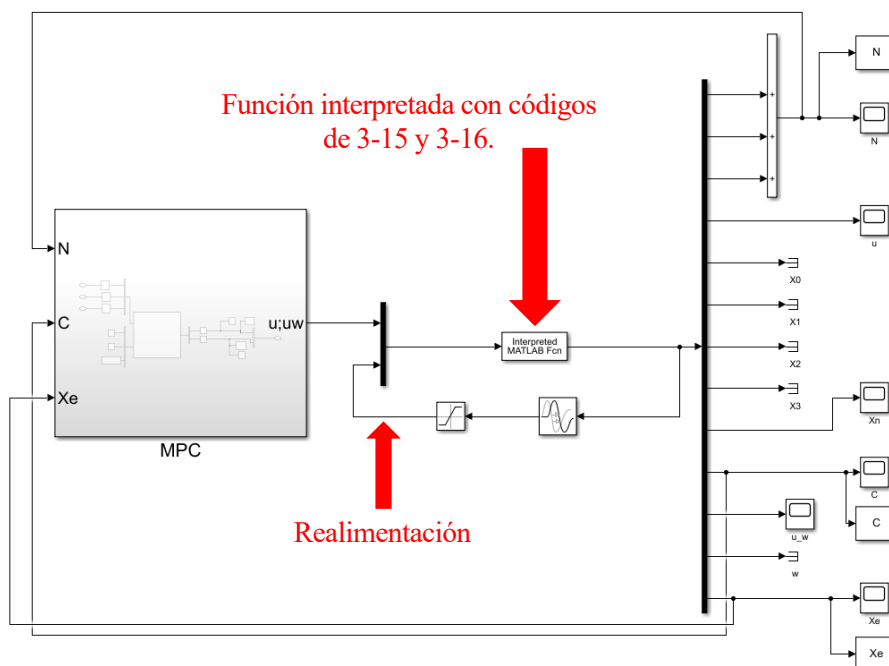


Ilustración 3-17: Esquema de Simulink - *Simbiology* en bucle cerrado.

La Ilustración 3-18 muestra el contenido del subsistema MPC, el cual implementa el controlador predictivo basado en modelo. Dicho controlador se basa, por ahora, en el bloque nativo de Simulink, el cual recibirá como salidas del sistema el tamaño total del tumor (N), el número de linfocitos (C) y el volumen de células endoteliales (X_e). Las acciones de control calculadas por dicho algoritmo serán las dosis diarias de quimioterapia (TM) y de antiangiogénicos.

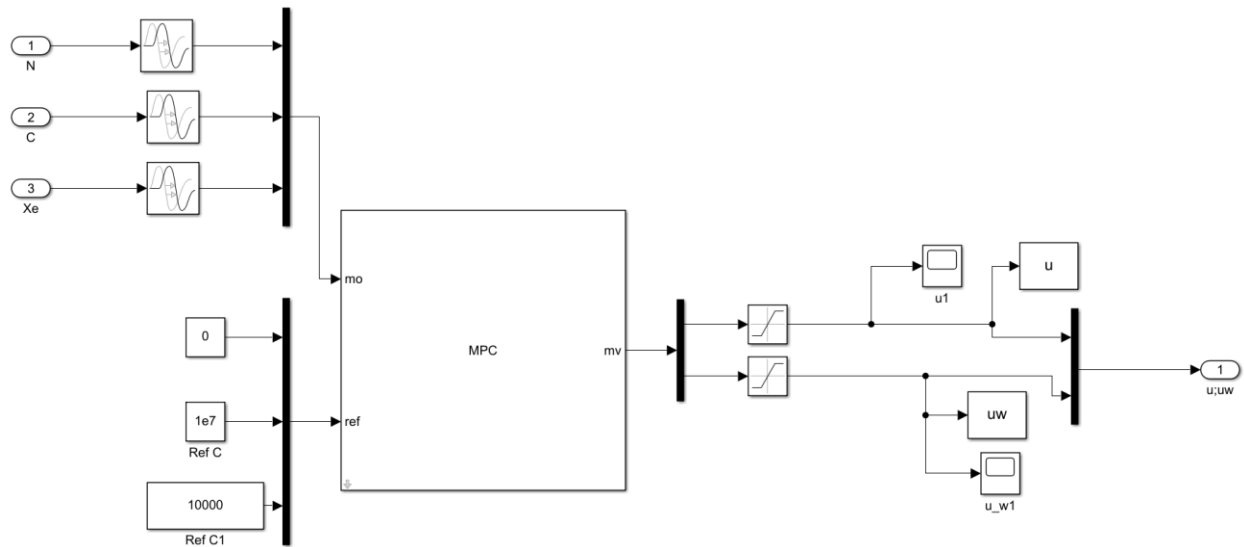


Ilustración 3-18: Esquema de Simulink - *Simbiology* en bucle cerrado (II).

Una vez se ha implementado en Simulink, solo quedará ejecutar la simulación en bucle cerrado y comparar sus resultados con los que se obtienen al implementar el mismo controlador MPC en Simulink, con el sistema implementado directamente (tal y como se tenía en el Trabajo Fin de Máster anterior del alumno [2]).

En las Ilustraciones 3-19 y 3-20, puede comprobarse como los resultados obtenidos son equivalentes. Los ciclos de tratamiento calculados por el MPC son muy similares (a excepción del hecho de que en la Ilustración 3-20, las distintas variables que se representan tienen una cierta cantidad de ruido).

Es importante recordar que el modelo del sistema biológico completo es horario, mientras que el controlador MPC es llamado cada 24 horas.

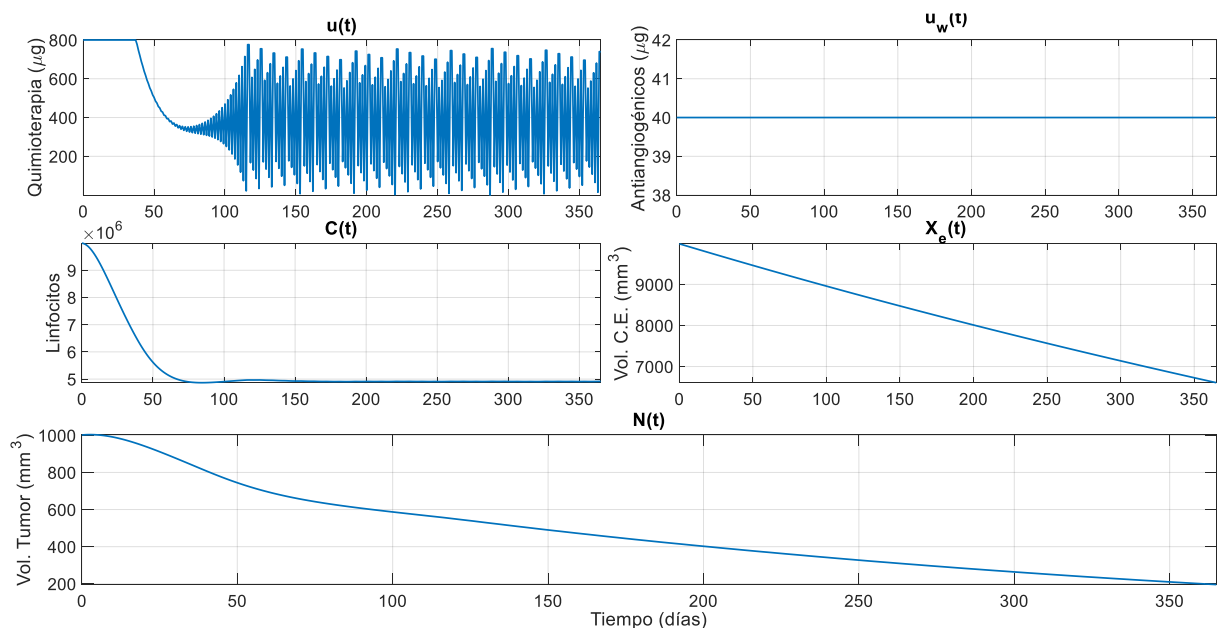


Ilustración 3-19: Resultados de la simulación en bucle cerrado con *Simbiology*.

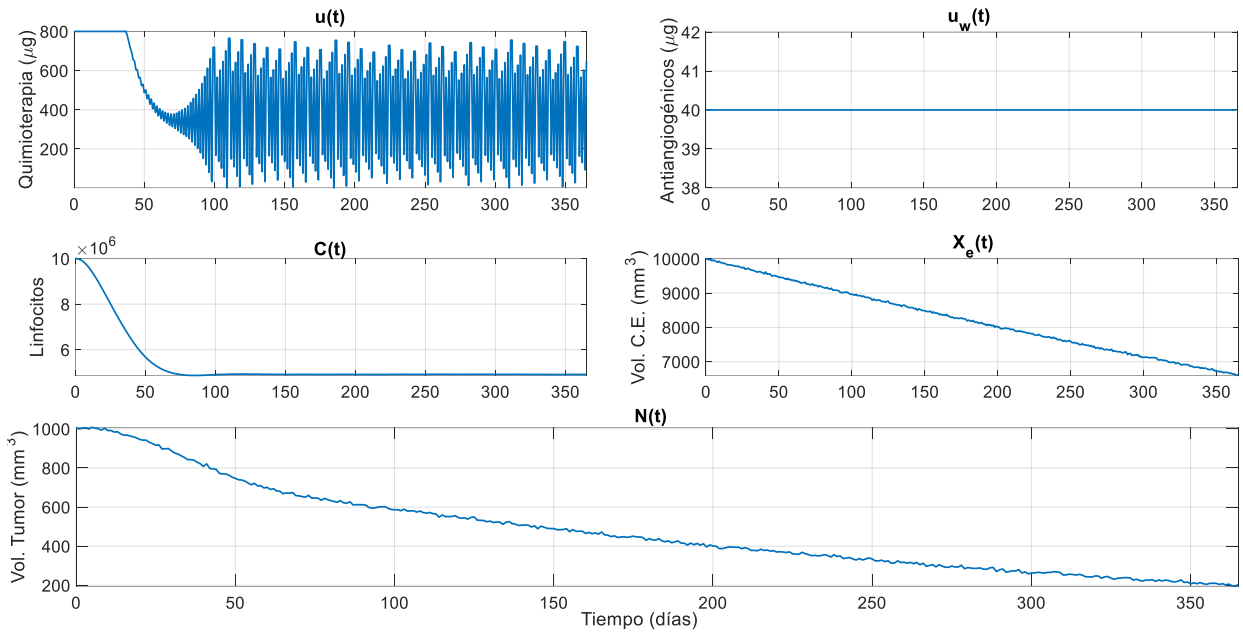


Ilustración 3-20: Resultados de la simulación en bucle cerrado usando exclusivamente Simulink.

El hecho de que las simulaciones y las acciones de control calculadas por el MPC sean equivalentes demuestran que resulta equivalente el uso de *Simbiology* a la implementación directa en Simulink. La primera herramienta, sin embargo, permitirá un uso más fácil para personal biosanitario sin experiencia o conocimientos de programación, gracias a su interfaz gráfica.

4. MODEL PREDICTIVE CONTROL A BAJO NIVEL

El controlador MPC implementado tanto en el Trabajo Fin de Máster anterior del alumno [2], como en el Apartado 2 del presente documento se corresponde con el bloque nativo implementado en Simulink. Ello significa que la configuración y ajuste del algoritmo se realiza a alto nivel, dejando al usuario menos margen de personalización del algoritmo. En esta sección del trabajo se procederá a la implementación de un algoritmo de control predictivo a bajo nivel, empleando para ello el solver *quadprog*, nativo en Matlab®.

4.1. Formulación teórica del problema de control y del algoritmo

Se parte de la formulación básica de un sistema en espacio de estados:

$$x[k + 1] = A \cdot x[k] + B \cdot u[k] \quad (14)$$

$$y[k] = C \cdot x[k] + D \cdot u[k] \quad (15)$$

donde $x[k]$ representa el vector de estados, $y[k]$ las salidas del sistema y $u[k]$ las acciones de control. Dentro de este sistema puede suponerse que la matriz del modelo D es nula, por lo que su término asociado en la Ecuación (15) puede eliminarse. Por otro lado, la matriz A será $A \in \mathbb{R}^{n_x}$, B tendrá un tamaño de $n_x \times n_u$ y C tendrá un tamaño de $n_y \times n_x$. Donde n_x es el número de estados del sistema, un el número de acciones de control y n_y el número de salidas. Debe tenerse en cuenta que este sería el modelo linealizado del sistema en torno a un punto de equilibrio.

Las acciones de control pueden reformularse como:

$$u[k] = u[k - 1] + \Delta u[k] \quad (16)$$

Si se escriben las Ecuaciones (14) y (15) en función de $\Delta u[k]$:

$$\begin{bmatrix} x[k + 1] \\ u[k] \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} A & B \\ 0_{n_u \times n_u} & I_{n_u \times n_u} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} x[k] \\ u[k - 1] \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} B \\ I_{n_u \times n_u} \end{bmatrix} \cdot \Delta u[k] \quad (17)$$

$$y[k] = \begin{bmatrix} C & 0_{n_y \times n_u} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} x[k] \\ u[k - 1] \end{bmatrix} \quad (18)$$

Haciendo un cambio de variables sencillo y renombrando matrices, las ecuaciones (17) y (18) pueden reescribirse como:

$$\hat{x}_{k+1} = M \cdot \hat{x}_k + N \cdot \Delta u[k] \quad (19)$$

$$y[k] = Q \cdot \hat{x}_k \quad (20)$$

donde la matriz $M \in \mathbb{R}^{n_x \times n_u}$, la matriz $N (n_x + n_u) \times 1$ y la matriz $Q n_y \times (n_x + n_u)$.

A continuación, se buscará formular las predicciones realizadas por el algoritmo. Para ello ha de tenerse en cuenta que $\Delta u[k]$ representa la variación de las acciones de control entre cada intervalo de control hasta el horizonte de control (N_3). Las predicciones que realizará el controlador se realizarán cada tiempo de muestreo especificado hasta un determinado horizonte de predicción, N_2 . Es importante remarcar que $N_2 \geq N_3$, es decir, que el horizonte de control será como máximo igual al horizonte de predicción.

