

Trabajo Fin de Grado
Grado en Ingeniería Electrónica, Robótica y
Mecatrónica

Simulado y control automático del crecimiento
tumoral

Autor: Andrés Hernández Rivera

Tutor: Ascensión Zafra Cabeza

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

Sevilla, 2019



Trabajo Fin de Grado
Grado en Ingeniería Electrónica, Robótica y Mecatrónica

Simulado y control automático del crecimiento tumoral

Autor:
Andrés Hernández Rivera

Tutor:
Ascensión Zafra Cabeza
Profesor titular

Dpto. Ingeniería de Sistemas y Automática
Escuela Técnica Superior de Ingeniería
Universidad de Sevilla
Sevilla, 2019

Trabajo Fin de Grado: Simulado y control automático del crecimiento tumoral

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, 2019

El Secretario del Tribunal

AGRADECIMIENTOS

Encontrándome en el tramo final de esta etapa de mi vida, me gustaría dedicarle unas palabras de agradecimiento a todas aquellas personas que me han ayudado en el camino.

En primer lugar, a mis padres, por apoyarme a lo largo del camino y saber hacer que sacara lo mejor de mi mismo. Gracias al cariño, las risas y las tardes viendo series de televisión en verano que me han dado, pues han hecho este reto más sencillo.

También quería agradecerles a mis amistades más cercanas su apoyo y cariño, dejando que me quejara cuando estaba agobiado con los estudios siempre que lo he necesitado.

Por otro lado, quería darle un especial agradecimiento a Manolo, el que fuera mi profesor de física en bachillerato, que ya considero un amigo. Muchas gracias por ayudarme a desarrollar un gran interés por las ciencias y por ser el mejor profesor que he tenido.

Por último, me gustaría agradecerle a Asunción, la tutora de este proyecto, su ayuda y su disponibilidad. Siempre agradeceré mucho el que siempre pudiera sacar tiempo de debajo de las piedras para ayudarme. Gracias también por ayudarme a orientarme acerca de qué posibles caminos tomar después de esta etapa.

Andrés Hernández Rivera

RESUMEN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2015, una de cada seis personas que murieron lo hicieron debido a que padecían algún tipo de cáncer. Se trata por tanto de una enfermedad que afecta a una mayor cantidad de población cada año. Ello se debe a distintos factores, como pueden ser cambios en los hábitos alimenticios o un mayor grado de contaminación atmosférica.

La quimioterapia se trata de uno de los principales tratamientos de esta enfermedad. Sin embargo, este tratamiento se ha realizado hasta ahora de forma empírica. Por tanto, la aplicación de técnicas de control que modelen la enfermedad y que permitan optimizar la administración de fármacos, podrían aumentar la eficacia del tratamiento y, a su vez, reducir los posibles efectos secundarios negativos que este pueda tener.

ABSTRACT

According to the World Health Organization (WHO), in 2015, one in six people who died did so because they suffered from some form of cancer. It is, therefore, a disease that affects a greater number of people each year. This is due to different factors, such as changes in eating habits or a higher degree of air pollution.

Chemotherapy is one of the main treatments of this disease. However, this treatment has been carried out so far in an empirical way. Therefore, applying control techniques that models the disease and that allows optimizing the administration of drugs, could increase the efficacy of the treatment and, in turn, reduce the possible negative side effects that it may have.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	vii
RESUMEN	ix
ABSTRACT	xi
ÍNDICE	xiii
Índice de Tablas	xv
Índice de Figuras	xvii
Notación	xx
1 Introducción	2
1.1. <i>Introducción Médica y Estado del Arte</i>	2
1.2. <i>Objetivos del trabajo y estructura</i>	4
2 Primer modelo Matemático	5
2.1. <i>Introducción al modelo</i>	5
2.2. <i>Controlador Bang-Bang</i>	7
2.3. <i>Control LQR</i>	11
3 Segundo modelo Matemático	17
3.1. <i>Introducción al modelo</i>	17
3.2. <i>Característica del modelo</i>	24
3.3. <i>Linealización</i>	26
3.4. <i>Control LQR:</i>	28
3.4.1 <i>Control LQR con dosis diaria y no limitada</i>	29
3.4.2 <i>Control LQR con dosis semanal y no limitada</i>	32
3.4.3 <i>Control LQR con dosis diaria y limitada</i>	34
3.5. <i>Control Predictivo (MPC)</i>	36
Bibliografía	40

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 3-1: Constantes del modelo	18
Tabla 3-2: Constantes del modelo matemático de la farmacocinética	20
Tabla 3-3: Constantes del modelo de la cantida de linfocitos	22
Tabla 3-4: Tamaño del tumor al cabo de un año con dosis diarias constantes	24

ÍNDICE DE FIGURAS

Ilustración 1-1: Ciclo de la división celular	3
Ilustración 2-1: Código de la división celular del primer modelo.	6
Ilustración 2-2: Bloque de Simulink (MATLAB®) de la división celular	6
Ilustración 2-3: Código del Controlador Bang-Bang	7
Ilustración 2-4: Esquema de Simulink empleado	8
Ilustración 2-5: Evolución temporal del sistema	8
Ilustración 2-6: Evolución temporal de cada estado	9
Ilustración 2-7: Dosis administrada	9
Ilustración 2-8: Evolución temporal del sistema	10
Ilustración 2-9: Dosis administrada	10
Ilustración 2-10: Código para calcular la ganancia de realimentación K	12
Ilustración 2-11: Código del Controlador LQR	12
Ilustración 2-12: Evolución temporal del sistema	13
Ilustración 2-13: Evolución temporal de cada estado	13
Ilustración 2-14: Dosis administrada	14
Ilustración 2-15: Evolución temporal del sistema	15
Ilustración 2-16: Dosis administrada	15
Ilustración 3-1: Ciclo de la evolución celular en el segundo modelo	17
Ilustración 3-2: Código de la división celular del segundo modelo.	18
Ilustración 3-3: Bloque de Simulink (MATLAB®) de la división celular.	19
Ilustración 3-4: Farmacocinetica del medicamento	20
Ilustración 3-5: Código que implementa la farmacocinética	21
Ilustración 3-6: Bloque de Simulink (MATLAB®) de farmacocinética.	21
Ilustración 3-7: Código que modela la evolución del número de linfocitos	23
Ilustración 3-8: Bloque de Simulink (MATLAB®) del número de linfocitos.	23
Ilustración 3-9: Representación de la característica del modelo	25
Ilustración 3-10: Esquema de Simulink para linealizar el sistema	26
Ilustración 3-11: Comparación modelo linealizado frente a la respuesta del sistema	27
Ilustración 3-12: Esquema de Simulink empleado	28
Ilustración 3-13: Código del Controlador LQR (Parte 1).	28
Ilustración 3-14: Código del Controlador LQR (Parte 2).	29
Ilustración 3-15: Evolución temporal del sistema	29
Ilustración 3-16: Dosis administrada	30
Ilustración 3-17: Evolución temporal del número de linfocitos	30

Ilustración 3-18: Evolución temporal de las concentraciones de TM y HTM	31
Ilustración 3-19: Evolución temporal del sistema	32
Ilustración 3-20: Dosis administrada	32
Ilustración 3-21: Evolución temporal del número de linfocitos	33
Ilustración 3-22: Evolución temporal del sistema	34
Ilustración 3-23: Dosis administrada	34
Ilustración 3-24: Evolución temporal del número de linfocitos	35
Ilustración 3-25: Esquema de Simulink	36
Ilustración 3-26: Evolución temporal del sistema	37
Ilustración 3-27: Dosis administrada	37
Ilustración 3-28: Evolución temporal del número de linfocitos	38

NOTACIÓN

LQR: Linear quadratic Regulator (Regulador lineal cuadrático).

MPC: Modelo Predictive Control (Control predictivo de modelo).

TM: Tamoxifeno

HTM: 4-hidroxitamoxifeno

CLs: Linfocitos

1 INTRODUCCIÓN

1.1. Introducción Médica y Estado del Arte

El cáncer es una enfermedad que consiste en la división de células del organismo de forma incontrolada. La división de dichas células puede producir que éstas alteren el funcionamiento normal de los órganos y tejidos a los que afectan. Las células cancerígenas pueden extenderse, desde el órgano donde se originaron, a otros en un proceso conocido como metástasis. En dicho proceso las células cancerosas se separan del tumor original, utilizan el sistema sanguíneo o linfático como medio de transporte y forman un tumor nuevo en otros órganos o tejidos.

La quimioterapia es actualmente uno de los principales tratamientos para la lucha contra el cáncer, se trata de una medicación basada en fármacos citostáticos. La quimioterapia se usó al principio no con fines médicos, sino como arma militar durante la Primera Guerra Mundial, como es el caso del gas mostaza. Cuando este gas se descubrió, se observó que los militares expuestos a él tenían un menor número de glóbulos blancos (tipo de células defensivas que incluye: los linfocitos, neutrófilos y basófilos).

La aplicación de esta técnica ha sido tradicionalmente de carácter empírico, en el que al paciente se le administran unas dosis con concentraciones constantes (normalmente se administra la máxima dosis que el enfermo es capaz de tolerar). Después de la aplicación del medicamento, al tratarse de la dosis máxima, se suele esperar un cierto tiempo para permitir que su organismo se recupere de los efectos adversos que le produce la quimio. Normalmente se trata de un periodo que abarca entre dos y tres semanas.

Las tomas de medicamento se producen equiespaciadas en el tiempo (la separación temporal entre dos tomas consecutivas se conoce como ciclo de tratamiento). Una vez se hayan completado una serie de ciclos de tratamiento, el tamaño del tumor habrá disminuido de forma apreciable. En caso de que no se haya producido metástasis, se suele optar por extirpar (en caso de ser posible) el resto del tumor. Posteriormente a la extirpación, es muy común la realización de una serie de ciclos de tratamiento adicionales de refuerzo, a fin de eliminar cualquier posible residuo de células malignas que pudieran quedar en el organismo.

Este método empírico en el que se basa el tratamiento, aunque ha mostrado una cierta eficacia hasta ahora, carece de una base matemática. El cuerpo humano y la división de las células cancerígenas se trata de un sistema como otro cualquiera, que por tanto puede ser modelado. Además, se puede conseguir que estos modelos tengan en cuenta también la evolución y efectos de los medicamentos en el organismo (que se conoce como farmacocinética). De cara a optimizar el tratamiento y la recuperación, se podrán aplicar distintas técnicas de control a dicho sistema, consiguiendo una mejora significativa en la tasa de supervivencia y una reducción del tiempo de tratamiento.

En este punto cabe introducir el ciclo de división de una célula, que pasa por los siguientes estados:

- a. Etapa G1: La célula comienza a aumentar de tamaño.
- b. Etapa S: La célula duplica su ADN.
- c. Etapa G2: La célula termina de crecer y se prepara para la división.
- d. Etapa M (mitosis): La célula se divide, creando por tanto una copia a sí misma.

Los estados G1, S y G2 se agrupan en lo que se conoce como interfase. La quimioterapia solo resulta efectiva en los estados G2 y en la mitosis (M) debido a que es cuando la célula es más vulnerable, debido entre a otros motivos a que es cuando su pared celular es más fina. [1]

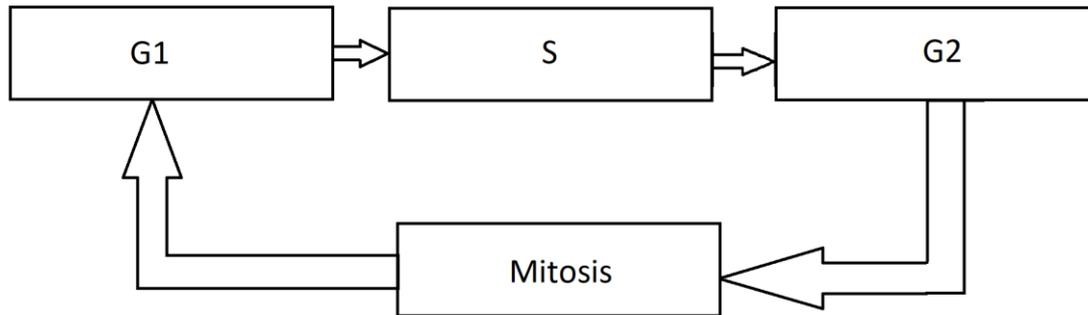


Ilustración 1-1: Ciclo de la división celular

Este ataque en G2 y en M no consiste en intentar destruir la célula cancerígena en si misma. Su principal objetivo consistirá en evitar que dicha célula se divida una vez ha llegado a esas etapas. Al no producirse división y sabiendo que la célula tiene un tiempo de vida limitado, el tumor acabará reduciendo su tamaño. De esta forma, se consigue que las células empiecen a morir sin haber podido completar su división.