Las predicciones pueden formularse como:

$$y[k + 1] = Q \cdot \hat{x}_{k+1} \quad (21)$$

Sustituyendo la Ecuación (19) en la (21):

$$y[k + 1] = Q \cdot (M \cdot \hat{x}_k + N \cdot \Delta u[k]) \quad (22)$$

O lo que es lo mismo:

$$y[k + 1] = Q \cdot M \cdot \hat{x}_k + Q \cdot N \cdot \Delta u[k] \quad (23)$$

Para el siguiente instante en el que se quiera realizar la predicción:

$$y[k + 2] = Q \cdot M \cdot \hat{x}_{k+1} + Q \cdot N \cdot \Delta u[k + 1] \quad (24)$$

Volviendo a sustituir (19), esta vez en (24):

$$y[k + 2] = Q \cdot M \cdot (M \cdot \hat{x}_k + N \cdot \Delta u[k]) + Q \cdot N \cdot \Delta u[k + 1] \quad (25)$$

Si se vuelve a desarrollar la ecuación:

$$y[k + 2] = Q \cdot M^2 \cdot \hat{x}_k + Q \cdot M \cdot N \cdot \Delta u[k] + Q \cdot N \cdot \Delta u[k + 1] \quad (26)$$

Para el siguiente instante en el que se quiera predecir:

$$y[k + 3] = Q \cdot M^3 \cdot \hat{x}_k + Q \cdot M^2 \cdot N \cdot \Delta u[k] + Q \cdot M \cdot N \cdot \Delta u[k + 1] + Q \cdot N \cdot \Delta u[k + 2] \quad (27)$$

Por tanto, la formulación de la predicción puede extenderse hasta el horizonte de predicción N_2 como:

$$y[k + N_2] = Q \cdot M^{N_2} \cdot \hat{x}_k + Q \cdot M^{N_2-1} \cdot N \cdot \Delta u[k] + \dots + Q \cdot N \cdot \Delta u[k + N_2 - 1] \quad (28)$$

Si se formula la Ecuación (28) en formato matricial:

$$\begin{bmatrix} y[k + 1] \\ y[k + 2] \\ \vdots \\ y[k + N_2] \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} Q \cdot M \\ Q \cdot M^2 \\ \vdots \\ Q \cdot M^{N_2} \end{bmatrix} \cdot \hat{x}_k + \begin{bmatrix} Q \cdot N & 0 & 0 & \dots & 0 \\ Q \cdot M \cdot N & Q \cdot N & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \ddots & \vdots \\ Q \cdot M^{N_2-1} \cdot N & \dots & \dots & \dots & Q \cdot N \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} \Delta u[k] \\ \Delta u[k + 1] \\ \vdots \\ \Delta u[k + N_2] \end{bmatrix} \quad (29)$$

La Ecuación (29) puede reescribirse realizando un cambio de variables y renombrando matrices:

$$\hat{y} = F \cdot \hat{x}_k + H \cdot \widehat{\Delta u} \quad (30)$$

donde la matriz H es una matriz triangular inferior de tamaño $(N_2 \times n_y) \times (N_2 \times n_u)$, y la matriz F es de tamaño $(N_2 \times n_y) \times (n_x + n_u)$.

La matriz H puede reescribirse como:

$$H_{ij} = Q \cdot M^{i-j} \cdot N; \quad i \equiv \text{filas}, j \equiv \text{columnas e } i \geq j \quad (31)$$

Donde cada elemento de H_{ij} es de tamaño $(n_y \times n_u)$.

Una vez se ha redefinido el modelo del sistema en espacio de estados, se pasará al cálculo de la función de coste que será utilizada por el algoritmo de control. Dicha función tendrá dos términos de coste: uno asociado al error de las salidas del sistema respecto a las referencias (reunidas en el vector $w[k]$); y otro término asociado a las variaciones de la señal de control $\Delta u[k]$. La expresión matemática quedaría como:

$$J = \sum_{i=0}^{N_2-1} (y[k+i] - w[k+i])^T \cdot R_y \cdot (y[k+i] - w[k+i]) + \sum_{j=0}^{N_3-1} \Delta u[k+j]^T \cdot Q_u \cdot \Delta u[k+j] \quad (32)$$

El solver *quadprog* buscará el vector de acciones de control $\Delta u[k: (k + N_3 - 1)]$, tal que se minimice el valor de la función J . Este algoritmo es nativo de MATLAB® y está diseñado para su uso en problemas de optimización con funciones de coste cuadráticas y restricciones lineales. Como puede apreciarse en la Ecuación (32), se ha formulado la ecuación de coste como una función cuadrática y es por ello la elección de *quadprog* como el solver del MPC a implementar. Por otro lado, R_y y Q_u serán los pesos asociados a cada uno de los términos de la función de coste (que expresados en forma matricial serán matrices diagonales).

El objetivo de ello es intentar asegurar que se pueda encontrar un punto en el que el valor de dicha función tenga un mínimo. Si se combinan las ecuaciones (30) y (32) y se expresa en formato matricial:

$$J = (F \cdot \hat{x}_k + H \cdot \widehat{\Delta u} - W)^T \cdot \overline{R_y} \cdot (F \cdot \hat{x}_k + H \cdot \widehat{\Delta u} - W) + \widehat{\Delta u}^T \cdot \overline{Q_u} \cdot \widehat{\Delta u} \quad (33)$$

Desarrollando la ecuación (33) y desechando todos los términos que no contengan $\widehat{\Delta u}$, se llega a:

$$J_{\widehat{\Delta u}} = \hat{x}_k^T \cdot F^T \cdot \overline{R_y} \cdot H \cdot \widehat{\Delta u} + \widehat{\Delta u}^T \cdot H^T \cdot \overline{R_y} \cdot F \cdot \hat{x}_k + \widehat{\Delta u}^T \cdot H^T \cdot \overline{R_y} \cdot H \cdot \widehat{\Delta u} - \widehat{\Delta u}^T \cdot H^T \cdot \overline{R_y} \cdot W - W^T \cdot \overline{R_y} \cdot H \cdot \widehat{\Delta u} + \widehat{\Delta u}^T \cdot \overline{Q_u} \cdot \widehat{\Delta u} \quad (34)$$

Reagrupando la Ecuación (34):

$$J_{\widehat{\Delta u}} = \widehat{\Delta u}^T \cdot (H^T \cdot \overline{R_y} \cdot H + \overline{Q_u}) \cdot \widehat{\Delta u} + 2 \cdot (\hat{x}_k^T \cdot F^T - W^T) \cdot \overline{R_y} \cdot H \cdot \widehat{\Delta u} = \widehat{\Delta u}^T \cdot (H^T \cdot \overline{R_y} \cdot H + \overline{Q_u}) \cdot \widehat{\Delta u} + 2 \cdot (F \cdot \hat{x}_k - W)^T \cdot \overline{R_y} \cdot H \cdot \widehat{\Delta u} \quad (35)$$

Donde pueden definirse las matrices:

$$H_{qp} = (H^T \cdot \overline{R_y} \cdot H + \overline{Q_u}); F_{qp}^T = (F \cdot \hat{x}_k - W)^T \cdot \overline{R_y} \cdot H \quad (36)$$

Para hallar el punto donde se alcance el mínimo de la función de coste, bastará con derivar parcialmente $J_{\widehat{\Delta u}}$ respecto a $\widehat{\Delta u}$:

$$\frac{\partial J_{\widehat{\Delta u}}}{\partial \widehat{\Delta u}} = 2 \cdot (H^T \cdot \overline{R_y} \cdot H + \overline{Q_u}) \cdot \widehat{\Delta u} + 2 \cdot (F \cdot \hat{x}_k - W)^T \cdot \overline{R_y} \cdot H = 0 \quad (37)$$

Por tanto, el vector de acciones de control para el cual la función de coste se hace mínima será:

$$\widehat{\Delta u}^* = (H^T \cdot \overline{R_y} \cdot H + \overline{Q_u})^{-1} \cdot H^T \cdot \overline{R_y} \cdot (W - F \cdot \hat{x}_k) \quad (38)$$

Pudiendo agrupar los términos constantes de la Ecuación (38) en una ganancia:

$$k = (H^T \cdot \overline{R_y} \cdot H + \overline{Q_u})^{-1} \cdot H^T \cdot \overline{R_y} \quad (39)$$

Las matrices expresadas en la Ecuación (36) serán dos de las entradas que se le deberá dar al comando *quadprog* en Matlab para que calcule las acciones de control pertinentes de acuerdo con las limitaciones del sistema. Estas últimas son los únicos elementos que faltarían por desarrollar para poder implementar el algoritmo de control y poder cerrar el bucle del sistema.

Se distinguirán restricciones en tres ámbitos: restricciones sobre las variaciones de las señales de control, restricciones sobre las señales de control (U) y restricciones sobre las salidas. Todas las restricciones deberán ser expresadas en términos de $\widehat{\Delta u}$ y según la forma $A \cdot \widehat{\Delta u} < b$.

- Restricciones sobre $\widehat{\Delta u}$:

Las restricciones sobre $\widehat{\Delta u}$ pueden expresarse como $\widehat{\Delta u}_{min} < \widehat{\Delta u} < \widehat{\Delta u}_{max}$. Reformulándolo en términos matriciales:

$$\begin{bmatrix} I_{n_u \times N_3} \\ -I \end{bmatrix} \cdot \widehat{\Delta u} < \begin{bmatrix} \widehat{\Delta u}_{max} \\ -\widehat{\Delta u}_{min} \end{bmatrix} \quad (40)$$

- Restricciones sobre U:

Las restricciones sobre U pueden expresarse como $U_{min} < U[k-1] + \Delta u < U_{max}$. Reformulando en términos matriciales:

$$\begin{bmatrix} I_{n_u \times n_u} & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ I_{n_u \times n_u} & \cdots & I_{n_u \times n_u} \\ -I_{n_u \times n_u} & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ -I_{n_u \times n_u} & \cdots & -I_{n_u \times n_u} \end{bmatrix}_{(2 \times N_3 \times n_u) \times (N_3 \times n_u)} \cdot \widehat{\Delta u} < \begin{bmatrix} (\widehat{U}_{max} - \widehat{U})_{(n_u \times N_3) \times 1} \\ -(\widehat{U}_{min} - \widehat{U})_{(n_u \times N_3) \times 1} \end{bmatrix} \quad (41)$$

- Restricciones sobre y:

Las restricciones sobre y podrán expresarse como $y_{min} < y < y_{max}$. Teniendo en cuenta la Ecuación (30), se podrá reformular en términos matriciales de la siguiente forma:

$$\begin{bmatrix} H \\ -H \end{bmatrix} \cdot \widehat{\Delta u} < \begin{bmatrix} (\widehat{Y}_{max} - F \cdot \widehat{x}_k)_{N_2 \times 1} \\ -(\widehat{Y}_{min} - F \cdot \widehat{x}_k)_{N_2 \times 1} \end{bmatrix} \quad (42)$$

Concatenando las matrices “A” y “b” de las ecuaciones (40)-(42), podrá entregarle las restricciones al comando *quadprog*:

$$A_{restr} = \begin{bmatrix} A_{\widehat{\Delta u}} \\ A_U \\ A_y \end{bmatrix}; b_{restr} = \begin{bmatrix} b_{\widehat{\Delta u}} \\ b_U \\ b_y \end{bmatrix} \quad (43)$$

4.2. Implementación del MPC en Matlab® y Simulink

Una vez que se han desarrollado la formulación teórica del MPC, basta con programar el algoritmo en Matlab® y aplicárselo al esquema de Simulink que implementa el sistema biológico del crecimiento tumoral del ratón.

En primer lugar y debido a que el modelo del sistema completo es no lineal, será necesario su linealización para poder así hallar un modelo en espacio de estados lineal. Empleando la aplicación nativa de Simulink que permite linealizar (APPS>”Model Linearization”). Las matrices en espacio de estados del modelo linealizado obtenido serán las siguientes:

$$A = \begin{bmatrix} 0.9997 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -0.8306 & 1 & 0 & 6.441 \cdot 10^{-6} & 6.441 \cdot 10^{-6} & 6.441 \cdot 10^{-6} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.9981 & -0.0046 & -0.0046 & -0.0046 & 0 & 0 & 0 & -10^{-8} & -3.7 \cdot 10^{-7} \\ 0 & 1.3864 \cdot 10^{-5} & 0 & 0.9999 & -2.243 \cdot 10^{-5} & 0.0032 & 0 & 0 & 0 & -0.0271 & -0.6765 \\ 0 & 0 & 0 & 7.5973 \cdot 10^{-5} & 0.9983 & 4.875 \cdot 10^{-5} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 3.5208 \cdot 10^{-5} & 0.0017 & 0.9984 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.9995 & 0 & -10.0307 & -9.1844 \cdot 10^3 & -2.1392 \cdot 10^3 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.998 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.002 & 0.9586 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.0414 & -0.5449 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1.4972 & -0.6469 \end{bmatrix} \quad (44)$$

$$B = \begin{bmatrix} 0 & 1.1905 \cdot 10^{-4} \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0.0417 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (45)$$

$$C = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (46)$$

$$D = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (47)$$

Este modelo linealizado que se ha obtenido no es, sin embargo, continuo. El modelo tendrá un tiempo de muestreo de 0.0417 unidades de tiempo. Sabiendo que el controlador predictivo se llamará cada 1 unidad de tiempo (en el caso del sistema días), será necesario rediscretizar el modelo para dicho nuevo tiempo de muestreo.

Los estados del modelo linealizado serían los siguientes (consultar el Apartado 2.1 para el significado de cada variable, o en su defecto el apartado de Notación):

$$x = [w(t) \quad X_e(t) \quad X_n(t) \quad X_g(t) \quad X_s(t) \quad X_m(t) \quad C(t) \quad X_0(t) \quad X_1(t) \quad X_2(t) \quad X_3(t)]^T \quad (48)$$

Mientras que las salidas (tamaño de tumor, linfocitos y células endoteliales) y las acciones de control (dosis de quimioterapia y de antiangiogénicos):

$$y = [N(t) \quad C(t) \quad X_e(t)]^T \quad (49)$$

$$U = [u(t) \quad u_w(t)]^T \quad (50)$$

Para ello se ejecutará el comando “d2d” y se rediscretizará utilizando Tustin. El nuevo modelo discreto obtenido será el siguiente:

$$A = \begin{bmatrix} 0.9932 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -19.862 & 0.9992 & 0 & 1.54 \cdot 10^{-4} & 1.54 \cdot 10^{-4} & 1.57 \cdot 10^{-4} & 0 & -4.19 \cdot 10^{-7} & -1.86 \cdot 10^{-5} & -5.78 \cdot 10^{-5} & -6 \cdot 10^{-5} \\ 1.68 \cdot 10^{-4} & -1.71 \cdot 10^{-5} & 0.9555 & -0.107 & -0.1073 & -0.1092 & 0 & 2.91 \cdot 10^{-4} & 0.013 & 0.0402 & 0.0419 \\ -0.0032 & 3.32 \cdot 10^{-4} & 0 & 0.9965 & 8.82 \cdot 10^{-4} & 0.0753 & 0 & -0.0057 & -0.2516 & -0.7804 & -0.8129 \\ -2.71 \cdot 10^{-6} & 2.85 \cdot 10^{-7} & 0 & 0.0018 & 0.9606 & -0.0011 & 0 & -4.85 \cdot 10^{-6} & -2.16 \cdot 10^{-4} & -6.69 \cdot 10^{-4} & -7 \cdot 10^{-4} \\ -1.31 \cdot 10^{-6} & 1.37 \cdot 10^{-7} & 0 & 8.62 \cdot 10^{-4} & 0.0384 & 0.9626 & 0 & -2.34 \cdot 10^{-6} & -1.04 \cdot 10^{-4} & -3.23 \cdot 10^{-4} & -3.3 \cdot 10^{-4} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.988 & -105.33 & -4.68 \cdot 10^3 & -1.4 \cdot 10^4 & -2.56 \cdot 10^3 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.9531 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.0318 & 0.3272 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 8.06 \cdot 10^{-4} & 0.0359 & -0.9757 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 6.96 \cdot 10^{-4} & 0.031 & 0.096 & -0.9823 \end{bmatrix} \quad (51)$$

$$B = \begin{bmatrix} 0 & 0.0028 \\ -2 \cdot 10^{-7} & -0.0272 \\ 1.396 \cdot 10^{-4} & 2.2291 \cdot 10^{-7} \\ -0.0027 & -4.3282 \cdot 10^{-6} \\ -2.323 \cdot 10^{-6} & 0 \\ -1.121 \cdot 10^{-6} & 0 \\ -50.47 & 0 \\ 0.9775 & 0 \\ 0.0152 & 0 \\ 3.8626 \cdot 10^{-4} & 0 \\ 3.335 \cdot 10^{-4} & 0 \end{bmatrix} \quad (52)$$

$$C = \begin{bmatrix} -0.001 & 1.6 \cdot 10^{-4} & 0 & 0.9996 & 0.9999 & 1.017 & 0 & -0.0027 & -0.12 & -0.3744 & -0.39 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.99 & -50.47 & -2.24 \cdot 10^3 & -6.7 \cdot 10^3 & -1.2 \cdot 10^3 \\ -9.52 & 0.9996 & 0 & 7.4 \cdot 10^{-5} & 7.4 \cdot 10^{-5} & 7.53 \cdot 10^{-5} & 0 & -2 \cdot 10^{-7} & -8.9 \cdot 10^{-6} & -2.8 \cdot 10^{-5} & -2.9 \cdot 10^{-5} \end{bmatrix} \quad (53)$$

$$D = \begin{bmatrix} -0.0013 & -2.0766 \cdot 10^{-6} \\ -24.1835 & 0 \\ 0 & -0.013 \end{bmatrix} \quad (54)$$

Una vez que se tiene el modelo linealizado en espacio de estados a la frecuencia de muestreo a la que se implementará el algoritmo de control, basta con escribir el código que permitirá calcular las acciones de control adecuadas. Debe tenerse en cuenta que el código utiliza las Ecuaciones (14)-(43).

`%TFM-MIERA Andres Hernandez Rivera 2022`

`function U_control = mpc_quimio_func(X)`

`%Estados: x = [w;Xe;Xn;Xg;Xs;Xm;C;X0;X1;X2;X3]; ANTERIOR`

`%Salidas: y = [N;C;Xe];`

`%Señales de control: u = [u;u_w];`

`Define_matricesABCD;`

`nx=size(A,2);`

`nu=size(B,2);`

`ny=size(C,1);`

`U=X(nx+1:end);`

`ref1=0;`

`ref2=10e6;`

`ref3=1e4;`

`N2=7; %Horizonte de predicción: 7;7`

`N3=7; %Horizonte de control`

`%Sistema ampliado`

`M=[A B;zeros(nu,nx) eye(nu)];`

`N=[B;eye(nu)];`

`Q=[C zeros(ny,nu)];`

`Ry=[4.801e10 0 0 ;0 90 0; 0 0 100]; %4.801e10`

`Qu=1e-4*[10 0 ;0 1];`

`Q_hat=kron(eye(N3),Qu);`

`R_hat=kron(eye(N2),Ry);`

`%Mtx F`

`F=[];`

`for j=1:N2`

`F=[F;Q*M^j];`

`end`

`%Mtx H`

`H=zeros(N2*ny,N3*nu);`

`ii=0;`

`for i=1:ny:N2*ny`

`ii=ii+1;`

`jj=0;`

`for j=1:nu:N3*nu`

`jj=jj+1;`

`if i>=j`

`H(i:i+ny-1,j:j+nu-1)=Q*M^(ii-jj)*N;`

`end`

`end`

`end`

`Hqp=H'*R_hat*H+Q_hat;`

`Hqp=(Hqp+Hqp')/2;`

`%Restricciones`

`umax=[800;40];`

`umin=[-800;-40];`

`Umax=[800;40];`

`Umin=[0;0];`

`Ymax=1e1000*[1;1;1];`

`Ymin=[0;4e6;6e3];`

`w=[];`

Ilustración 4-1: Código MPC a bajo nivel I.

```

for j=0:N2-1
    w=[w;ref1;ref2;ref3];
end
Fqp=((F*X-w)'*R_hat*H)';

%restricciones incrementos de u
Au=[eye(nu*N3);-eye(nu*N3)];
bu=[kron(ones(N3,1),umax);-kron(ones(N3,1),umin)];

%Restricciones acción de control
T=tril(kron(ones(N3,N3),eye(nu)));
AU=[T;-T];
bU=[kron(ones(N3,1),(Umax-U));-kron(ones(N3,1),(Umin-U))];

%Restricciones en la salida
AY=[H;-H];
bY=[kron(ones(N2,1),Ymax)-F*X;-((kron(ones(N2,1),Ymin)-F*X))];

%Restricciones completas
Ac=[Au;AU;AY];
bc=[bu;bU;bY];
opciones=optimset('quadprog');
opciones.LargeScale='on';
opciones.MaxIter=15000;
opciones.Display='off';
opciones.Algorithm='interior-point-convex';
opciones.TolFun=0.0001;

[u_mpc,fval,flag]=quadprog(Hqp,Fqp,Ac,bc,[],[],[],[],[],[],opciones);
u_control=u_mpc(1:nu);

U_control=X(end-1:end)+u_control;

if U_control(1)<20
    U_control(1)=0;
end

end

```

Ilustración 4-2: Código MPC a bajo nivel II.

Cabe destacar que la sintonización del controlador se ha hecho mediante prueba y error. Los horizontes de predicción y de control se han establecido en 7 días para ambos valores, mientras que los pesos de los errores de las salidas y de las variaciones de las acciones de control son tal que se consigue el tratamiento más agresivo posible dentro de los límites marcados por las restricciones. Las matrices de peso serían, por tanto, las siguientes:

$$R_y = \begin{bmatrix} 4.801 \cdot 10^{10} & 0 & 0 \\ 0 & 90 & 0 \\ 0 & 0 & 100 \end{bmatrix} \quad (55)$$

$$Q_u = \begin{bmatrix} 10^{-3} & 0 \\ 0 & 10^{-4} \end{bmatrix} \quad (56)$$

El valor tan elevado del elemento (1,1) de la matriz R_y se debe a la prioridad que debe tener la eliminación del tumor frente a la no reducción de las otras dos salidas, además de las diferencias de órdenes de magnitud de los errores en las salidas (la segunda y tercera salida, $C(t)$ y $X_c(t)$, tienen errores de órdenes de magnitud muy superiores).

En este punto cabe recordar que el número de linfocitos no debe bajar nunca del 40% de su valor inicial ($4 \cdot 10^6$ linfocitos ya que el valor inicial es 10^7). Por otro lado, las células endoteliales nunca deberán bajar del 60% del valor inicial ($6\,000\text{ mm}^3$ ya que el valor inicial son $10\,000\text{ mm}^3$).

El esquema de Simulink que permitirá realizar las simulaciones acerca de la evolución del tratamiento y la enfermedad puede observarse en la Ilustración 4-3. Este esquema está compuesto por una serie de subsistemas: en gris, el subsistema MPC engloba los elementos que permiten implementar el controlador y que este sea capaz

de calcular las acciones de control pertinentes. Por otro lado, el funcionamiento y la evolución del organismo y del tumor del paciente se han implementado en los subsistemas con color. En efecto, las farmacocinéticas y las metabolizaciones de medicamentos se han implementado en los subsistemas azules (“Pharmacokinetics” para la quimioterapia y “Antiangiogenics” para los antiangiogénicos). Las magnitudes propias del organismo del paciente que sirven de indicadores del grado de intensidad de los efectos secundarios del tratamiento se encuentran en los subsistemas naranjas. Por último, la evolución del tumor y su interacciones con el organismo y el tratamiento se desarrollarán en el subsistema verde, titulado “Modelo Tumor”.

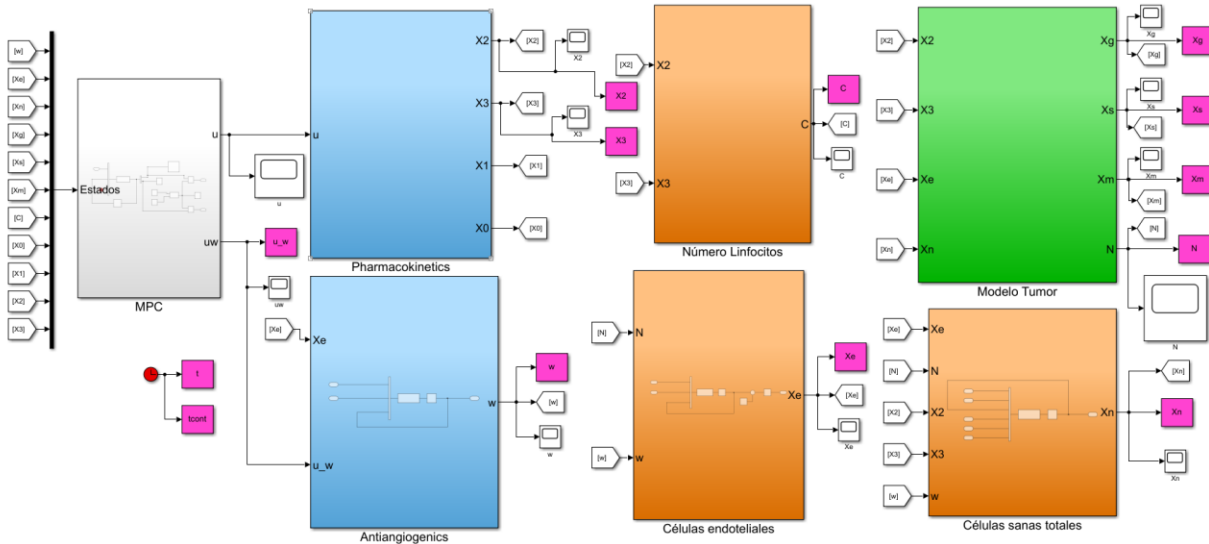


Ilustración 4-3: Esquema de Simulink del sistema en bucle cerrado I.

4.2.1. Resultados de la simulación de un año

En este apartado se procederá a presentar los resultados de simular el sistema completo en bucle cerrado, lo cual permitirá estudiar la efectividad del tratamiento establecido por el controlador:

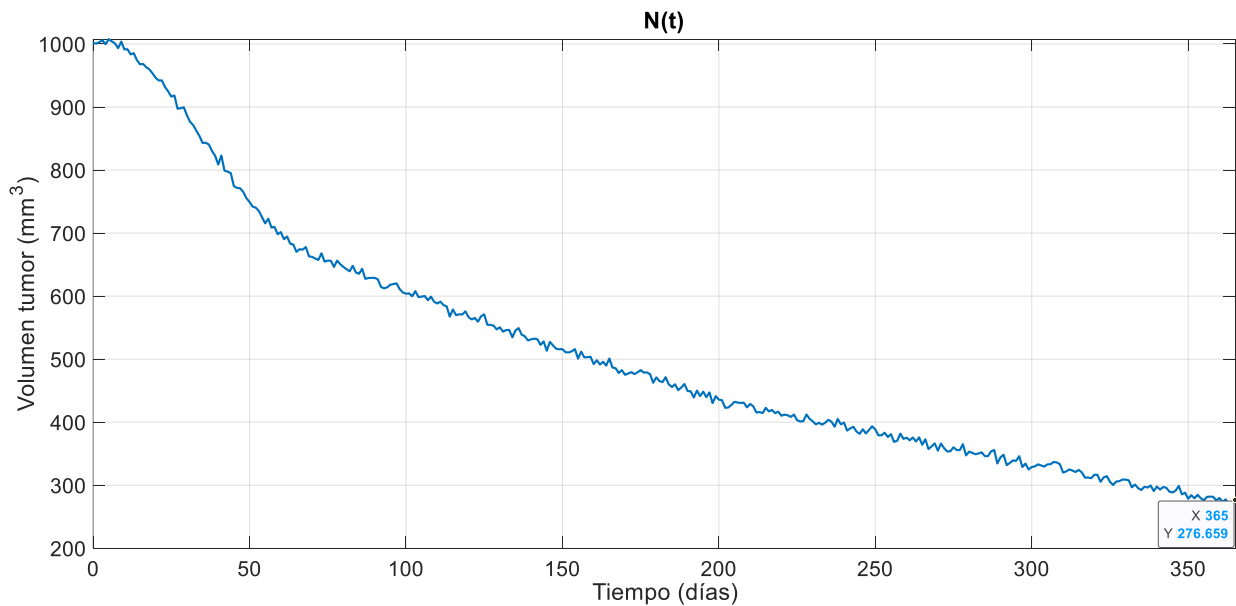


Ilustración 4-4: Evolución del tamaño del tumor a lo largo de un año.