Cabe destacar que hoy en día, hay más de 50 fármacos quimioterápicos distintos en el mercado farmacéutico, que se pueden administrar solos o combinados con otros medicamentos, en función del grado de malignidad del tumor, de su extensión y de donde se encuentre localizado.

Debe tenerse en cuenta que la quimioterapia presenta efectos negativos secundarios debido a que no se trata de un tratamiento selectivo, es decir, que la medicación afecta también a las células sanas del paciente. Esta terapia no suele atacar a las células madre del cuerpo, por lo que una vez se finaliza la toma de medicamento, el organismo podrá recuperarse de dichos efectos adversos. Esta medicación suele afectar en mayor medida a las células sanguíneas, las mucosas, la piel y el cuero cabelludo y las células asociadas al sistema reproductivo. En efecto, esto puede provocar una reducción de la salud de la persona enferma a niveles generales. Para estudiar el daño de estos efectos secundarios, puede tomarse la concentración de linfocitos en sangre como un claro indicador del nivel de la salud del paciente.

Los linfocitos son un tipo de célula inmunitaria, que son producidos por la médula ósea y se encuentran presentes en la sangre y en el sistema linfático. La quimioterapia produce una reducción en su concentración en el cuerpo humano. La concentración natural de este tipo de células se encuentra entre 1000-4500 células/mm³ de sangre. Por tanto, si se toma como valor de la concentración la presencia de 2000 cel/ mm³ y que la volemia (volumen total de sangre en el cuerpo humano) media de una persona es aproximadamente 5L de sangre, se puede concluir que un ser humano poseerá, en su organismo, en torno a 10¹⁰ linfocitos. La concentración de este tipo de células no debería bajar de un 40% de este valor inicial, debido a las posibles complicaciones médicas que esto podría acarrear.

Por tanto, puede concluirse que las células en reposo cinético (aquellas que no se encuentran en proceso de división) son más resistentes a la toxicidad de la quimioterapia en comparación con aquellas que sí se encuentran duplicándose. Esto se debe a que una célula sana se dividirá a una tasa menor que una célula cancerígena, y por tanto se verá menos afectada por la quimioterapia.

1.2. Objetivos del trabajo y estructura

Existe un gran potencial de mejora en el tratamiento del cáncer modelando la división celular de los tumores malignos, además de la evolución del medicamento y su interacción con el organismo del paciente. Este modelo podría ser adaptado para cada paciente, según los distintos factores que influyen en la respuesta ante el medicamento. Entre estos factores pueden destacarse: edad, sexo, estatura, complexión física, antecedentes genéticos o patológicos y la raza.

Por otro lado, el potencial del desarrollo de este nuevo enfoque podría permitir la realización de tratamientos quimioterapéuticos “a la carta”. De esta forma, la administración de las dosis de fármacos se adaptaría a cada paciente (modelando su respuesta ante el medicamento).

Cabe destacar que el presente documento utilizará dos modelos que simulen el comportamiento de un tumor y del organismo del ser humano (uno más complejo y realista que el otro). Se pretende, por tanto, tomar dichos modelos y aplicar distintas técnicas de control para así conseguir optimizar el tratamiento. En primer lugar, se introducirá el modelo que es matemáticamente más sencillo (y menos realista) y se le aplicará un control óptimo de tipo bang-bang, y un control LQR. Por otro lado, al otro modelo, que es más complejo, se le aplicará un control LQR y un control predictivo.

2 PRIMER MODELO MATEMÁTICO

2.1. Introducción al modelo

En este primer modelo con el que se trabajará en el presente documento, se distinguen una serie de etapas: G1, S y G2 (correspondientes a la interfase de la división celular) y M (correspondiente a la mitosis). Dichas etapas fueron introducidas en el apartado 1.1 del documento, y su ciclo puede verse representado en la ilustración 1-1. En este modelo, la quimioterapia atacará a las células que se encuentren en G2 y M, que como se ha dicho anteriormente, son las etapas del ciclo donde la célula se encuentra más porosa y es más fácilmente atacable.

Este modelo agrupa las etapas en las que la medicación no puede atacar las células, G1 y S, en el estado N1. Por otro lado, agrupa las etapas G2 y M en el estado N2, en la que la célula sí es susceptible de ser atacada por la medicación.

Sin tener en cuenta la acción de la quimioterapia, el crecimiento del tumor quedaría modelado de la siguiente forma, donde N es el vector de estados antes definidos: [1]

$$\dot{N} = A * N \quad (2.1)$$

$$A = \begin{bmatrix} -a_1 & 2 * a_2 \\ a_1 & a_2 \end{bmatrix} \quad (2.2)$$

$$N(t_0) = N_0 \quad (2.3)$$

Los parámetros a_1 y a_2 son unas constantes cuyos valores refleja la duración de su estado correspondiente. Es importante remarcar que al estado N₁ le entran el doble de células debido a que las células que recibe de N₁ ya han completado una división, y por tanto se han duplicado.

Si se añade la acción de la quimioterapia, el modelo sería el siguiente:

$$\dot{N} = (A + u * B) * N \quad (2.4)$$

$$u = \begin{bmatrix} u(t) \\ 0 \end{bmatrix} \quad (2.5)$$

$$B = \begin{bmatrix} 0 & -2 * a_2 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (2.6)$$

Cabe destacar que, en este modelo, la dosis se expresa en términos relativos en tanto por uno. Siendo el valor unidad el correspondiente a la dosis máxima que acepta el paciente. Como se ha mencionado anteriormente, esta dosis máxima variará en función de las condiciones antropométricas. Esto permite que el modelo sea fácilmente adaptable a distintos pacientes, pues sólo habría que ajustar los valores de las constantes a_1 y a_2 , y la dosis máxima a la hora de ser administrada.

Este modelo tiene como ventaja que es muy sencillo y por tanto es fácil de implementar. Sin embargo, no es capaz de modelar de forma realista el comportamiento del fármaco o su metabolización dentro del cuerpo del paciente. En efecto, según este modelo el tratamiento sólo afecta al sistema en el momento en el que es administrado.

Por otro lado, este modelo no refleja la evolución de la concentración de linfocitos en el paciente, y como ésta baja al aplicar el medicamento. Por tanto, este sistema de ecuaciones no permitirá implementar una técnica de control que pueda reducir los efectos secundarios nocivos del tratamiento, pues el controlador sólo buscará minimizar el tamaño del tumor en el menor tiempo posible; sin tener en cuenta el posible perjuicio que le pueda estar ocasionando al paciente.

El código que implementa este modelo en Matlab es el siguiente:

```
function [dN] = DivisionCelular(in)

u = in(1);
N1 = in(2);
N2 = in(3);

%Tamaño del tumor inicialmente

N = [N1;N2];

%Parametros del sistema

a1 = 0.01;
a2 = 0.01;

A = [-a1 2*a2;a1 -a2];
B = [0 -2*a2;0 0];

dN = (A+u*B)*N;
```

Ilustración 2-1: Código de la división celular del primer modelo.

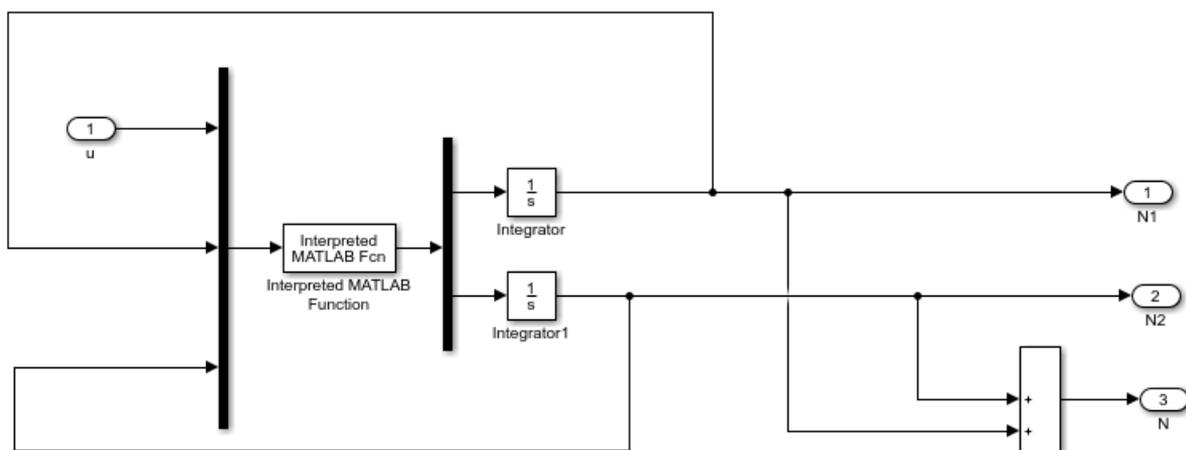


Ilustración 2-2: Bloque de Simulink (MATLAB®) de la división celular

2.2. Controlador Bang-Bang

La primera técnica de control que se le aplicará a este modelo será un control óptimo de tipo Bang-Bang (todonada). Al tratarse de un controlador Bang-Bang, la dosis de medicación variará entre el valor máximo y una dosis nula, no pudiendo alcanzar valores intermedios. Esto limita, en gran medida, la capacidad de mejorar el tratamiento mediante la aplicación de técnicas de control. Esta técnica de control toma el funcional, J , e intenta minimizarlo. [1]

$$J = r * N(t) + \int_{t_0}^T u(t) * dt \quad (2.7)$$

Donde r es un vector fila que contiene los pesos relativos de cada uno de los dos estados del sistema. Para el estudio se ha optado por definir r como: $r = [0.5 \ 0.5]$. Para que el control sea óptimo debe cumplirse la condición de optimalidad que viene marcada por el Principio del máximo de Pontryagin:

$$\dot{\lambda} = -\lambda * (A + u * B) \quad (2.8)$$

De esta forma, se busca que el Hamiltoniano se sea también mínimo, y por tanto se pueda calcular la dosis óptima que se le debe administrar al paciente. Para ello, la función de conmutación permite establecer si el control debe dar el valor máximo de la entrada o el mínimo:

$$\phi = 1 + \lambda * B * N \quad (2.9)$$

Si el valor de dicha función es positivo, el algoritmo deberá comunicarle al sistema la señal de control máxima, es decir, la dosis de medicamento que como máximo el organismo del paciente puede asimilar. Por el contrario, si el resultado fuera negativo, la dosis a administrar debería ser nula.