Puede comprobarse como el ciclo de quimioterapia combinado con la administración de antiangiogénicos, permite lograr una reducción significativa del tamaño del tumor.

La dosificación de dichos fármacos sería la siguiente:

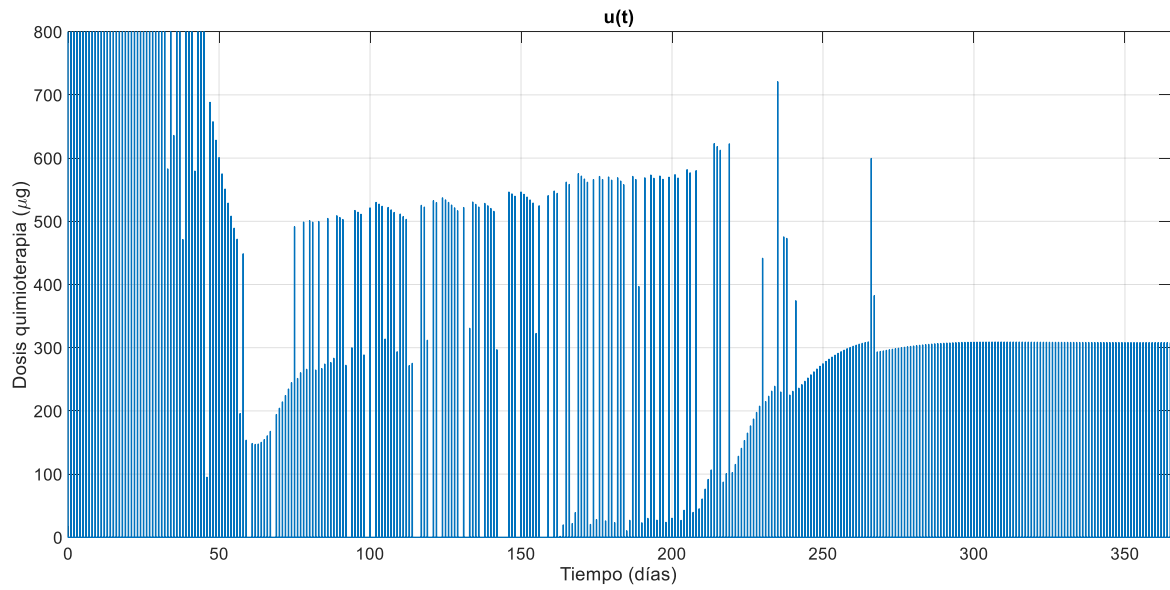


Ilustración 4-5: Dosis de quimioterapia aplicada.

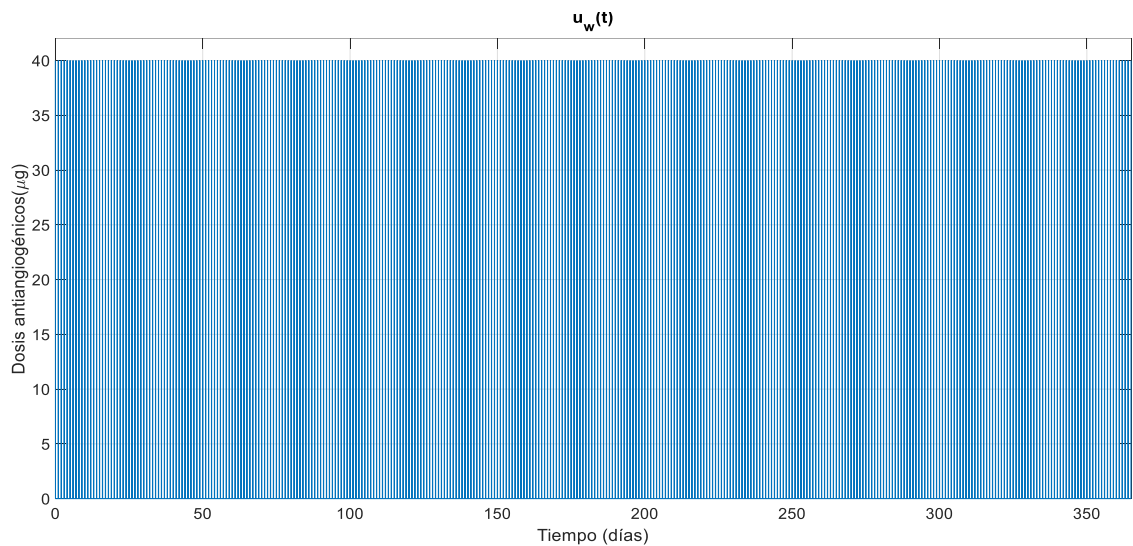


Ilustración 4-6: Dosis de antiangiogénicos aplicada.

Los efectos secundarios del tratamiento calculada por el algoritmo pueden estudiarse a través de los linfocitos y las células endoteliales:

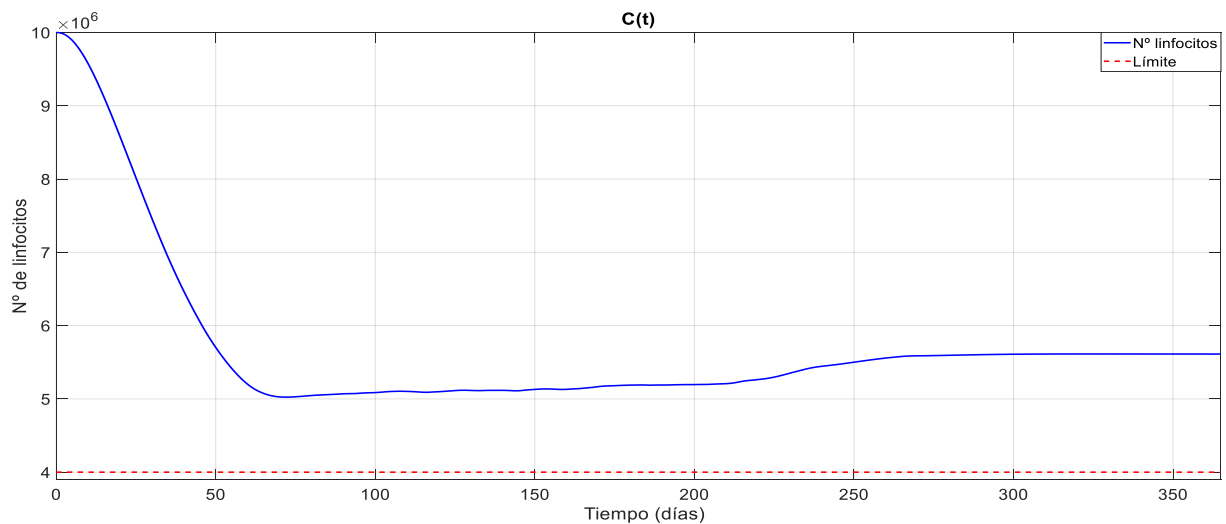


Ilustración 4-7: Evolución de los linfocitos.

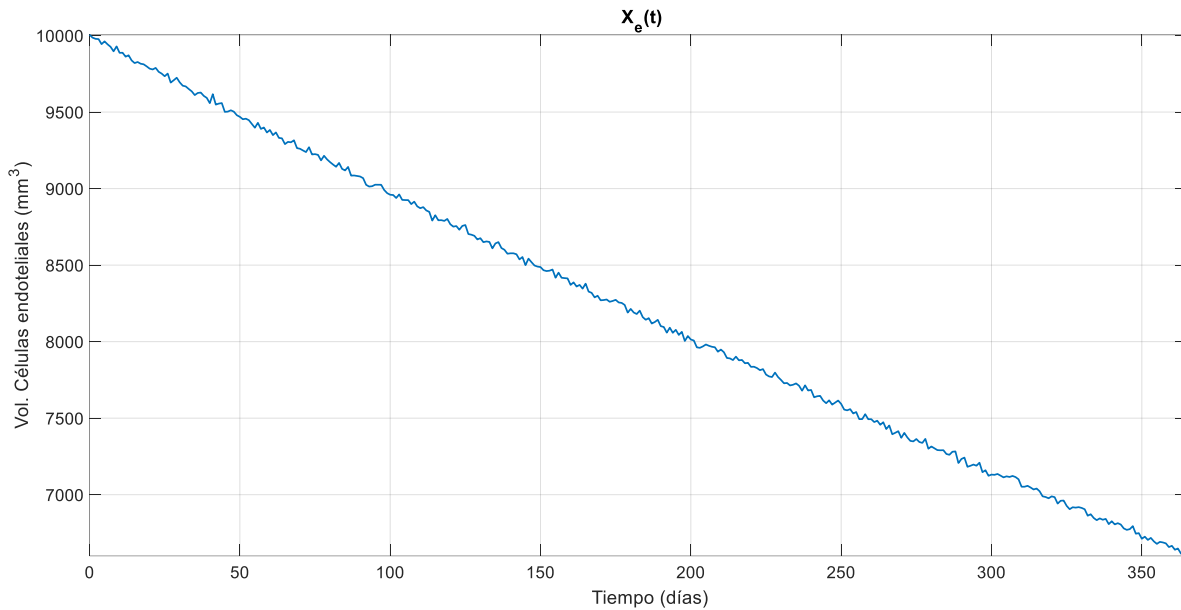


Ilustración 4-8: Evolución de las células endoteliales.

Puede comprobarse como los linfocitos y las células endoteliales están siempre por encima del límite de seguridad correspondiente (40% del inicial y 60% del inicial, respectivamente).

Cabría pensar que existe margen para hacer más agresivo el tratamiento; para lograrlo se necesitará añadir una saturación al código del MPC para evitar que un fallo puntual de *quadprog* (debido a unos pesos del tamaño del tumor mayores) no permitan simular el tratamiento. Dicha modificación se añadiría al final del código mostrado en la Ilustración 3-2:

```

if ((X(end-1)+u_control(1))>800&&(X(end)+u_control(2))>40)
    U_control = [800;40];
elseif (X(end-1)+u_control(1))>800
    U_control(1)=800;
    U_control(2) = X(end)+u_control(2);
elseif (X(end)+u_control(2))>40
    U_control(1) = X(end-1)+u_control(1);
    U_control(2)=40;
else
    U_control=X(end-1:end)+u_control;
end

```

Ilustración 4-9: Modificación del código del MPC.

Por otro lado, la matriz de pesos R_y asociada al término del error de las salidas en la función de coste del MPC ha sido modificada:

$$R_y = \begin{bmatrix} 5 \cdot 10^{12} & 0 & 0 \\ 0 & 5 & 0 \\ 0 & 0 & 100 \end{bmatrix} \quad (57)$$

La nueva evolución del tamaño del tumor será la siguiente:

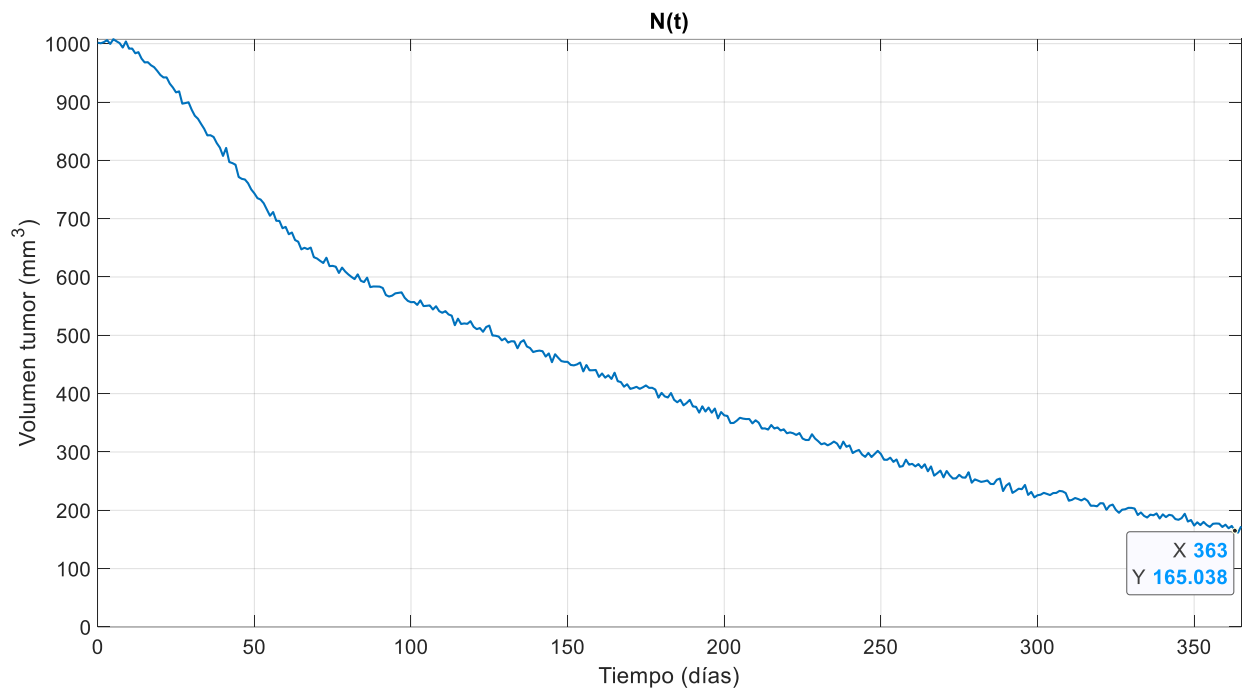


Ilustración 4-10: Evolución del tamaño del tumor (MPC agresivo).

Puede comprobarse como se consigue una reducción del tamaño del tumor adicional, simplemente teniendo un controlador más agresivo. El ciclo de antiangiogénicos aplicado será igual al mostrado para el caso anterior en la Ilustración 3-6. Por otro lado, la quimioterapia administrada será:

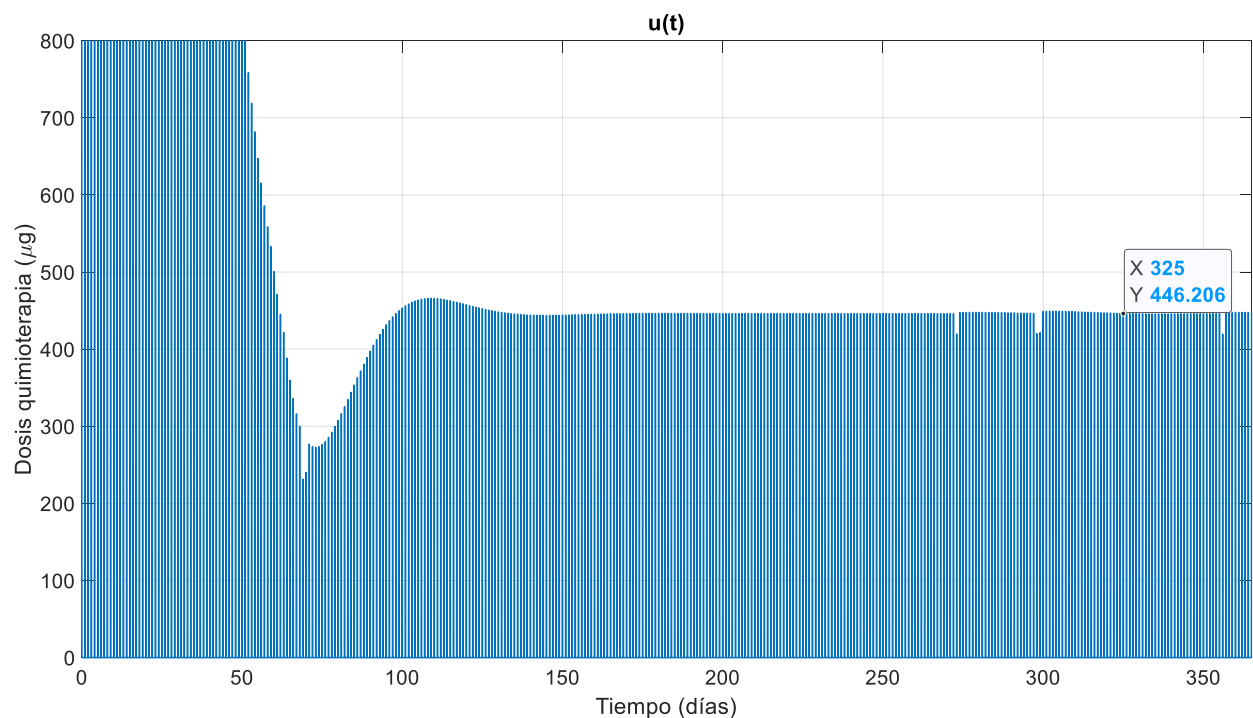


Ilustración 4-11: Dosis de quimioterapia administrada (MPC agresivo).

Por otro lado, al ser el tratamiento de antiangiogénicos igual al caso anterior, la evolución de las células endoteliales también será equivalente a la mostrada en la Ilustración 3-8. La evolución de los linfocitos será la siguiente:

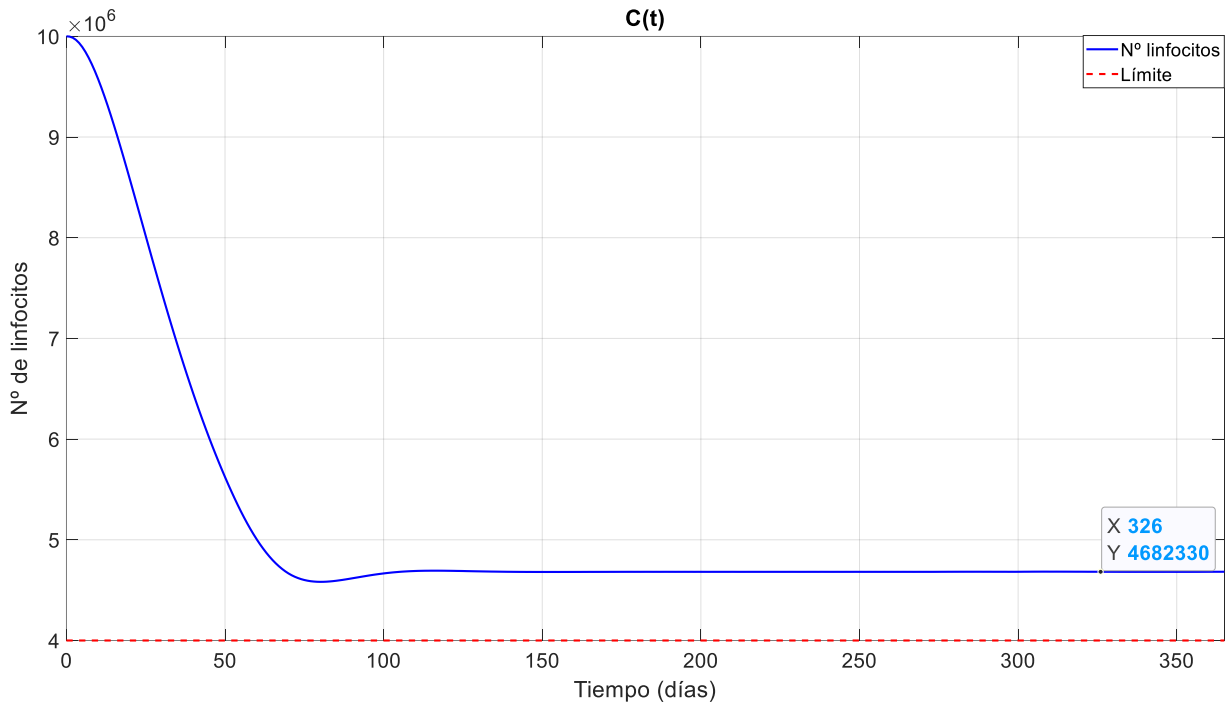


Ilustración 4-12: Evolución de los linfocitos (MPC agresivo).

La Ilustración 3-12 muestra como el algoritmo de control predictivo sigue satisfaciendo la restricción del número de linfocitos, al mismo tiempo que se consigue una mayor reducción del tumor. Por otro lado, cabe destacar que el tratamiento de quimioterapia mostrado en la Ilustración 3-11 será de más fácil aplicación debido a unas variaciones de la dosis de medicamento más dosis, si se compara con la Ilustración 3-5.

5. ESTUDIO ESTOCÁSTICO DEL MPC

En los apartados anteriores se había considerado que el sistema tenía en sus diferentes estados un ruido blanco con una potencia adecuada al orden de magnitud de la variable en cuestión. Reformulando el desarrollo teórico del controlador predictivo y haciendo un pequeño estudio estocástico, puede lograrse que el algoritmo sea más robusto ante la presencia de incertidumbres.

5.1. Reformulación teórica del MPC

Si se redefinen las Ecuaciones (14) y (15) para incluir un término que modele la existencia de incertidumbres se puede obtener:

$$x[k + 1] = A \cdot x[k] + B \cdot u[k] + E \cdot d[k] \quad (58)$$

$$y[k] = C \cdot x[k] + D \cdot u[k] \quad (59)$$

donde $d[k]$ representará el ruido actual de la magnitud asociada (en este caso estará asociada al tamaño total del tumor). En este caso, también se puede asumir que la matriz D es nula. Repitiendo el cambio de variable de la Ecuación (16), ampliando las ecuaciones del modelo como en (17) y (18) y teniendo en cuenta que el término del error puede expresarse tanto en la ecuación del estado como de las salidas (en este caso se opta por la segunda, ya que el ruido afectará a una de dichas salidas) da lugar a:

$$\hat{x}_{k+1} = M \cdot \hat{x}_k + N \cdot \Delta u[k] \quad (60)$$

$$y[k] = Q \cdot \hat{x}_k + E \cdot d_k \quad (61)$$

Si se desarrolla la Ecuación (61) para sucesivos instantes de predicción de las salidas del sistema se obtiene:

$$y[k + 1] = Q \cdot M \cdot \hat{x}_k + Q \cdot N \cdot \Delta u[k] + E \cdot d[k + 1] + E \cdot d[k] \quad (62)$$

$$y[k + 2] = Q \cdot M^2 \cdot \hat{x}_k + Q \cdot M \cdot N \cdot \Delta u[k] + Q \cdot N \cdot \Delta u[k + 1] + E \cdot d[k + 2] + E \cdot d[k + 1] + E \cdot d[k] \quad (63)$$

Por tanto, la formulación de la predicción puede extenderse hasta el horizonte de predicción N_2 como:

$$y[k + N_2] = Q \cdot M^{N_2} \cdot \hat{x}_k + Q \cdot M^{N_3-1} \cdot N \cdot \Delta u[k] + \dots + Q \cdot N \cdot \Delta u[k + N_3 - 1] + E \cdot d[k] + \dots + E \cdot d[k + N_2] \quad (64)$$

Si se formula la Ecuación (64) en formato matricial:

$$\begin{bmatrix} y[k + 1] \\ y[k + 2] \\ \vdots \\ y[k + N_2] \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} Q \cdot M \\ Q \cdot M^2 \\ \vdots \\ Q \cdot M^{N_2} \end{bmatrix} \cdot \hat{x}_k + \begin{bmatrix} Q \cdot N & 0 & 0 & \dots & 0 \\ Q \cdot M \cdot N & Q \cdot N & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ Q \cdot M^{N_3-1} \cdot N & \dots & \dots & \dots & Q \cdot N \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} \Delta u[k] \\ \Delta u[k + 1] \\ \vdots \\ \Delta u[k + N_3] \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} E & 0 & \dots & 0 \\ E & E & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \vdots \\ E & E & \dots & E \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} d[k] \\ d[k + 1] \\ \vdots \\ d[k + N_2] \end{bmatrix} \quad (65)$$

la Ecuación (29) puede reescribirse:

$$\hat{y} = F \cdot \hat{x}_k + H \cdot \widehat{\Delta u} + H_d \cdot \hat{d} \quad (66)$$

Al igual que en la Ecuación (30), la matriz H es una matriz triangular inferior de tamaño $(N_2 \times n_y) \times (N_3 \times n_u)$, y la matriz F es de tamaño $(N_2 \times n_y) \times (n_x + n_u)$. Por otro lado, la matriz H_d también será una triangular inferior, tendrá un tamaño de $(N_3 \times n_y) \times (N_3 \times n_d)$, donde n_d representa el número de perturbaciones.

Desarrollando la función de coste como se hizo en las Ecuaciones (32) y (33):

$$J = (F \cdot \hat{x}_k + H \cdot \widehat{\Delta u} + H_d \cdot \hat{d} - W)^T \cdot \overline{R}_y \cdot (F \cdot \hat{x}_k + H \cdot \widehat{\Delta u} + H_d \cdot \hat{d} - W) + \widehat{\Delta u}^T \cdot \overline{Q}_u \cdot \widehat{\Delta u} \quad (67)$$

Desarrollando la ecuación (67) y desechando todos los términos que no contengan $\widehat{\Delta u}$:

$$J_{\widehat{\Delta u}} = \hat{x}_k^T F^T \overline{R}_y H \widehat{\Delta u} + \widehat{\Delta u}^T H^T \overline{R}_y F \hat{x}_k + \widehat{\Delta u}^T H^T \overline{R}_y H \widehat{\Delta u} + \widehat{\Delta u}^T H^T \overline{R}_y H_d \hat{d} + \hat{d}^T H_d^T \overline{R}_y H \widehat{\Delta u} - \widehat{\Delta u}^T H^T \overline{R}_y W - W^T \overline{R}_y H \widehat{\Delta u} + \widehat{\Delta u}^T \overline{Q}_u \widehat{\Delta u} \quad (68)$$

Reagrupando la Ecuación (68):

$$J_{\widehat{\Delta u}} = \widehat{\Delta u}^T \cdot (H^T \cdot \overline{R}_y \cdot H + \overline{Q}_u) \cdot \widehat{\Delta u} + 2 \cdot (\hat{x}_k^T F^T + \hat{d}^T H_d^T - W^T) \cdot \overline{R}_y \cdot H \cdot \widehat{\Delta u} = \widehat{\Delta u}^T \cdot (H^T \cdot \overline{R}_y \cdot H + \overline{Q}_u) \cdot \widehat{\Delta u} + 2 \cdot (F \hat{x}_k + H_d \hat{d} - W)^T \cdot \overline{R}_y \cdot H \cdot \widehat{\Delta u} \quad (69)$$

donde pueden definirse las matrices:

$$H_{qp} = (H^T \cdot \overline{R}_y \cdot H + \overline{Q}_u); F_{qp}^T = (F \hat{x}_k + H_d \hat{d} - W)^T \cdot \overline{R}_y \cdot H \quad (70)$$

Para hallar el punto donde se alcance el mínimo de la función de coste, bastará con derivar parcialmente $J_{\widehat{\Delta u}}$ respecto a $\widehat{\Delta u}$:

$$\frac{\partial J_{\widehat{\Delta u}}}{\partial \widehat{\Delta u}} = 2 \cdot (H^T \cdot \overline{R}_y \cdot H + \overline{Q}_u) \cdot \widehat{\Delta u} + 2 \cdot (F \hat{x}_k + H_d \hat{d} - W)^T \cdot \overline{R}_y \cdot H = 0 \quad (71)$$

Por tanto, el vector de acciones de control para el cual la función de coste se hace mínima será:

$$\widehat{\Delta u}^* = (H^T \cdot \overline{R}_y \cdot H + \overline{Q}_u)^{-1} \cdot H^T \cdot \overline{R}_y \cdot (W - F \hat{x}_k - H_d \hat{d}) \quad (72)$$

5.2. Implementación en MATLAB® del término estocástico

Para poder implementar lo desarrollado en el apartado anterior, será necesario establecer en qué variable o variables se va a implementar el estudio estocástico. Dentro del sistema a tratar, el tamaño total del tumor supone la salida más importante del modelo. Atendiendo a la bibliografía, el artículo [18] especifica el error de la medida de distintos métodos de medición del tamaño de tumores.