El algoritmo se ha implementado de forma que el suministro de medicación se realice como mínimo de forma diaria. Este hecho se debe a que, como se ha mencionado anteriormente, este modelo resulta una primera aproximación al tratamiento y, por tanto, no tiene en cuenta la evolución del medicamento en el organismo. Así, si se intentara administrar una dosis de forma semanal, el modelo reflejaría un crecimiento en el tamaño del tumor, cuando en realidad este estaría decreciendo. El algoritmo empleado para implementar este controlador será el siguiente:

```
function u=ControladorBangBang(in)
N1 = in(1);
N2 = in(2);
t = in(3);
T = in(4);
%Datos
N = [N1;N2];NumeroDias=7;
%Parametros del sistema
a1 = 0.01;a2 = 0.01;
A = [-a1 2*a2;a1 -a2];B = [0 -2*a2;0 0];
%Pesos relativos
r = [0.5 0.5];
%Inicializamos la variable uk1 para evitar fallos de otras iteraciones
persistent uk1
if(t<5e-8) uk1 = 0; end
%Controlador
if((mod(t,NumeroDias))==0)
    landa = r*exp((A+uk1*B)*(T-t));
    phi = 1+landa*B*N;
    if(phi>=0) u = 0;
    else      u = 1;
    end
    uk1 = u;
else
    u=0;uk1=0;
end
```

Ilustración 2-3: Código del Controlador Bang-Bang

Este control se ha implementado mediante el entorno de Simulink de MATLAB®. El esquema utilizado es el siguiente:

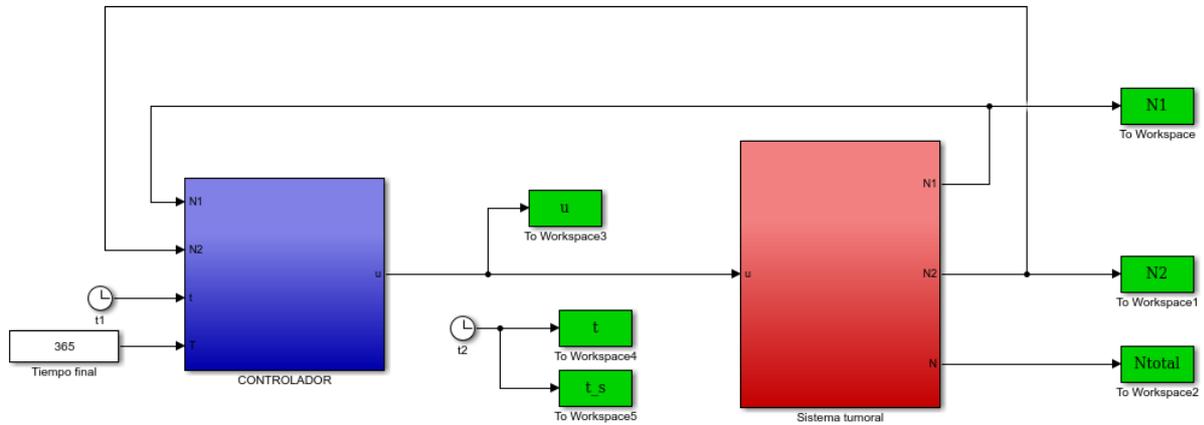


Ilustración 2-4: Esquema de Simulink empleado

A continuación, se muestra los resultados de haber realizado un tratamiento con dosis administradas de forma diaria:

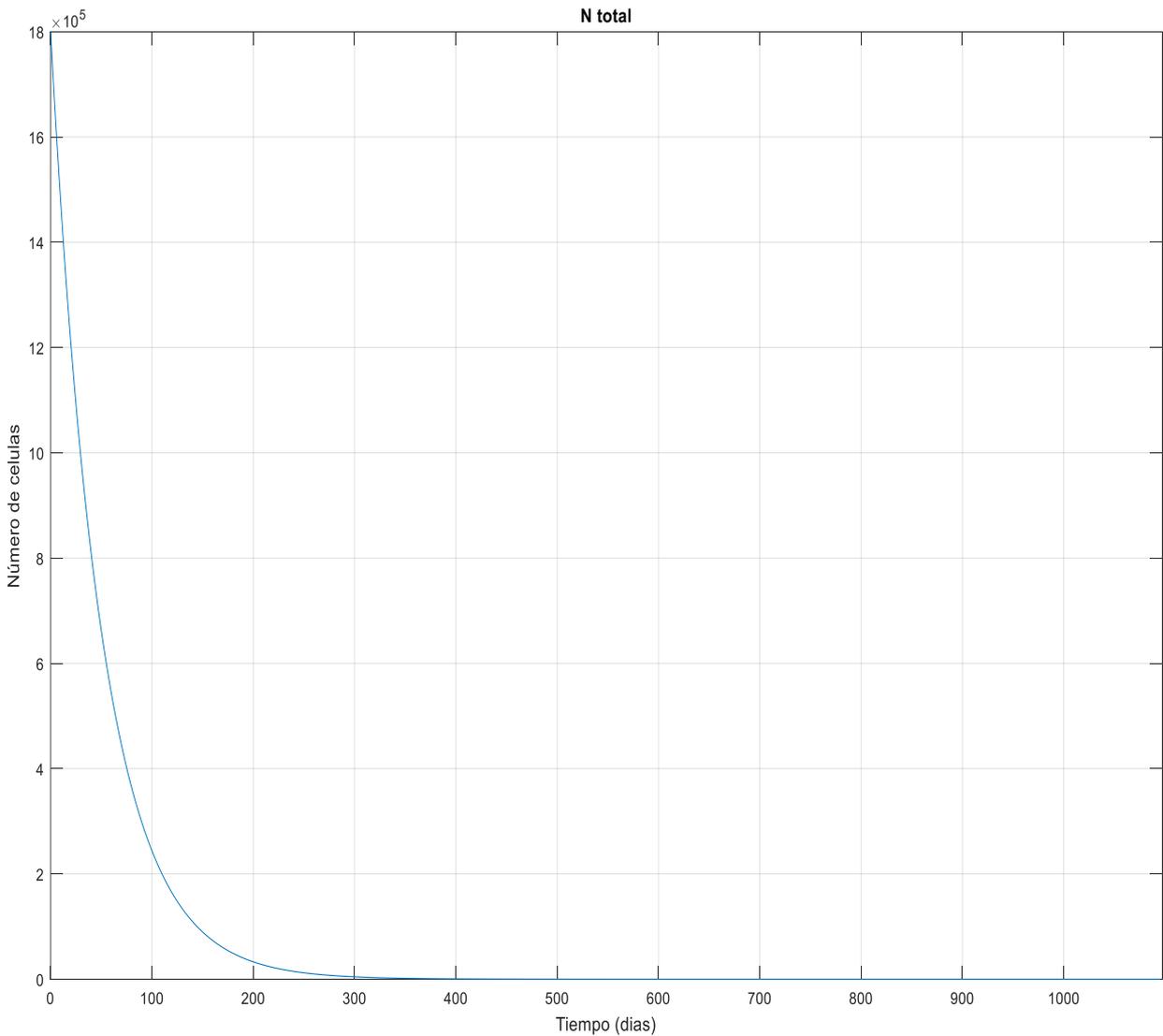


Ilustración 2-5: Evolución temporal del sistema

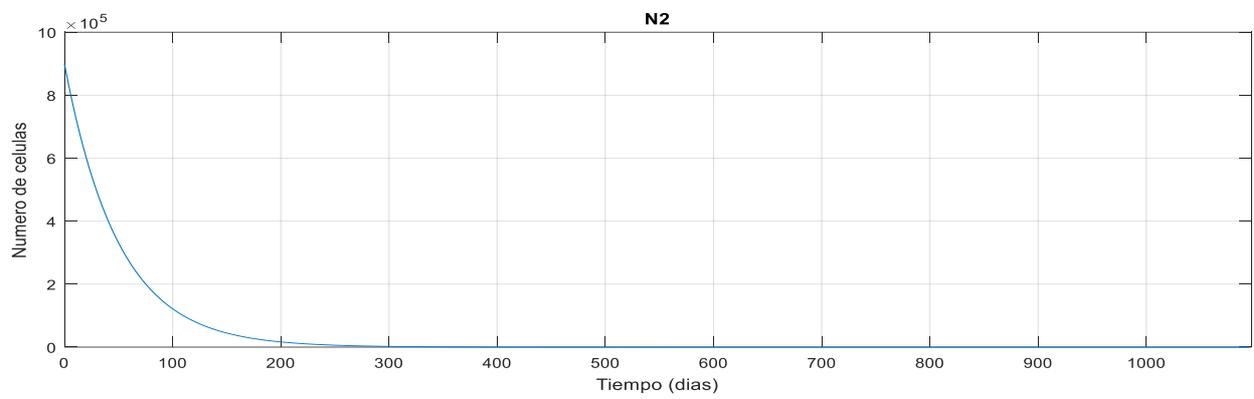
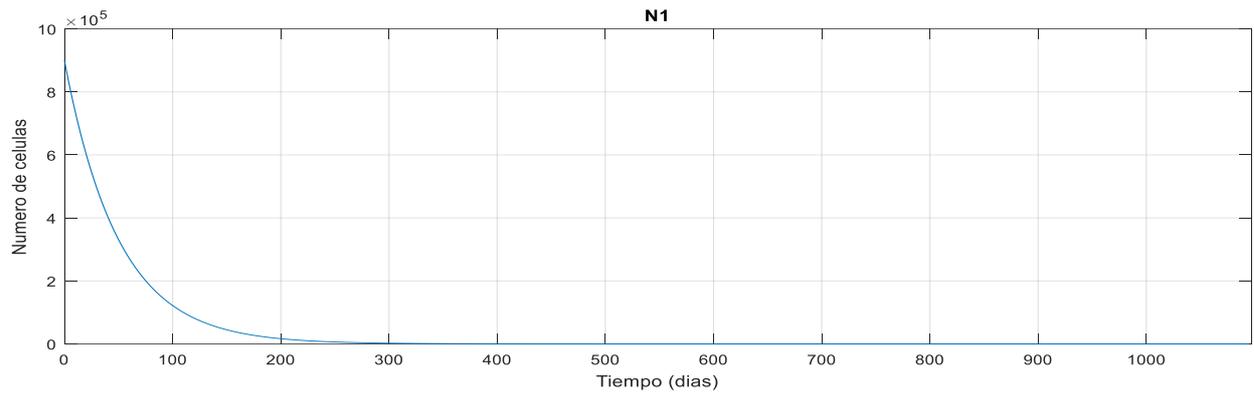


Ilustración 2-6: Evolución temporal de cada estado

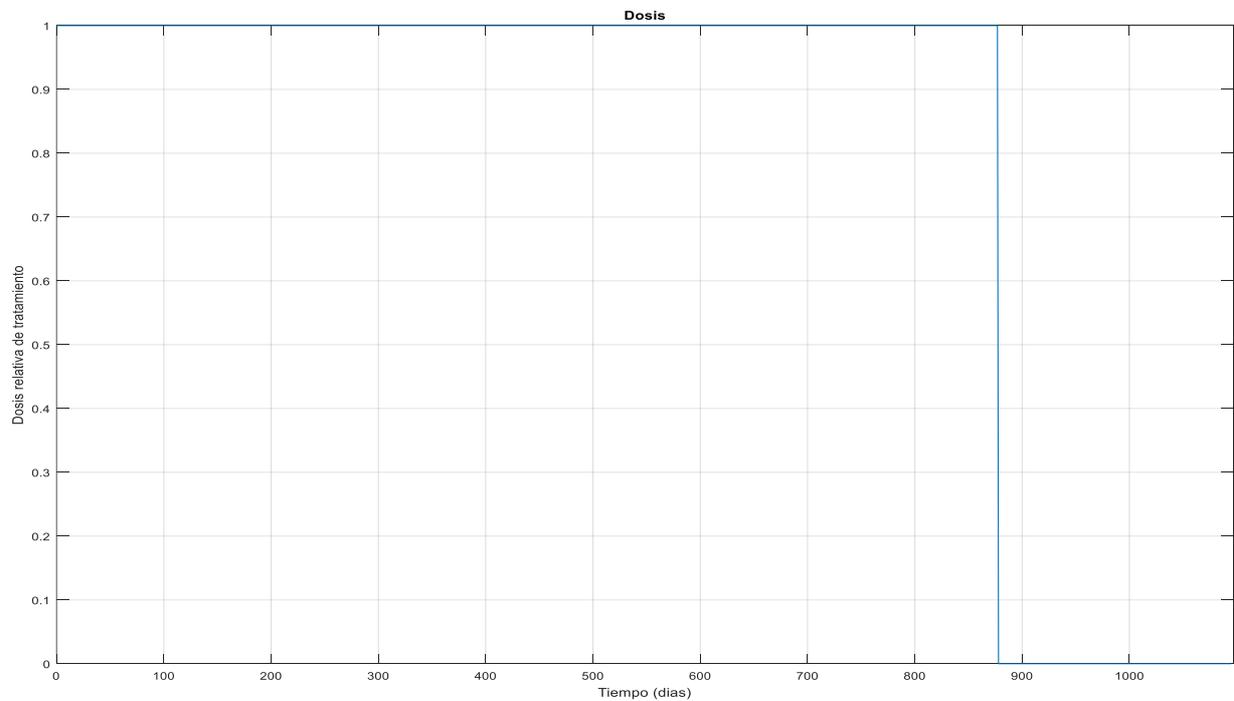


Ilustración 2-7: Dosis administrada

Para acabar este apartado, y para dejar constancia de que, como se ha mencionado anteriormente, el modelo no tiene en cuenta la evolución del medicamento en el organismo, se muestra el mismo control aplicado cada siete días:

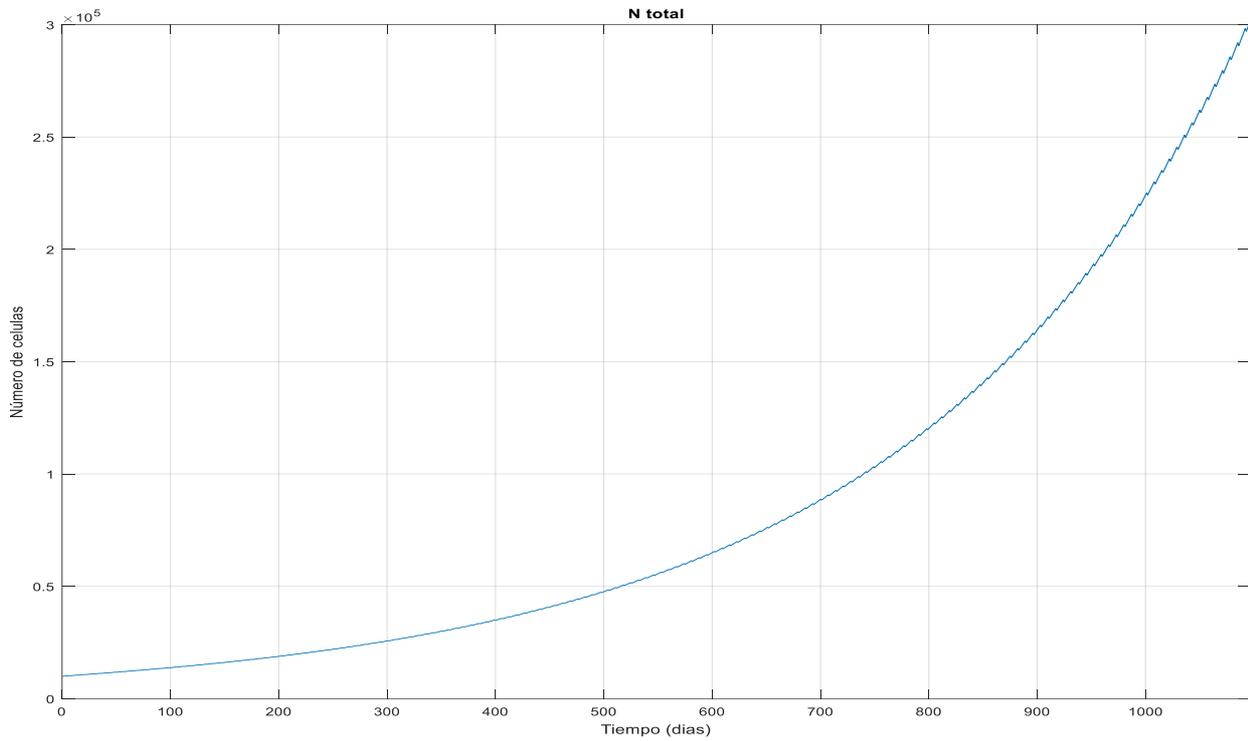


Ilustración 2-8: Evolución temporal del sistema

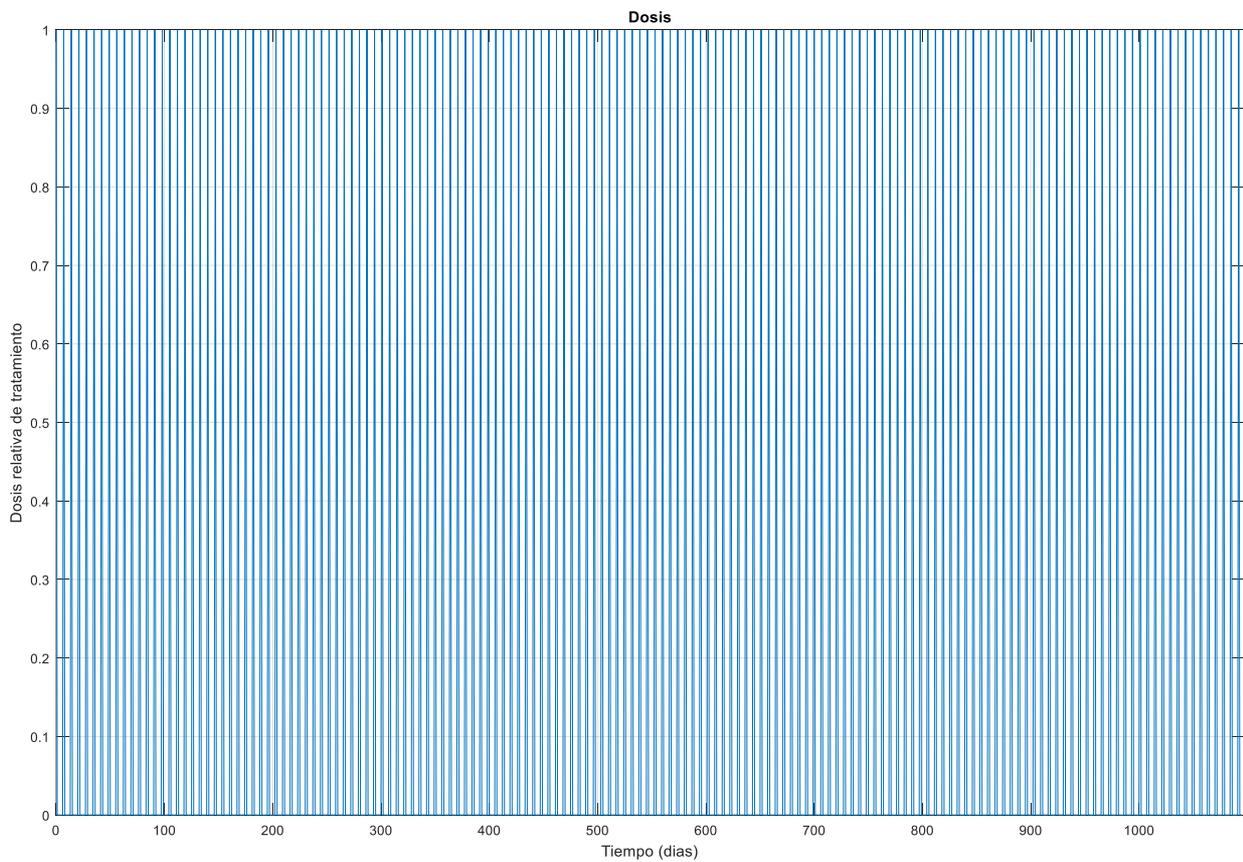


Ilustración 2-9: Dosis administrada

2.3. Control LQR

El siguiente paso consistirá en tomar este mismo modelo, linealizarlo y aplicarle un controlador LQR. Este algoritmo de control permitirá mejorar los resultados obtenidos al caso anterior, pues la señal de control no se encontrará limitada a los valores máximo o nulo, pudiendo alcanzar niveles intermedios.

El control LQR se trata de una técnica de control óptimo que necesita de un modelo lineal del sistema. Para el caso que se está estudiando, el modelo del crecimiento tumoral es lineal por lo que no se necesitará linealizar el sistema en torno a un punto. El sistema deberá ser expresado en espacio de estados:

$$\dot{x} = A * x + B * u \quad (2.10)$$

$$y = C * x + D * u \quad (2.11)$$

Como el sistema no es lineal, será necesario, como se ha mencionado anteriormente, linealizarlo, para poder así calcular las matrices A, B, C y D.

Esta técnica de control hallará una ganancia de realimentación de la salida del sistema (tamaño total del tumor), K, que haga que la función de coste J sea mínima: [2]

$$J = \int_0^{\infty} [x^T(t)Qx(t) + u^T(t)Ru(t)]dt \quad (2.12)$$

Donde x(t) es el vector de estados del sistema. Por otro lado, Q y R son dos matrices definidas positivas. R se tratará de una matriz diagonal, cuyos elementos diagonales harán el control más lento si su valor es más elevado. La matriz Q se definirá mediante:

$$Q = C^T * C \quad (2.13)$$

De esta forma, la señal de control que minimice el coste, J, será el siguiente:

$$u(t) = -K * x(t) \quad (2.14)$$

Donde K es la constante de realimentación que se mencionó anteriormente y que puede ser definida mediante la expresión:

$$K = R * B^T P \quad (2.15)$$

Por último, P es la solución de la Ecuación algebraica de Ricatti. Dicha matriz será la única solución positiva de dicha ecuación:

$$A^T * P + P * A - P * B * R * B^T * P + Q = 0 \quad (2.16)$$

El cálculo del control LQR se ha realizado mediante la ejecución de los siguientes comandos en Matlab:

```
A = [-0.01 0.02;0.01 -0.01];
B = [-95;0];
C = [1 1];
D = 0;

Q = C'*C;
R = 5e8*eye(2); %Se define una matriz R con un valor elevado, para que el
controlador no sea excesivamente rapido
```

Ilustración 2-10: Código para calcular la ganancia de realimentación K

El algoritmo que implementa este controlador será el siguiente:

```
function u=ControladorLQR(in)

N1 = in(1);
N2 = in(2);
t = in(3);

N = [N1;N2];
NumeroDias=7;

%Inicializamos la variable ukl para evitar fallos de otras iteraciones
if(mod(t,7)==0)
    K = [-0.0316 -0.0317];
    uss = -K*N;
    if(uss>1)
        u=1;
    else
        u=uss;
    end
else
    u=0;
end
```

Ilustración 2-11: Código del Controlador LQR

Al igual que para el controlador Bang-Bang, se han realizado dos experimentos. En primer lugar, se ha simulado un tratamiento donde el medicamento se administra de forma diaria. Por otro lado, también se ha realizado una simulación en la que el fármaco se inyecta de forma semanal. Al igual que para la técnica de control anterior, las simulaciones se han realizado en Simulink de MATLAB®. En primer lugar, se mostrará el caso en el que el fármaco es diario:

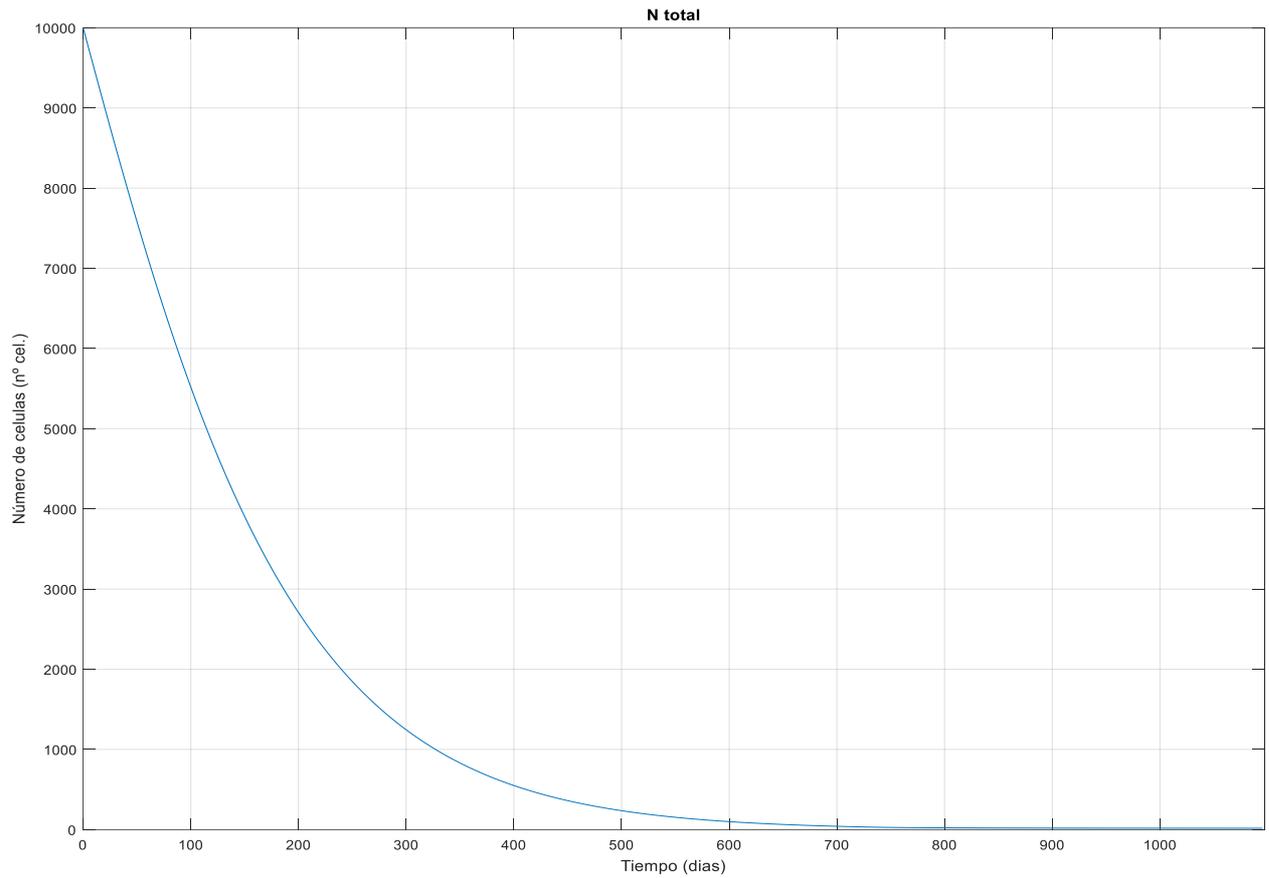


Ilustración 2-12: Evolución temporal del sistema

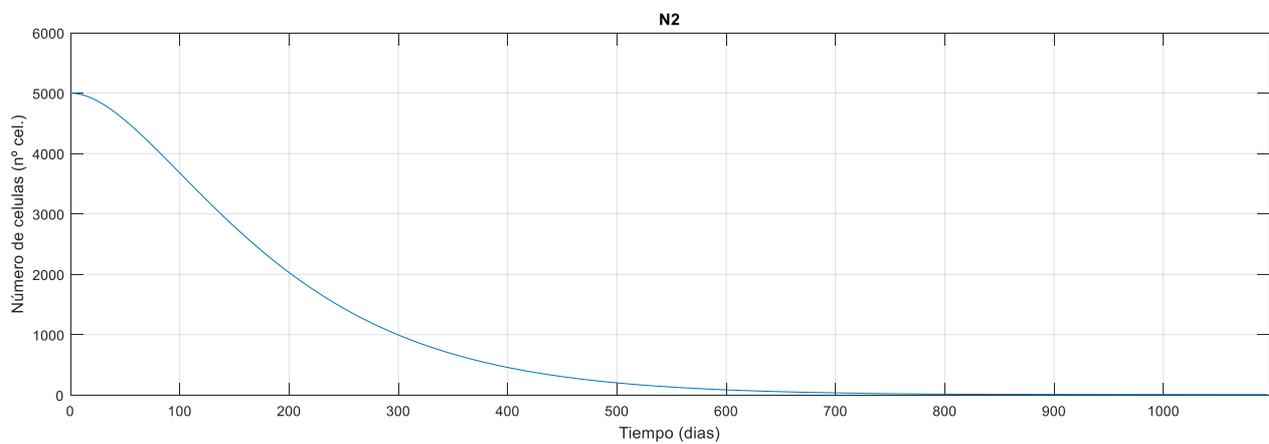
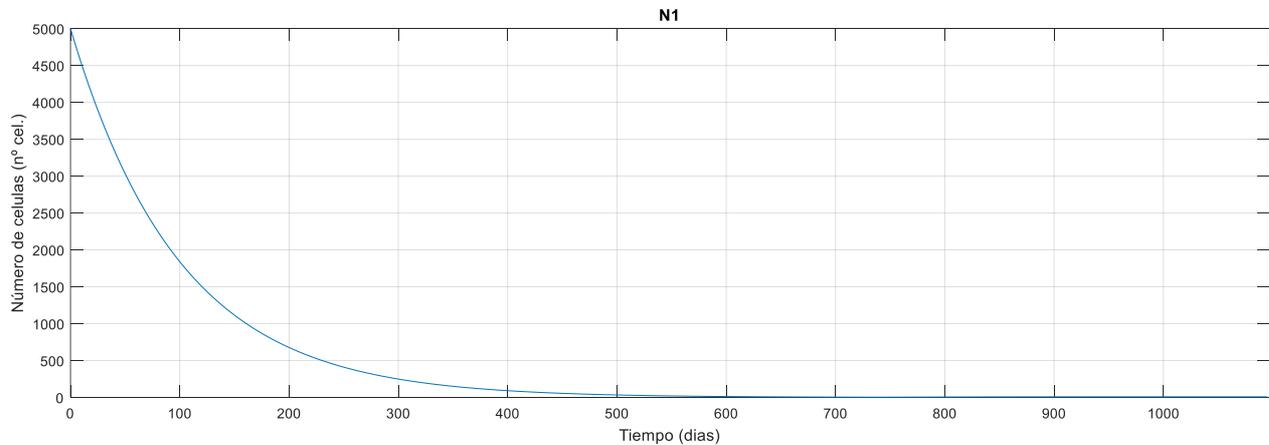


Ilustración 2-13: Evolución temporal de cada estado

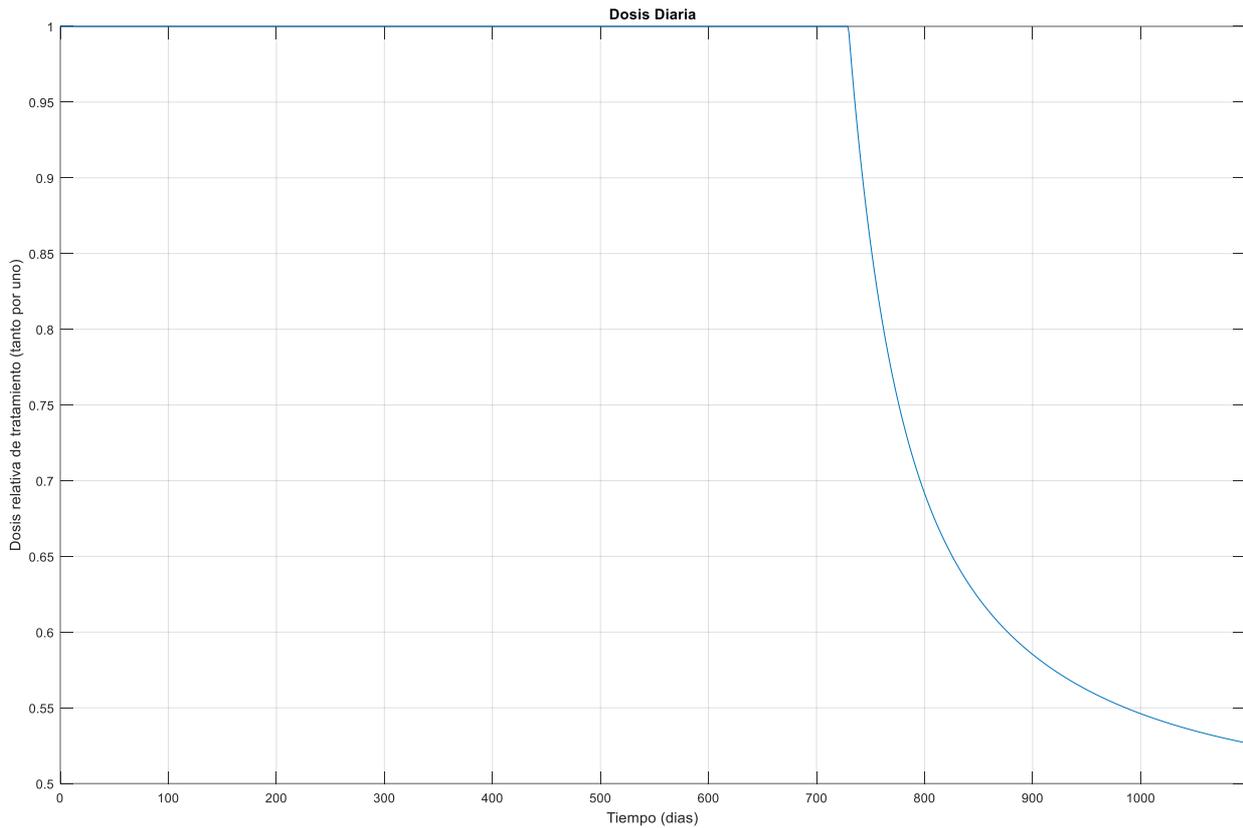


Ilustración 2-14: Dosis administrada

Este modelo no modela los posibles efectos secundarios que pueda tener la quimioterapia, que fueron comentados en el apartado 1.1. Ello se ve reflejado en que el control aplica durante más de 700 días la dosis máxima de fármaco que el paciente es capaz de soportar. En un escenario realista, no habría paciente que pudiera soportar que se le administrara la dosis máxima de forma diaria durante un periodo de tiempo tan prolongado. Por tanto, este modelo no tiene en cuenta dichos posibles efectos secundarios y sólo buscará reducir el tamaño del tumor en el menor tiempo posible.

A continuación, se presenta el otro caso mencionado, en el que la dosis se administra de forma semanal. Como ha sido mencionado anteriormente, en este modelo, al ser una versión simplificada del comportamiento del algoritmo, la medicación solo hace efecto cuando es aplicada. Por tanto, puede comprobarse como el controlador es incapaz de hacer que el tumor disminuya de tamaño, administrando medicación cada siete días:

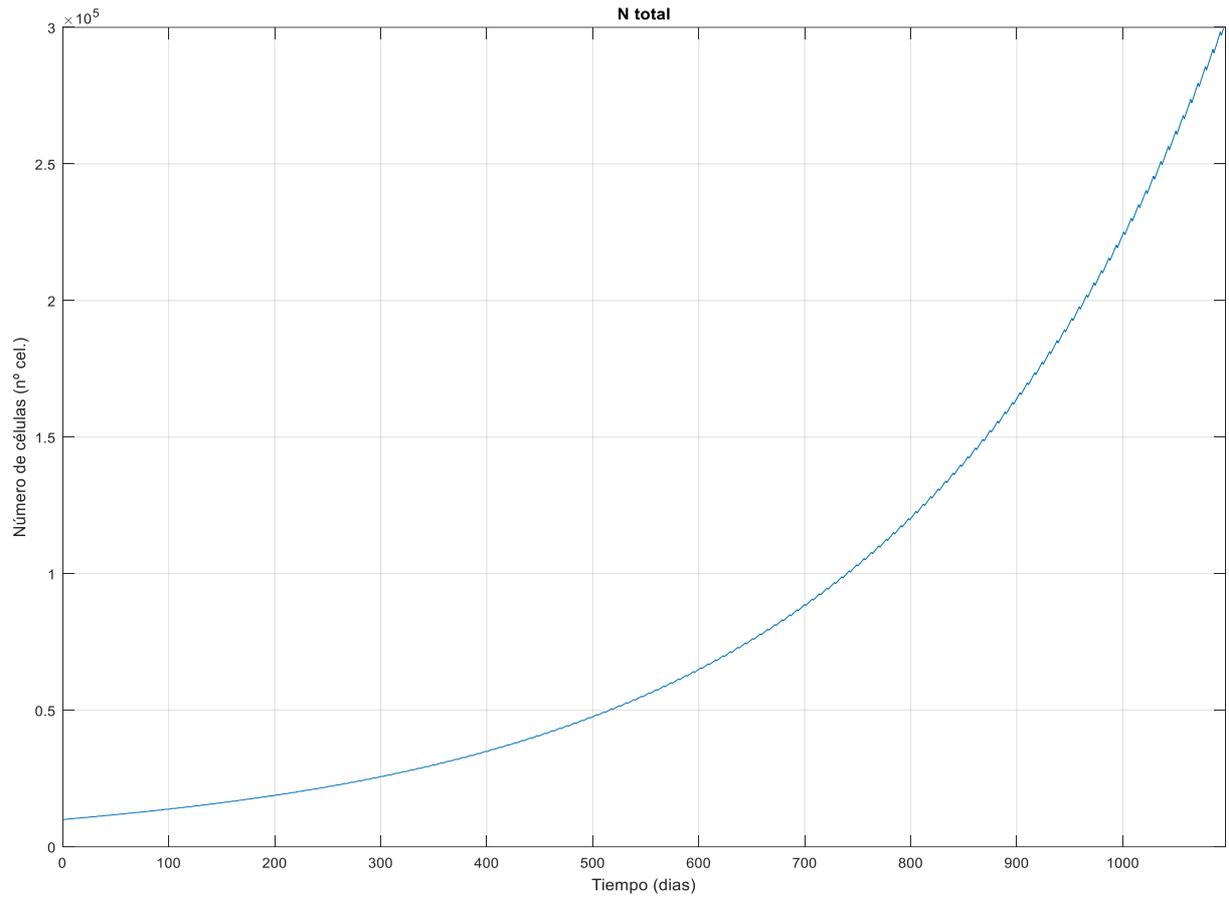


Ilustración 2-15: Evolución temporal del sistema

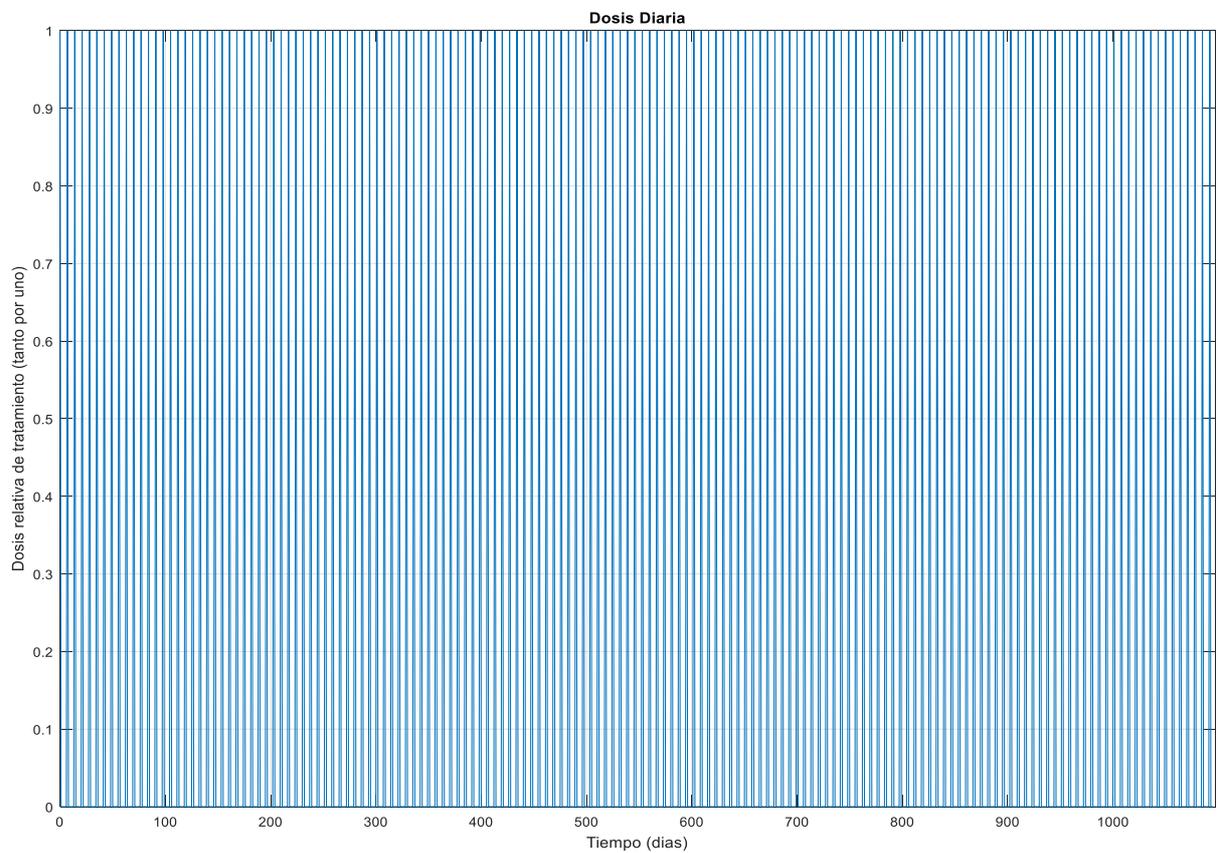


Ilustración 2-16: Dosis administrada

Del análisis de este modelo, se constata que es necesario utilizar un conjunto de ecuaciones matemáticas que no solo reflejen el cambio en el tamaño del tumor respecto al tiempo, sino también, que modelen la evolución del fármaco dentro del organismo del paciente. Será necesario también que ese modelo refleje los efectos nocivos del propio medicamento, para poder así adaptar el tratamiento a fin de reducir los riesgos de complicaciones debido a efectos secundarios.

3 SEGUNDO MODELO MATEMÁTICO

3.1. Introducción al modelo

De cara a mejorar los resultados de los experimentos realizados anteriormente, se procederá a implementar el segundo modelo matemático. Este se caracteriza por modelar la evolución del medicamento dentro del organismo del paciente, así como de reflejar de forma más fidedigna a la realidad la interacción entre dicho medicamento y las células tumorales. Las técnicas de control que se aplicarán a este modelo serán un control LQR, para una primera aproximación, y, posteriormente, un control predictivo o MPC. Este modelo toma como paciente a un ratón de laboratorio, por lo que las constantes y la volemia total serán acordes a su especie. El uso de este modelo para un ser humano sería equivalente, sólo debiendo adaptar dichos parámetros.

Este modelo divide el ciclo de división celular en tres estados: X_g , X_s y X_m , donde:

- X_g : Volumen de células en estado de crecimiento.
- X_s : Volumen de células en estado de síntesis de ADN.
- X_m : Volumen de células que se encuentran en estado de mitosis (división propiamente dicha).

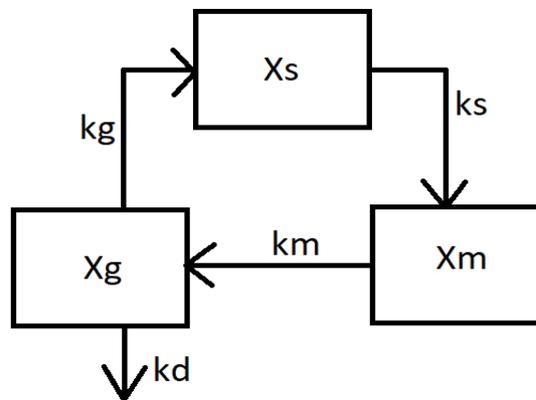


Ilustración 3-1: Ciclo de la evolución celular en el segundo modelo

Cabe destacar que este modelo asume que las células tienen volumen constante e igual para todas ellas. Por otro lado, también asume que en 1mm^3 pueden encontrarse 10^6 células.

La evolución del volumen de células en cada estado se modela de la siguiente forma: [3]

$$\frac{dX_g}{dt} = -k_g * X_g * \ln\left(\frac{\theta}{N}\right) + 2 * k_m * X_m * \ln\left(\frac{\theta}{N}\right) - k_d * X_g * \left(\frac{X_2}{V} + c * \frac{X_3}{V}\right) \quad (3.1)$$

$$\frac{dX_s}{dt} = -k_s * X_s + k_g * X_g * \ln\left(\frac{\theta}{N}\right) \quad (3.2)$$

$$\frac{dX_s}{dt} = -k_m * X_m * \ln\left(\frac{\theta}{N}\right) + k_s * X_s \quad (3.3)$$

El presente modelo tiene en cuenta, a su vez, la farmacocinética y los distintos efectos de los fármacos que se utilizan en el tratamiento. Así, (X_2/V) y (X_3/V) representarán la concentración de tamoxifeno (TM) y de su activo metabolizado 4-hidroxitamoxifeno (HTM), respectivamente. El parámetro c representa la tasa de afinidad, que permite tener en cuenta la diferencia entre las efectividades de TM y HTM para matar células cancerígenas.

De cara al estudio y simulación del sistema, las constantes del modelo tendrán los siguientes valores:

PARÁMETRO	VALOR NOMINAL (UNIDAD)
K_G	0.0013 (hora ⁻¹)
K_M	0.039 (h ⁻¹)
K_S	0.0169 (h ⁻¹)
K_D	0.0062 (mL * μg ⁻¹ *h ⁻¹)
C	25 (sin unidad)
V	8.592 mL
Θ	10 ⁴ (mm ³)

Tabla 3-1: Constantes del modelo

La última constante que se ha incluido en la *Tabla 3-1*, θ , representa la población plateau, es decir, la saturación del crecimiento del tumor. Por otro lado, las tres primeras constantes (k_g , k_m y k_s) representan la tasa de transferencia entre las distintas fases de la división celular.

A su vez, k_d se trata de una constante que modela la tasa de muerte de las células debido a la acción del fármaco. Además, V será la volemia del paciente, es decir, el volumen total de sangre en su organismo (cabe recordar que en este modelo el paciente se trata de un ratón de laboratorio).

El algoritmo que implementa esta parte del modelo es el siguiente:

```
function [Out]=ModeloTumor(in)
Xg = in(1);
Xs = in(2);
Xm = in(3);
X2 = in(4);
X3 = in(5);
%DATOS
V = 8.592; %mL
kg = 0.0013; %h^-1
ks = 0.0390;
km = 0.0169;
kd = 0.0062; %(mL ug^-1 h^-1)
c = 25;
Theta = 1e4; %mm3
N = Xg+Xs+Xm;
%Modelo
dXg = -kg*Xg*log(Theta/N)+2*km*Xm*log(Theta/N)-kd*Xg*(X2/V+c*X3/V);
dXs = -ks*Xs+kg*Xg*log(Theta/N);
dXm = -km*Xm*log(Theta/N)+ks*Xs;

[Out] = [dXg;dXs;dXm];
```

Ilustración 3-2: Código de la división celular del segundo modelo.