Teniendo en cuenta que en este documento se tratan con tumores cuyos tamaños oscilan dentro del rango de 0-1000 mm³, puede establecerse que el error de medida del tumor tendrá una desviación típica de aproximadamente 8.2 mm³ (para un tamaño medio de 130 mm³).

Una vez conocido este dato, solo faltará realizar unas pequeñas modificaciones al código presentado en las Ilustraciones 4-1, 4-2 y 4-9, para poder implementar esta nueva funcionalidad.

```

%TFM-MIERA Andres Hernandez Rivera 2022
function U_control = mpc_quimio_func_estocastico_sinesc(X)

%Estados: x = [w;Xe;Xn;Xg;Xs;Xm;C;X0;X1;X2;X3]; ANTERIOR
%Salidas: y = [N;C;Xe];
%Señales de control: u = [u;u_w];

definematricesABCD;
E = [1;0;0];

N2=7; %Horizonte de predicción
N3=7; %Horizonte de control

d = normrnd(0,sqrt(67.2),N2,1);
d(1) = 0;

nx=size(A,2);
nu=size(B,2);
ny=size(C,1);
nd=size(E,2);
U=X(nx+1:end);

ref1=0;
ref2=10e6;
ref3=1e4;

(...)

%Mtx H y Hd
H=zeros(N2*ny,N3*nu);
Hd = zeros(N2*ny,N2*nd);
ii=0;
for i=1:ny:N2*ny
    ii=ii+1;
    jj=0;
    for j=1:nu:N3*nu
        jj=jj+1;
        if i>=j
            H(i:i+ny-1,j:j+nu-1)=Q*M^(ii-jj)*N;
        end
    end
    for j=1:nd:N2*nd
        if i>=j
            Hd(i:i+ny-1,j:j+nd-1)=E;
        end
    end
end

(...)

for j=0:N2-1
w=[w;ref1;ref2;ref3];
end
Fqp=((F*X+Hd*d-w)*R_hat*H)';

%restricciones incrementos de u
Au=[eye(nu*N3);-eye(nu*N3)];
bu=[kron(ones(N3,1),umax);-kron(ones(N3,1),umin)];

(...)

```

Ilustración 5-1: Modificaciones al código con estudio estocástico.

En la Ilustración 5-1 se han señalado las partes del código que han sido añadidas o modificadas escribiéndolas en rojo. El código ha sido modificado para que el algoritmo tenga en cuenta el término asociado al error presentado en el Apartado 5.1.

Si se vuelve a simular el sistema completo, se obtendrán los siguientes resultados:

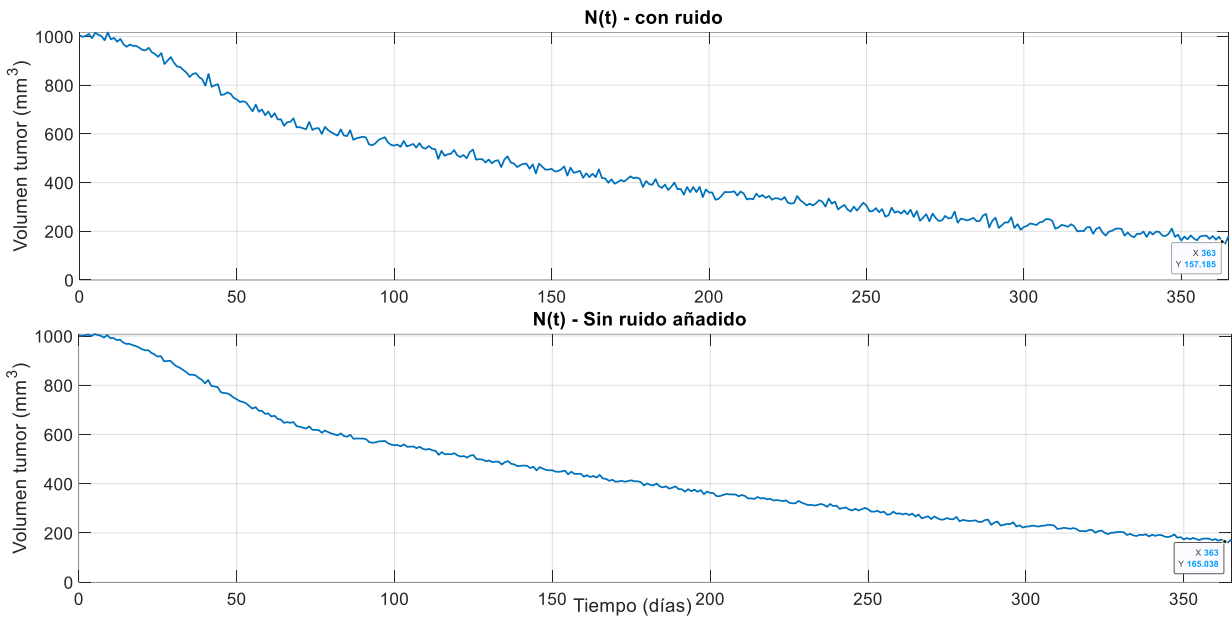


Ilustración 5-2: Evolución del tamaño del tumor (término estocástico simple).

La Ilustración 5-2 muestra, en su gráfica superior, los resultados de aplicar las modificaciones de código mostradas en la Ilustración 5-1. La gráfica inferior, que es la misma que la mostrada en la Imagen 4-10, pone de manifiesto que es menos ruidosa. Ello se debe a que el error introducido tendrá ahora una varianza de 67.2, frente a los 7.2 originales que tendría en la primera imagen. Puede comprobarse como el sistema funciona correctamente a pesar de tener medidas más ruidosas. El ciclo de quimioterapia diseñado por el algoritmo de control predictivo será la siguiente:

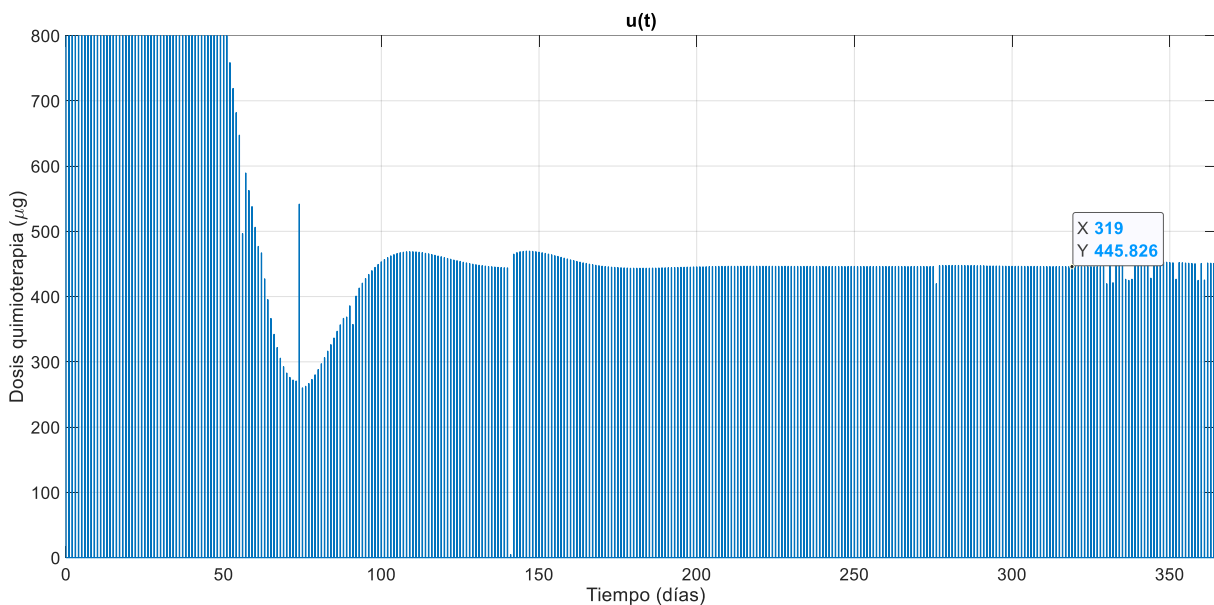


Ilustración 5-3: Dosis de quimioterapia administrada (término estocástico simple).

A su vez, comparando las Ilustraciones 4-11 y 5-3, puede comprobarse como existen diferencias entre ambas administraciones de TM. El término estocástico modificará la acción de control de forma que se asegure el correcto funcionamiento del sistema en bucle cerrado a pesar de la existencia de errores de medida significativos.

El hecho de que el sistema siga funcionando de forma correcta a pesar de la presencia de incertidumbres importantes es sumamente relevante. El modelado de sistemas biológicos, la parametrización de la farmacocinética y la medida de variables bioquímicas pueden acarrear errores importantes. De esta forma, que el MPC esté programado para tener en cuenta la presencia de estos errores y que siga actuando de forma correcta acerca la implementación de estos desarrollos en pacientes reales.

Como comprobación, se mostrará la evolución de los linfocitos para asegurar que no se incumplen las limitaciones establecidas:

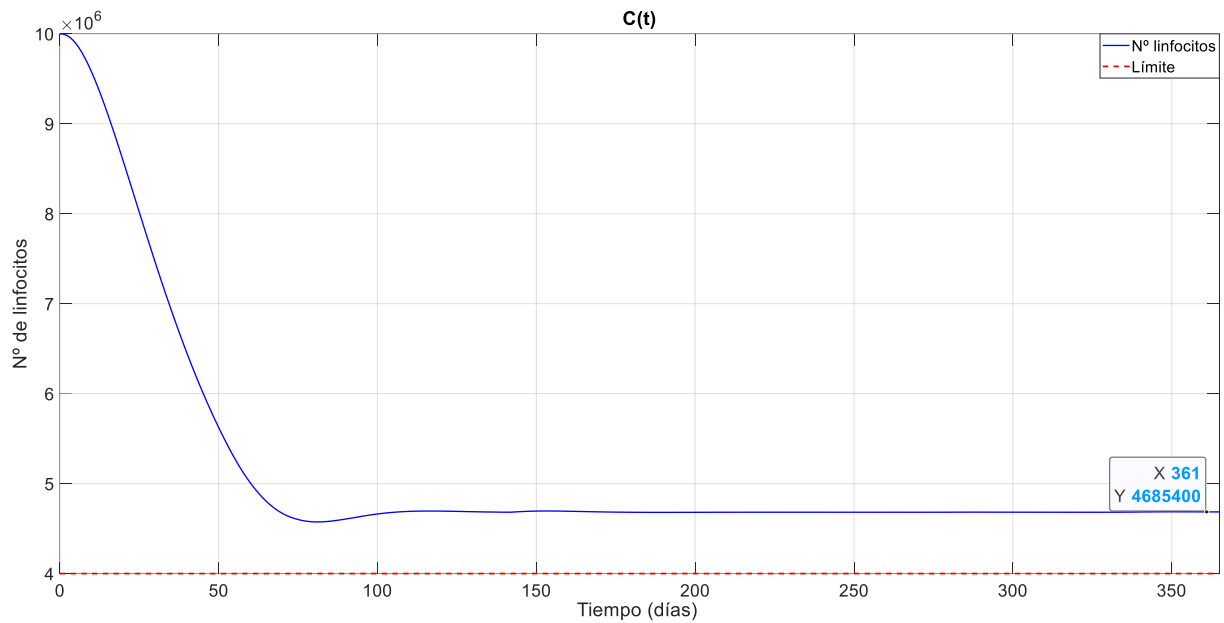


Ilustración 5-4: Evolución de los linfocitos (término estocástico simple).

Se puede asegurar por tanto que el tratamiento será seguro en cuanto a las limitaciones del número de linfocitos. Otras dos variables importantes del sistema, las dosis de antiangiogénicos administrados y la evolución de las células endoteliales, tendrán una evolución similar al mostrado en las Ilustraciones 4-6 y 4-8:

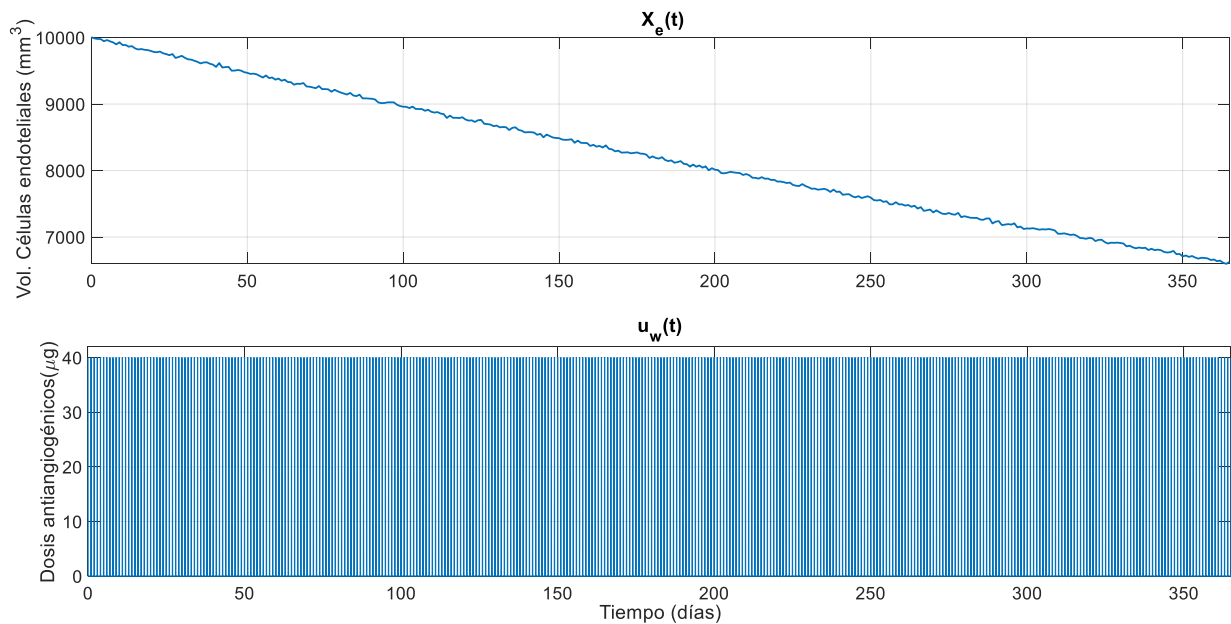


Ilustración 5-5: Evolución de las células endoteliales (arriba) y dosificación de antiangiogénicos (abajo).

5.3. MPC estocástico con múltiples escenarios

Finalmente, para facilitar un diseño correcto del tratamiento y asegurar, por tanto, su eficacia y seguridad, será necesario el diseño de diferentes escenarios que abarquen diferentes posibles evoluciones del ciclo de fármaco y el tumor.

En efecto, al plantearle diferentes escenarios al controlador predictivo, este algoritmo deberá calcular un conjunto de acciones de control que sean válidas para todos los escenarios. De esta forma, se consigue asegurar una cierta robustez del sistema completo en bucle cerrado y así sea más inmune a las diferentes incertidumbres que puedan afectar al modelo o las medidas [19].

Atendiendo lo indicado en [20] y en [21], el número de escenarios necesario podrá calcularse mediante la siguiente ecuación:

$$N_s \geq \frac{z + 1 + \ln\left(\frac{1}{\beta}\right) + \sqrt{2(z + 1) \ln\left(\frac{1}{\beta}\right)}}{\delta_x} \quad (73)$$

donde δ_x representa el nivel de riesgo aceptable de incumplimiento de las restricciones (10% en este caso), z representa el número de acciones de control (dos en este caso: quimioterapia y antiangiogénicos) y β representa el nivel de confianza (se va a tomar un valor pequeño de 10^{-4}) [20]. Esto da como resultado la necesidad de considerar unos 197 escenarios.

Este elevado número de escenarios acarrea, como se verá a continuación, una carga computacional excesiva. Por ello, en este documento se trabajará con tres escenarios:

- Un primer escenario equivalente al estudiado en el Apartado anterior, 5.2, en el que se consideraba un error en la medida del tamaño del tumor de media 0 y varianza 67.2.
- Un segundo escenario en el que el error de la medida del tamaño del tumor tendrá una media de 67.2 y varianza del mismo valor.
- Y un último escenario en el que la media será de -67.2 y varianza igual a los dos casos anteriores.

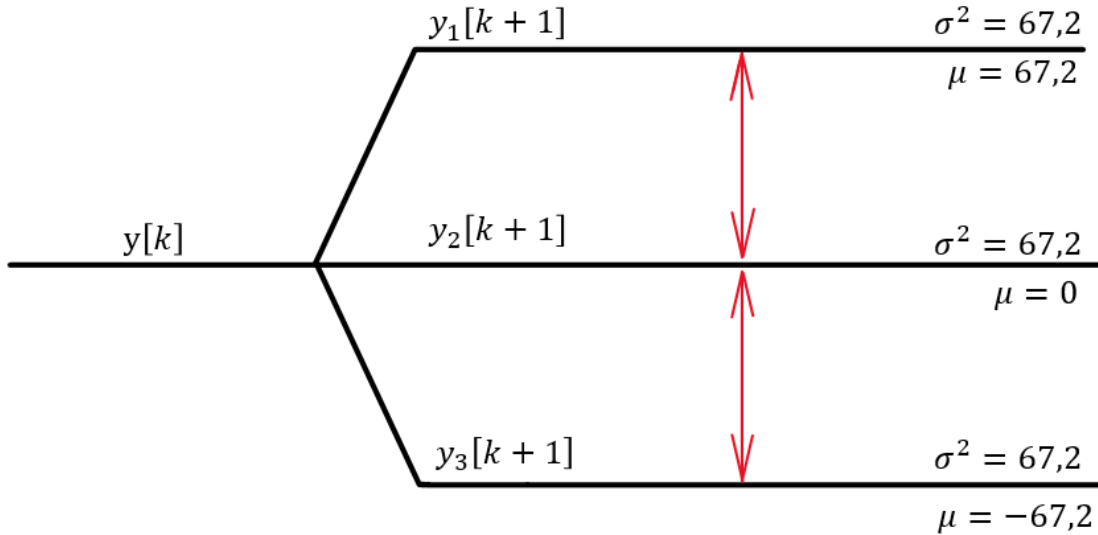


Ilustración 5-6: Esquema de los escenarios planteados en el sistema.

Considerando tres escenarios será necesario reformular las Ecuaciones (58)-(59):

$$\begin{bmatrix} x[k+1]_{E1} \\ x[k+1]_{E2} \\ x[k+1]_{E3} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} A & 0 & 0 \\ 0 & A & 0 \\ 0 & 0 & A \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} x[k]_{E1} \\ x[k]_{E2} \\ x[k]_{E3} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} B \\ B \\ B \end{bmatrix} \cdot u[k] + \begin{bmatrix} E & 0 & 0 \\ 0 & E & 0 \\ 0 & 0 & E \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} d[k]_{E1} \\ d[k]_{E2} \\ d[k]_{E3} \end{bmatrix} \quad (74)$$

$$\begin{bmatrix} y[k]_{E1} \\ y[k]_{E2} \\ y[k]_{E3} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} C & 0 & 0 \\ 0 & C & 0 \\ 0 & 0 & C \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} x[k]_{E1} \\ x[k]_{E2} \\ x[k]_{E3} \end{bmatrix} \quad (75)$$

Cabe destacar que el vector de acciones de control no es extendido ya que, como se indicó anteriormente, las dosis calculadas deberán ser únicas y válidas para todos los escenarios.

Esta extensión del problema implica que otros parámetros del algoritmo del MPC deberán ser extendidos. En efecto, el vector de referencias, la matriz de pesos asociada al error de las salidas (R_y), el vector de restricciones de salidas (tanto restricciones superiores como inferiores) y el vector de estados deberán ampliarse según el número de escenarios considerados.

Estas ampliaciones serán equivalentes a las vistas en las Ecuaciones (74)-(75). Los vectores de restricciones y referencias se deberán extender siguiendo una estructura de vector columna, mientras que el vector de pesos se extenderá siguiendo una matriz identidad.

Se mostrará a continuación el código que ha permitido implementar esta sección. Cabe destacar que las partes comunes del algoritmo se han agrupado dentro de una sub-función llamada “calcula_mpc” a la que solo será necesario darle los diferentes parámetros (extendidos o no según corresponda) y que devolverá las acciones de control calculadas por el solver. Las líneas de código que varían se han resaltado en rojo para facilitar su comprensión e identificación:

```
%TFM-MIERA Andres Hernandez Rivera 2022
function U_control = mpc_quimio_func_estocastico(X)

%Estados: x = [w;Xe;Xn;Xg;Xs;Xm;C;X0;X1;X2;X3]; ANTERIOR
%Salidas: y = [N;C;Xe];
%Señales de control: u = [u;u_w];

definematricesABCD;
E = [1;0;0];

nx=size(A,2);
nu=size(B,2);
Ns=3;

ref1=0;
ref2=10e6;
ref3=1e4;
ref = [ref1;ref2;ref3];
refg = kron(ones(Ns,1),ref);

N2=7; %Horizonte de predicción
N3=7; %Horizonte de control

Ag = kron(eye(Ns),A);
Bg = kron(ones(Ns,1),B);
Cg = kron(eye(Ns),C);
Eg = kron(eye(Ns),E);

d1 = normrnd(67.2,sqrt(67.2),N2,1);
d1(1) = 0;
d2 = normrnd(0,sqrt(67.2),N2,1);
d2(1) = 0;
d3 = normrnd(-67.2,sqrt(67.2),N2,1);
d3(1) = 0;
d=[];
for i=1:1:N2
    d=[d;d1(i);d2(i);d3(i)];
end
```

Ilustración 5-7: Código con estudio estocástico de escenarios múltiples I.

```

Ry=[5e12 0 0 ;0 5 0; 0 0 100];%4.801e10
Qu=1e-4*[10 0 ;0 1];

Ryg=kron(eye(Ns),Ry)*diag([0.1 0.1 0.1 0.8 0.8 0.8 0.1 0.1 0.1]);

%Restricciones
umax=[800;40];
umin=[-800;-40];
Umax=[800;40];
Umin=[0;0];
Ymax=1e1000*[1;1;1];
Ymin=[0;4e6;6e3];
Ymaxg = kron(ones(Ns,1),Ymax);
Yming= kron(ones(Ns,1),Ymin);

Xg = [kron(ones(Ns,1),X(1:nx));X(nx+1:end)];

u_mpc = calcula_mpc(Ag,Bg,Cg,Eg,N2,N3,refg,d,Ryg,Qu,umax,umin,Umax,Umin,Ymaxg,Yming,Xg);

u_control=u_mpc(1:nu);
(...)

```

Ilustración 5-8: Código con estudio estocástico de escenarios múltiples II.

El código de “calcula_mpc” será equivalente al mostrado en las Ilustraciones (4-1) y (4-2). Por tanto, el resto de los parámetros utilizados en el desarrollo del algoritmo y que no han sido nombrados en este apartado, nacerán del mismo sistema de ecuaciones que el presentado en (58)-(72). Por ejemplo, el cálculo de las matrices M y N de la Ecuación (60) se realizará a partir de las matrices del espacio de estado extendidas para los tres escenarios.

Una vez se ha implementado el código que implementa esta sección, se puede proceder a su simulación en Simulink®, lo que arrojará los siguientes resultados:

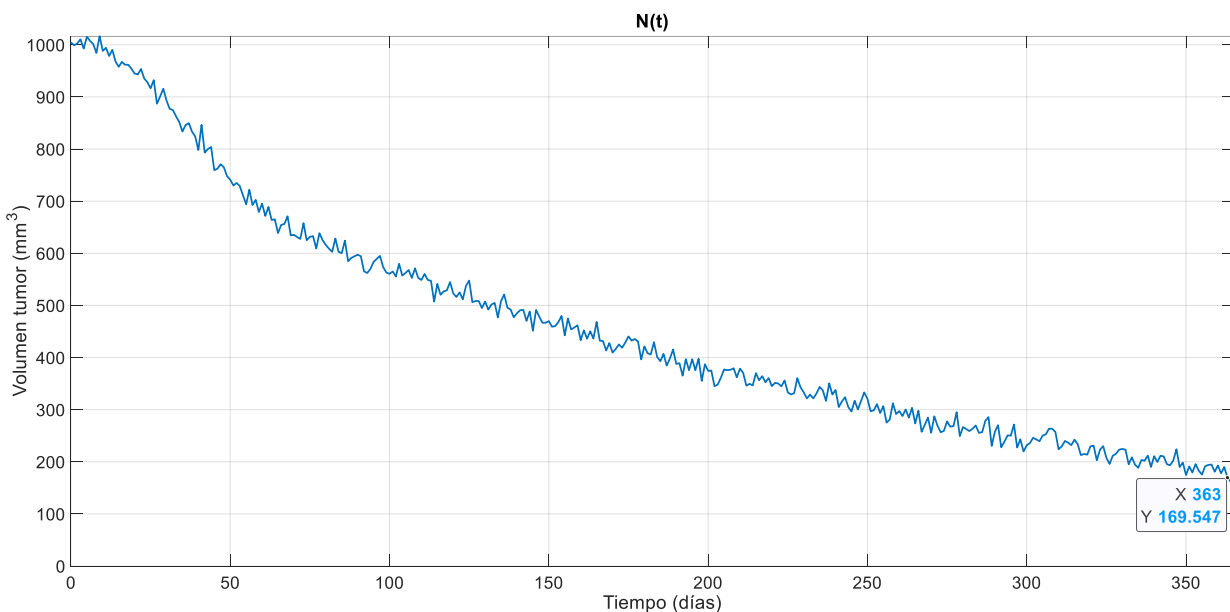


Ilustración 5-9: Evolución del tamaño del tumor (escenarios múltiples).

Puede comprobarse como la evolución del tumor obtenida es muy similar a la presentada en el apartado anterior en la Ilustración 5-2. El ciclo de quimioterapia implementado será el siguiente:

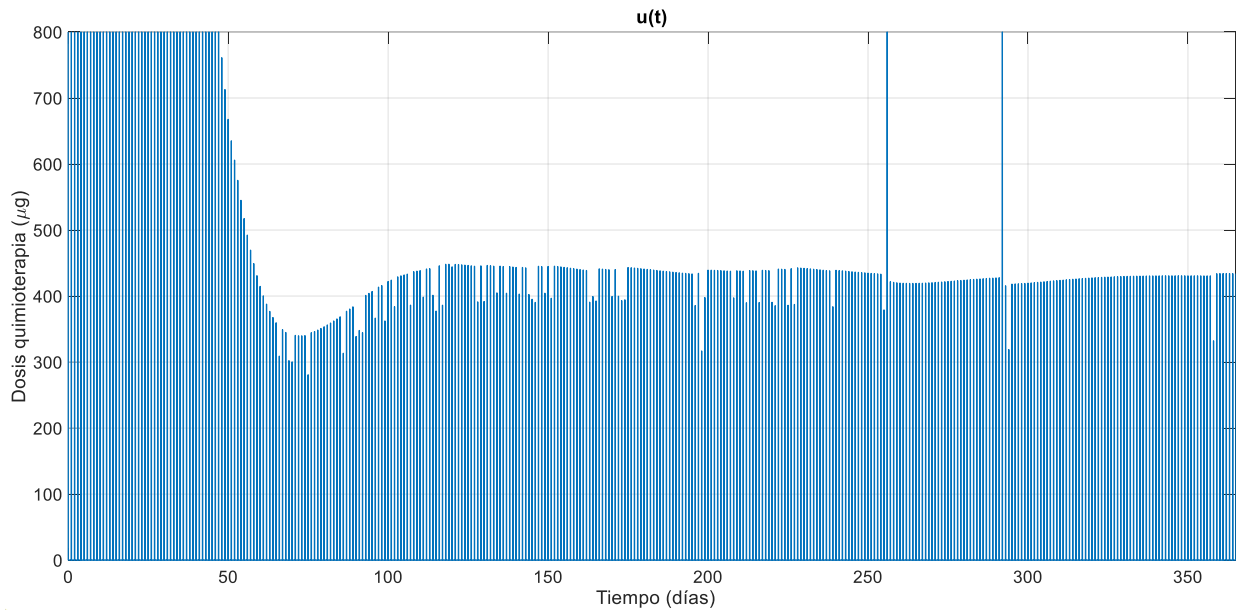


Ilustración 5-10: Dosis de quimioterapia administrada (escenarios múltiples).