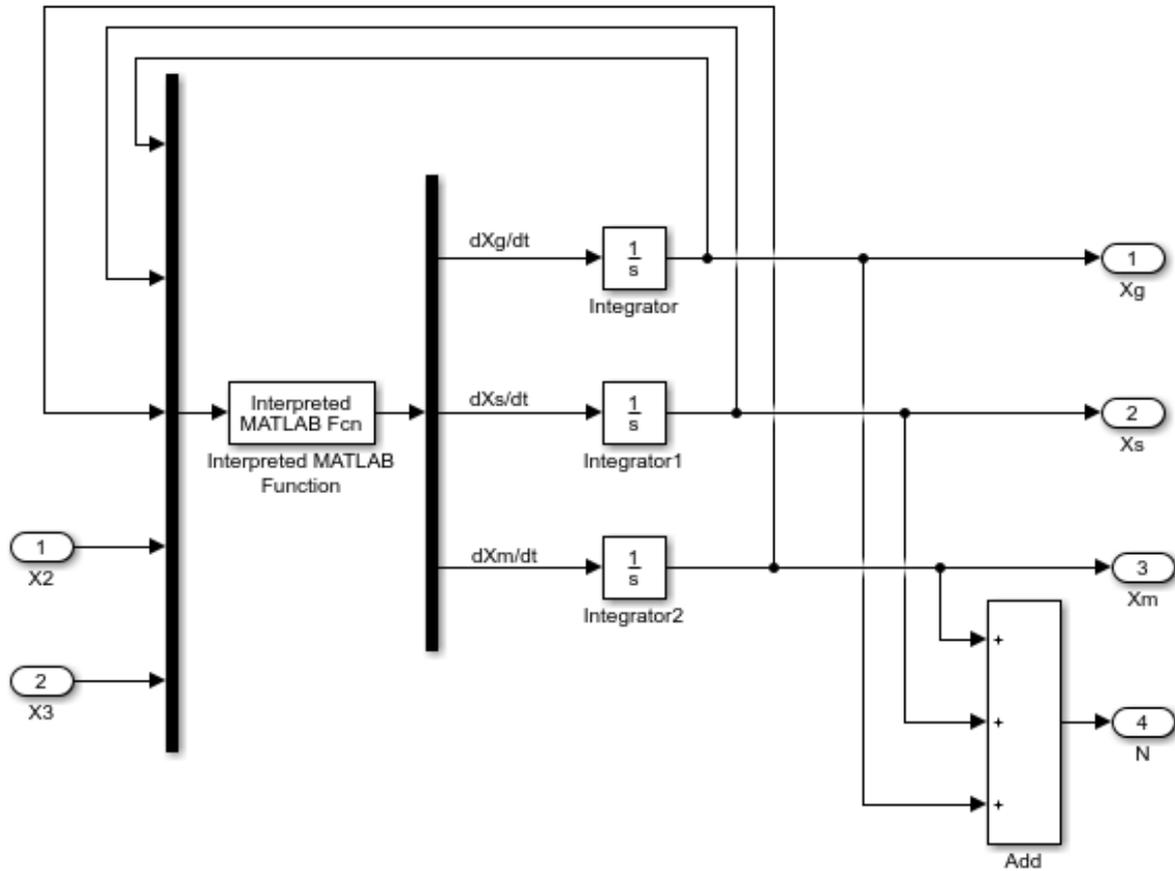


Ilustración 3-3: Bloque de Simulink (MATLAB®) de la división celular.

El último término de la ecuación 3.1 refleja la muerte de las células a causa de la medicación. En concreto, la quimioterapia hará efecto cuando el medicamento alcance las últimas etapas de la farmacocinética. Por tanto, debe tenerse en cuenta que el fármaco necesita un cierto tiempo para poder empezar a hacer efecto. La evolución queda modelada a través de las siguientes ecuaciones, donde $u(t)$ es la dosis administrada (que será la señal de control del sistema):

$$\frac{dX_0}{dt} = -k_{01} * X_0 + u(t) \quad (3.4)$$

$$\frac{dX_1}{dt} = -k_{12} * X_1 + k_{01} * X_0 \quad (3.5)$$

$$\frac{dX_2}{dt} = -k_{r2} * X_2 - k_{23} * X_2 + k_{12} * X_1 \quad (3.6)$$

$$\frac{dX_3}{dt} = -k_{r3} * X_3 + k_{23} * X_2 \quad (3.7)$$

X_0 y X_1 representan la cantidad (en μg) de Tamoxifeno en los primeros estados de su evolución en el organismo. A su vez, como se ha mencionado anteriormente, X_2 y X_3 representarán las cantidades de TM y HTM, respectivamente. Este modelo de la farmacocinética es de tipo monocompartmental, en el que se toma que la concentración de medicamento es constante en todo el organismo del paciente.

El hecho de que el modelo sea monocompartimental reduce en cierta medida la exactitud del modelo, pues en realidad el fármaco no tiene una concentración constante en el organismo del paciente, ni es metabolizado a la misma velocidad en todo el cuerpo.

Sin embargo, para el estudio que se está realizando, donde no se ha tenido en cuenta la localización del tumor, ni el tipo de células que lo forman, hace que el modelo monocompartimental proporcione bastante información acerca de las ventajas de aplicar técnicas avanzadas de control a la quimioterapia.

El siguiente esquema representa, gráficamente, la evolución del medicamento, desde que es administrado hasta que es metabolizado totalmente por el paciente:

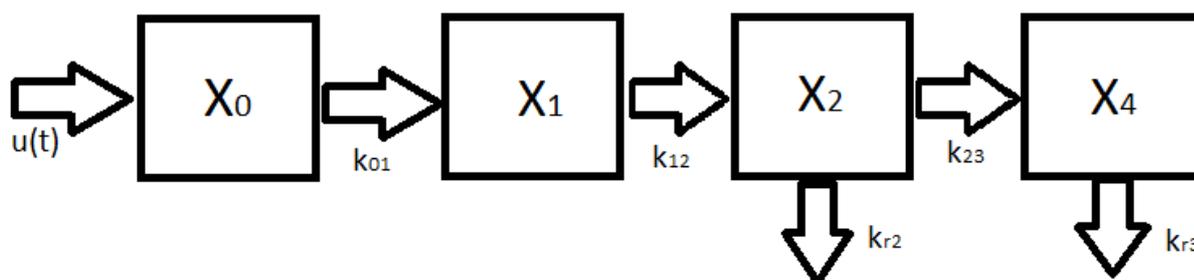


Ilustración 3-4: Farmacocinetica del medicamento

Dentro del conjunto de ecuaciones formado por 3.4 – 3.7, se distinguen las siguientes constantes:

PARÁMETRO	VALOR NOMINAL (UNIDAD)
K_{01}	0.048 (horas ⁻¹)
K_{12}	0.993 (h ⁻¹)
K_{23}	35.932 (h ⁻¹)
K_{R2}	1.145 (h ⁻¹)
K_{R3}	39.525 (h ⁻¹)

Tabla 3-2: Constantes del modelo matemático de la farmacocinética

Al igual que en el caso de la división tumoral, las constantes k_{01} , k_{12} y k_{23} representan la tasa de transferencia entre las distintas fases de la evolución del medicamento. Por otro lado, k_{r2} y k_{r3} representan la tasa en la que el TM y el HTM se va consumiendo para poder tratar el tumor.

El algoritmo que implementa la farmacocinética es el siguiente:

```
function [Out] = Pharmakinetics(in)
X0 = in(1);
X1 = in(2);
X2 = in(3);
X3 = in(4);
u = in(5);

%DATOS
k01 = 0.048;    %h^-1
k12 = 0.993;
k23 = 35.932;
kr2 = 1.145;
kr3 = 39.525;
%Modelo
dX0 = -k01*X0+u;
dX1 = -k12*X1+k01*X0;
dX2 = -kr2*X2-k23*X2+k12*X1;
dX3 = -kr3*X3+k23*X2;

[Out] = [dX0;dX1;dX2;dX3];
```

Ilustración 3-5: Código que implementa la farmacocinética

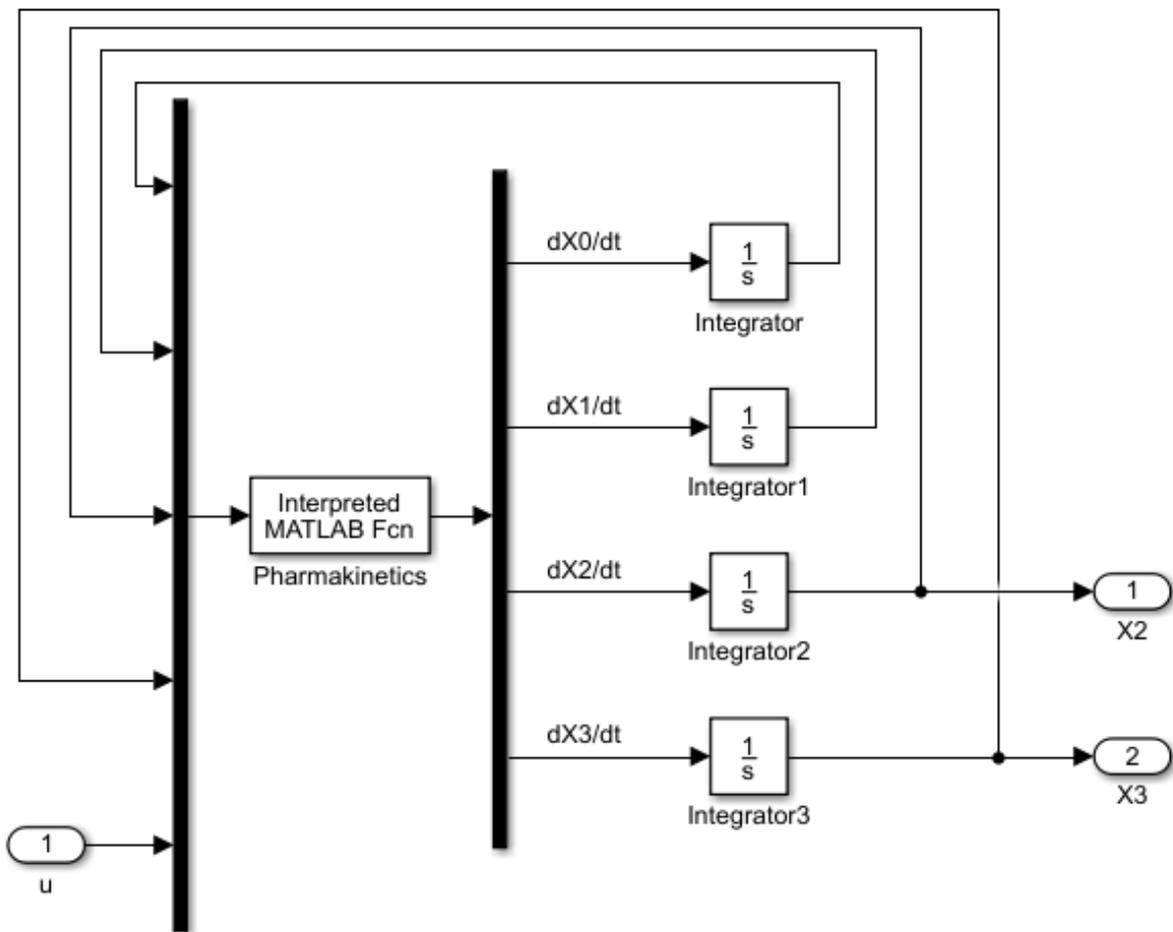


Ilustración 3-6: Bloque de Simulink (MATLAB®) de farmacocinética.

Como ya fue mencionado anteriormente en el apartado 1.1, la quimioterapia ataca a las células cuando estas se encuentran en las últimas fases de su división, al ser las células cancerígenas características por dividirse de forma incontrolada y rápida, la medicación atacará en mayor medida a este tipo de células. Sin embargo, la quimioterapia también afectará a células sanas. El presente modelo refleja los efectos adversos de la quimioterapia mediante el modelado y simulación de la cantidad de linfocitos que tiene el ser humano en el cuerpo.

La cantidad de linfocitos en el organismo y como el número de este tipo de células blancas interacciona con el medicamento puede representarse mediante la siguiente ecuación:

$$\frac{dC}{dt} = \alpha - \beta * C - k_c * C * \left(\frac{X_2}{V} + b * \frac{X_3}{V} \right) \quad (3.8)$$

Donde pueden distinguirse las siguientes constantes:

PARÁMETRO	VALOR NOMINAL (UNIDAD)
A	1.21*10 ⁵ (h ⁻¹)
B	1.20*10 ⁻² (h ⁻¹)
B	25
K _c	0.010 (mL * μg ⁻¹ *h ⁻¹)

Tabla 3-3: Constantes del modelo de la cantida de linfocitos

En este modelo, α y β representan, respectivamente, la generación natural de linfocitos en el organismo y la esperanza de vida de estos. Por otro lado, C se tratará de la cantidad actual de linfocitos que se encuentran con vida. A su vez, al igual que ocurría con el parámetro c en la ecuación 1 del modelo de la división celular del tumor, el parámetro b representará la diferencia en la eficacia para matar células cancerígenas entre TM y HTM. Por último, k_c representará la tasa en la que el fármaco matará linfocitos.