El hecho de que el MPC esté considerando tres escenarios de forma simultánea y que tenga que calcular una dosis válida para todos ellos da lugar a las divergencias entre los tratamientos diseñados en las Ilustraciones 5-2 y 5-5. Cuanto más escenarios considere el algoritmo, se tendrá una mayor seguridad de que el sistema no incumplirá restricciones debido a la presencia de incertidumbres (tanto de medida como de modelo).

Como comprobación de la correcta aplicación del fármaco, se muestra a continuación la evolución anual del número de linfocitos:

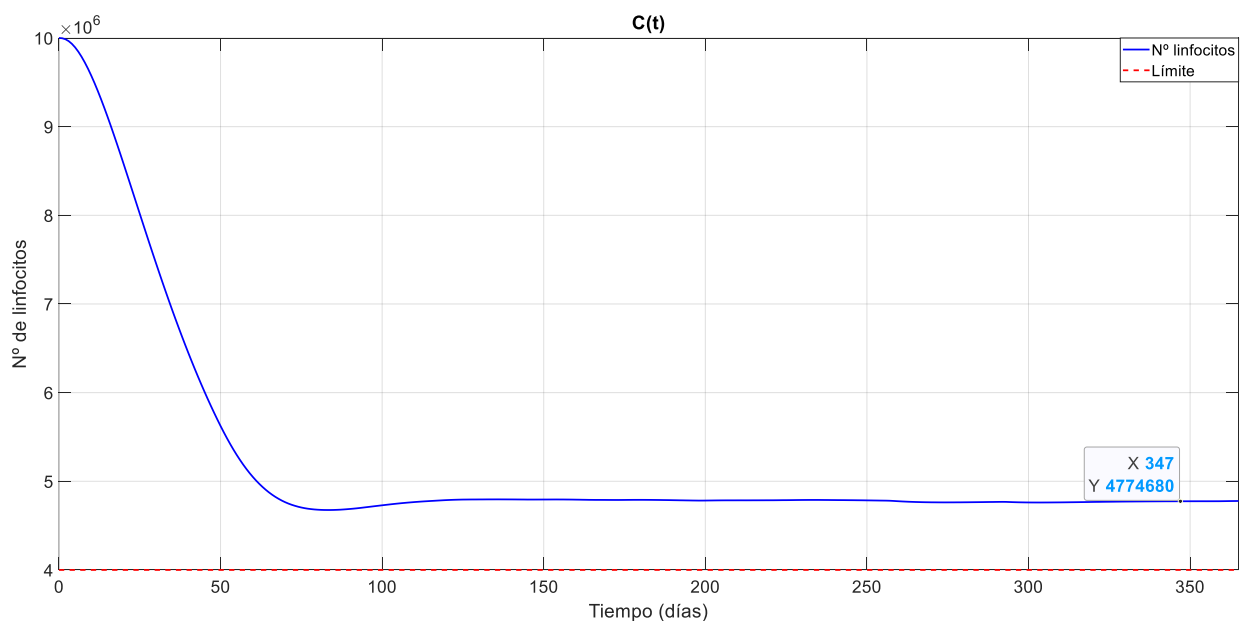


Ilustración 5-11: Evolución de los linfocitos (escenarios múltiples).

Al quedar el número de este tipo de células del sistema inmunológico siempre por encima del límite de seguridad del 40% del valor inicial, puede afirmarse que este ciclo de quimioterapia será seguro para el ratón. Por otro lado, y al igual que se hizo en el apartado anterior (5.2), se mostrarán tanto la evolución del volumen de células endoteliales además del ciclo de antiangiogénicos administrados. Los resultados obtenidos serán muy similares a los de la Ilustración 5-5.

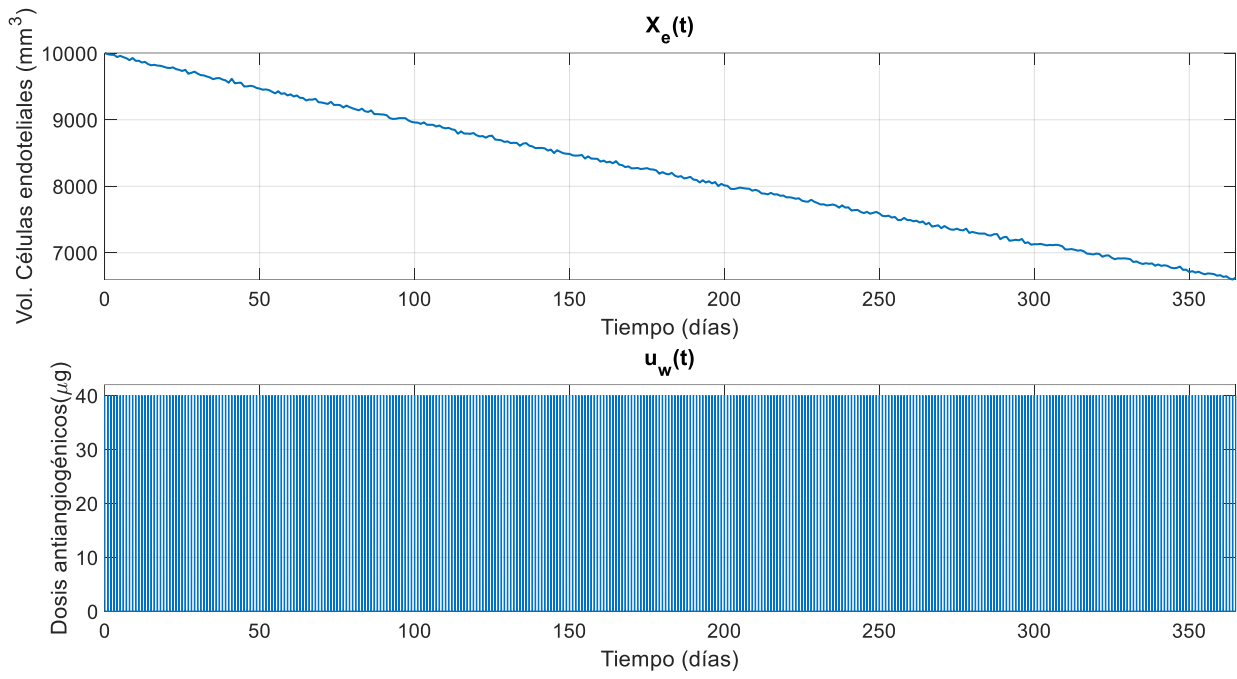


Ilustración 5-12: Volumen células endoteliales (arriba) y antiangiogénicos (abajo). Escenarios múltiples.

6. CONCLUSIONES

Este Trabajo Fin de Máster ha sido una continuación de la línea marcada en el TFG y TFM anteriores del alumno, todos ellos enmarcados en el “boom” que está habiendo actualmente en el campo de la ingeniería biomédica. Esta línea de investigación busca, por tanto, la mejora de tratamientos ya existentes: tanto mejorando la rapidez con la que consiguen sus objetivos, el grado de mejora del paciente y la minimización de los efectos secundarios que pueda haber asociados a cada fármaco o técnica involucrados.

En primer lugar, el uso de un entorno de modelización matemática de sistemas biológicos como *Simbiology* permitirá que un mayor número de profesionales de diferentes campos (medicina, ingeniería o farmacia) puedan trabajar juntos en un equipo multidisciplinar, debido a que no sean necesarios conocimientos avanzados de programación.

Por otro lado, la programación de un algoritmo de MPC a bajo nivel ha permitido tener un mayor poder de decisión sobre el comportamiento que tendrá el algoritmo y el sistema en bucle cerrado, lo cual permitirá diseñar los ciclos de tratamientos que sean más adecuados para cada paciente. Especialmente si este avance se combina con la posibilidad de personalizar los modelos matemáticos utilizados por el algoritmo para cada paciente.

Por último, el hecho de haber incluido un estudio estocástico final basado en escenarios aporta mayor robustez al sistema completo. De esta forma se asegura que, a pesar de la presencia de diversas incertidumbres de origen diverso, el sistema en bucle cerrado no incumpla restricciones y que el algoritmo busque las acciones de control para el conjunto de escenarios (y que sean válidas para todos ellos).

Este ámbito de la investigación abre un gran abanico de posibilidades en cuanto a la mejora de la quimioterapia y aumentar la supervivencia y bienestar de los pacientes.

7. BIBLIOGRAFÍA

- [1] J. Malinzi, K. B. Basita, S. Padidar y H. A. Adeola, «Prospect for application of mathematical models in combination cancer treatments.,» *Informatics in Medicine Unlocked*, vol. 23, p. 100534, 2021.
- [2] A. Hernández Rivera, *Ampliación del simulado y control automático del crecimiento tumoral.*, Sevilla, 2021.
- [3] A. Hernández Rivera y A. Zafra Cabeza, «Simulado y control automático del crecimiento tumoral,» *Trabajo Fin de Grado*, 2019.
- [4] A. Qi, «Multiple solutions of a model describing cancerous growth. Bulletin of Mathematical Biology.,» *Bulletin of Mathematical Biology*, vol. 50, n° 1, pp. 1-17, 1988.
- [5] K. Swanson, C. Bridge, J. Murray y E. Alvord, «Virtual and real brain tumors: using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion.,» *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 216, n° 1, pp. 1-10, 2003.
- [6] C. Martens, A. Rovai, D. Bonatto, T. Metens, O. Debeir, C. Decaestecker, S. Goldman y G. Van Simaey, «Deep Learning for Reaction-Diffusion Glioma Growth Modeling: Towards a Fully Personalized Model?,» *Cancers*, vol. 14, n° 10, p. 2530, 2022.
- [7] I. Lodhi, I. Ahmad, M. Uneeb y M. Liaquat, «Nonlinear Control for Growth of Cancerous Tumor Cells.,» *IEEE Access*, pp. 177628-177636, 2019.
- [8] T. Alarcón, H. Byrne y P. Maini, «A cellular automaton model for tumour growth in inhomogeneous environment.,» *Journal of Theoretical Biology*, vol. 225, n° 2, pp. 257-274, 2003.
- [9] K. Esfahani, L. Roudaia, N. a. Buhlaiga, S. Del Rincon, N. Papneja y W. Miller, «A review of cancer immunotherapy: from the past, to the present, to the future.,» *Current Oncology*, vol. 27, n° s2, pp. 87-97, 2020.
- [10] A. Cappuccio, F. Castiglione y B. Piccoli, «Determination of the optimal therapeutic protocols in cancer immunotherapy.,» *Mathematical biosciences*, vol. 209, pp. 1-13, 2007.
- [11] T. Chen, N. Kirkby y R. Jena, «Optimal dosing of cancer chemotherapy using model predictive control and moving horizon state/parameter estimation.,» *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 108, n° 3, pp. 973-983, 2012.
- [12] P. Khalili y R. Vatankhah, «Derivation of an optimal trajectory and nonlinear adaptive controller design for drug delivery in cancerous tumor chemotherapy.,» *Computers in Biology and Medicine*, vol. 109, pp. 195-206, 2019.
- [13] P. Bumroongsri y S. Kheawhom, «Optimal dosing of breast cancer chemotherapy using robust mpc based on linear matrix inequalities.,» *Engineering Journal*, vol. 97, pp. 97-106, 2015.
- [14] E. Kisanga, J. Gjerde, J. Schjøtt, M. G. y E. Lien, «Tamoxifen administration and metabolism in nude mice and nude rats.,» *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, vol. 84, pp. 361-367, 2003.

- [15] M. Gómez Ruiz, M. Lainez Escribano, C. Cagigas Fernández, L. Cristobal Ponch y S. Santarrufina Martínez, «Robotic surgery for colorectal cancer,» *Annals of Gastroenterological Surgery*, vol. 4, nº 6, pp. 646-651, 2020.
- [16] S. T. R. d. Pinho, F. S. Bacelar, R. F. S. Andrade y H. Freedman, «A mathematical model for the effect of anti-angiogenic therapy in the treatment of cancer tumours by chemotherapy,» *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, vol. 14, nº 1, pp. 815-828, 2013.
- [17] M. Mediano Rabla y J. Corral Jaime, *Antiangiogénicos. Anticuerpos monoclonales.*, Sevilla: Unidad de Gestión de Oncología Integral. Hospital Universitario Virgen del Rocío., 2013.
- [18] M. Chen, Z. Li, J. Ding, X. Liu, Y. Cheng y J. Lin, «Comparison of Common Methods for Precision Volume Measurement of Hematoma,» *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, vol. 2020, 2020.
- [19] P. J. Van Overloop, S. Weijs y S. Dijkstra, «Multiple model predictive control on a drainage canal system,» *Control Engineering Practice*, vol. 16, nº 5, pp. 531-540, 2008.
- [20] P. A. Velarde Rueda, *Stochastic model predictive control for robust operation of distribution systems.*, 2017.
- [21] L. Giulioni, « Stochastic model predictive control with application to distributed control systems,» *Ph.D. thesis, Politecnico di Milano*, 2015.
- [22] S. E. d. O. Médica, *Las cifras del cáncer en España*, 2020.