Es importante que el nivel de linfocitos no baje del 40% del valor inicial (que se tomará de 10⁷ linfocitos, según la cantidad de sangre en un ratón de laboratorio). Un número inferior a ese límite del 40% de este tipo de leucocito podría llegar a acarrear graves problemas para la salud del paciente. Por tanto, el objetivo del control será por un lado conseguir una reducción del tumor lo más rápida posible, manteniendo el nivel de linfocitos por encima de ese nivel de seguridad por otro.

Cabe destacar que, en la práctica clínica, todos los estados no podrán ser cuantizados o medidos. Sí puede asumirse que, en la práctica, se podrá medir el tamaño total del tumor (N), la concentración de TM (X_2/V) y HTM (X_3/V), y la concentración de linfocitos en sangre.

El algoritmo que implementa la evolución de la cantidad de linfocitos es el siguiente:

```
function dC = ModeloCLs(in)

X2 = in(1);
X3 = in(2);
C = in(3);

%DATOS
alpha = 1.21e5; %h^-1
beta = 1.2e-2;
kc = 0.010; %mL ug^-1 h^-1
b = 25;
V = 8.592; %mL
%Modelo
dC = alpha - beta*C - kc*C*(X2/V+b*X3/V);
```

Ilustración 3-7: Código que modela la evolución del número de linfocitos

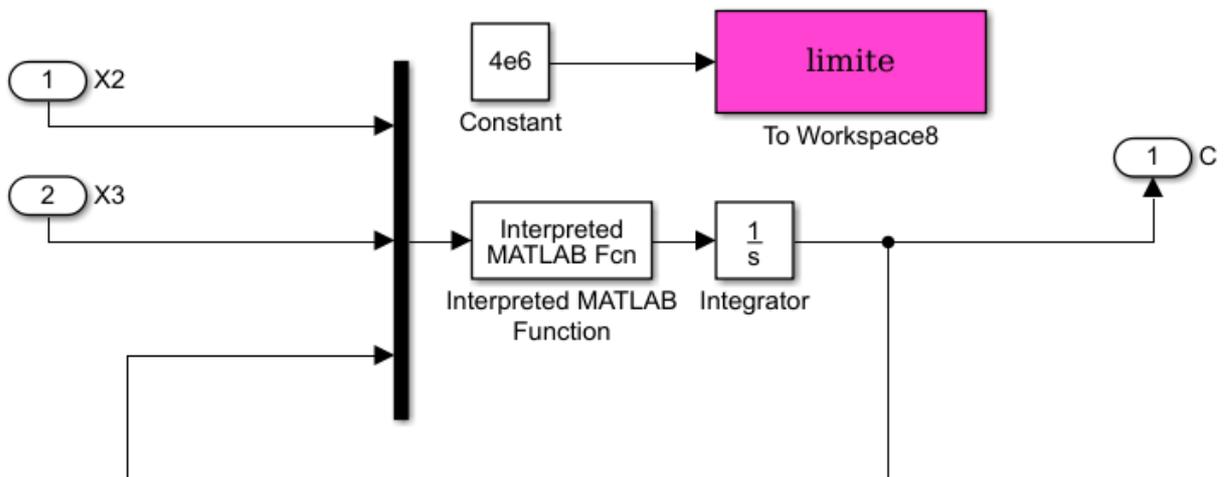


Ilustración 3-8: Bloque de Simulink (MATLAB®) del número de linfocitos.

3.2. Característica del modelo

De cara a estudiar la linealidad del sistema, se ha optado por hacer un estudio acerca de cómo evoluciona el tamaño del tumor, según el modelo anterior, partiendo de un tamaño del tumor total de 1000mm^3 ($X_{g_0}=900\text{mm}^3$, $X_{m_0}=50\text{mm}^3$ y $X_{s_0}=50\text{mm}^3$). Se ha introducido al sistema una señal de control (medicamento) consistente en una dosis diaria de valores comprendidos entre 0 y $800\mu\text{g}$ (este último valor se trata de la dosis máxima que se le puede administrar a un ratón de laboratorio de forma diaria).

Se ha analizado la linealidad del sistema registrando el valor final del tumor al cabo de un año de tratamiento, administrando las dosis anteriormente mencionadas. De cara a facilitar la exposición de los datos obtenidos, se ha optado por mostrar a continuación una tabla con los resultados numéricos y posteriormente representarlos mediante una gráfica:

DOSIS ADMINISTRADA	TAMAÑO DEL TUMOR AL CABO DE UN AÑO (MM^3)
0	2051
100	1.023
200	0,03514
300	0,006354
400	0,002317
500	0,001196
600	0,0007493
700	0,0005293
800	0,0004044

Tabla 3-4: Tamaño del tumor al cabo de un año con dosis diarias constantes

Representando dichos valores (para las dosis comprendidas entre 100 y 800 μg), se obtiene la siguiente gráfica:

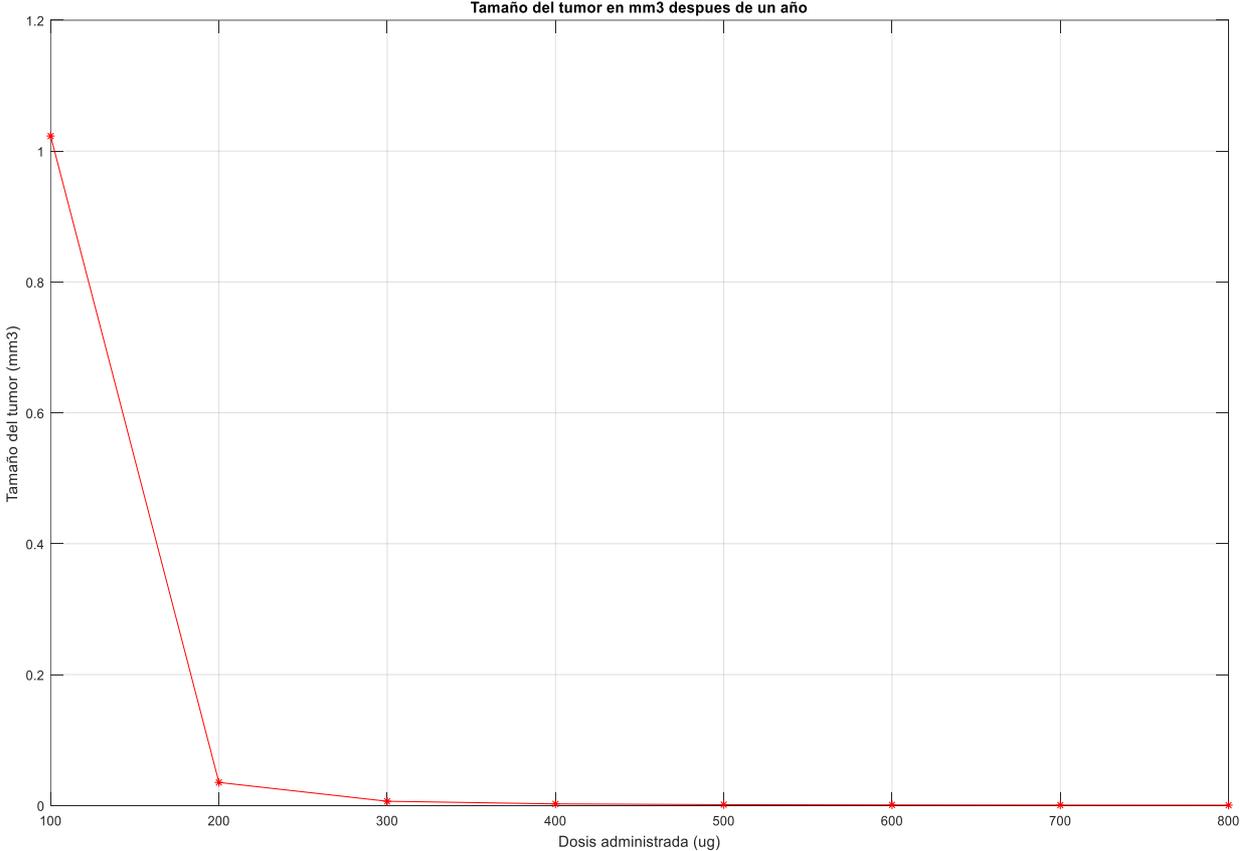


Ilustración 3-9: Representación de la característica del modelo

3.3. Linealización

Con vistas a la aplicación de un control LQR, como ha sido mencionado al principio de la exposición del modelo completo, es importante linealizar el modelo matemático. Como se pudo apreciar en el apartado anterior, el sistema no es lineal, por lo que de cara a calcular el control LQR a aplicar, se necesitará linealizarlo en torno a un punto de operación.

Dicho punto de operación elegido será el ($X_g=413.28 \text{ mm}^3$, $X_s=41.64 \text{ mm}^3$ y $X_m=31.79 \text{ mm}^3$), que ha sido calculado mediante el uso del comando trim. De cara a realizar este cálculo, se ha optado por el uso del comando linmod de MATLAB®. Para ello, se ha creado el siguiente esquema en Simulink, que incluye el modelo de división celular y de la evolución de la farmacocinética (dicho esquema se llama “ModeloCompleto.slx” dentro del apartado de linealización del modelo completo):

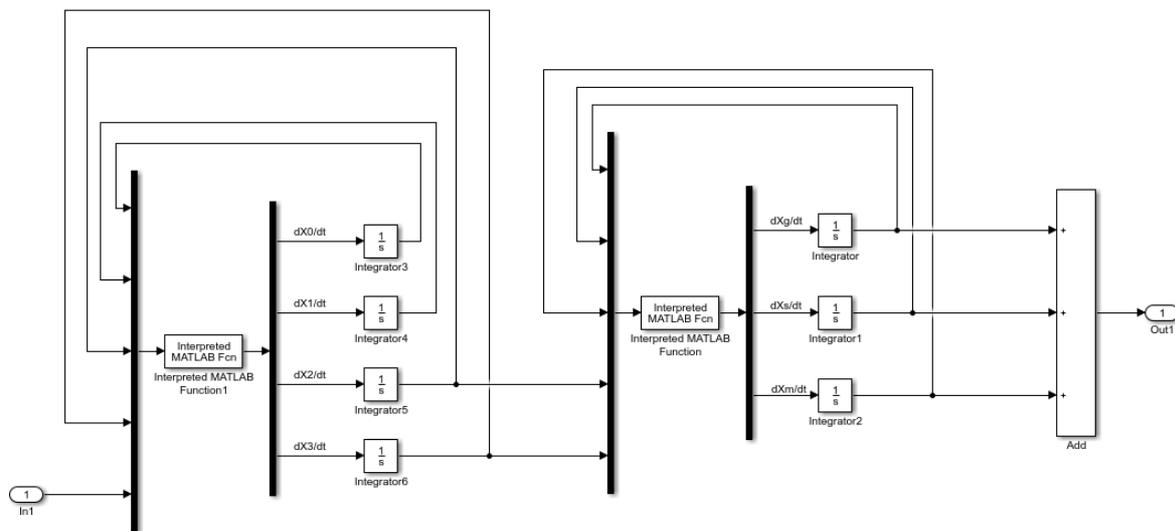


Ilustración 3-10: Esquema de Simulink para linealizar el sistema

El resultado de dicha linealización son las siguientes matrices A, B, C y D que forman parte de las ecuaciones en espacio de estados (ecuaciones 2.10 y 2.11):

$$A = \begin{bmatrix} -0.0090 & -0.0011 & 0.1011 & 0 & 0 & -0.2087 & -5.2172 \\ 0.0033 & -0.0400 & -0.0010 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0.0010 & 0.0245 & -0.0400 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -0.0480 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -0.0480 & -0.9930 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -0.9930 & -37.0770 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 35.9320 & -39.5250 \end{bmatrix} \quad (3.9)$$

$$B = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (3.10)$$

$$C = [1 \ 1 \ 1 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0] \quad (3.11)$$

A continuación, se tomarán dichas matrices del modelo linealizado y se construirán las ecuaciones en espacio de estados. Así mismo, se representará la respuesta que proporciona el modelo linealizado frente a la respuesta del sistema, ante un tratamiento consistente en una dosis diaria de fármaco de 100µg. Se obtiene el siguiente resultado:

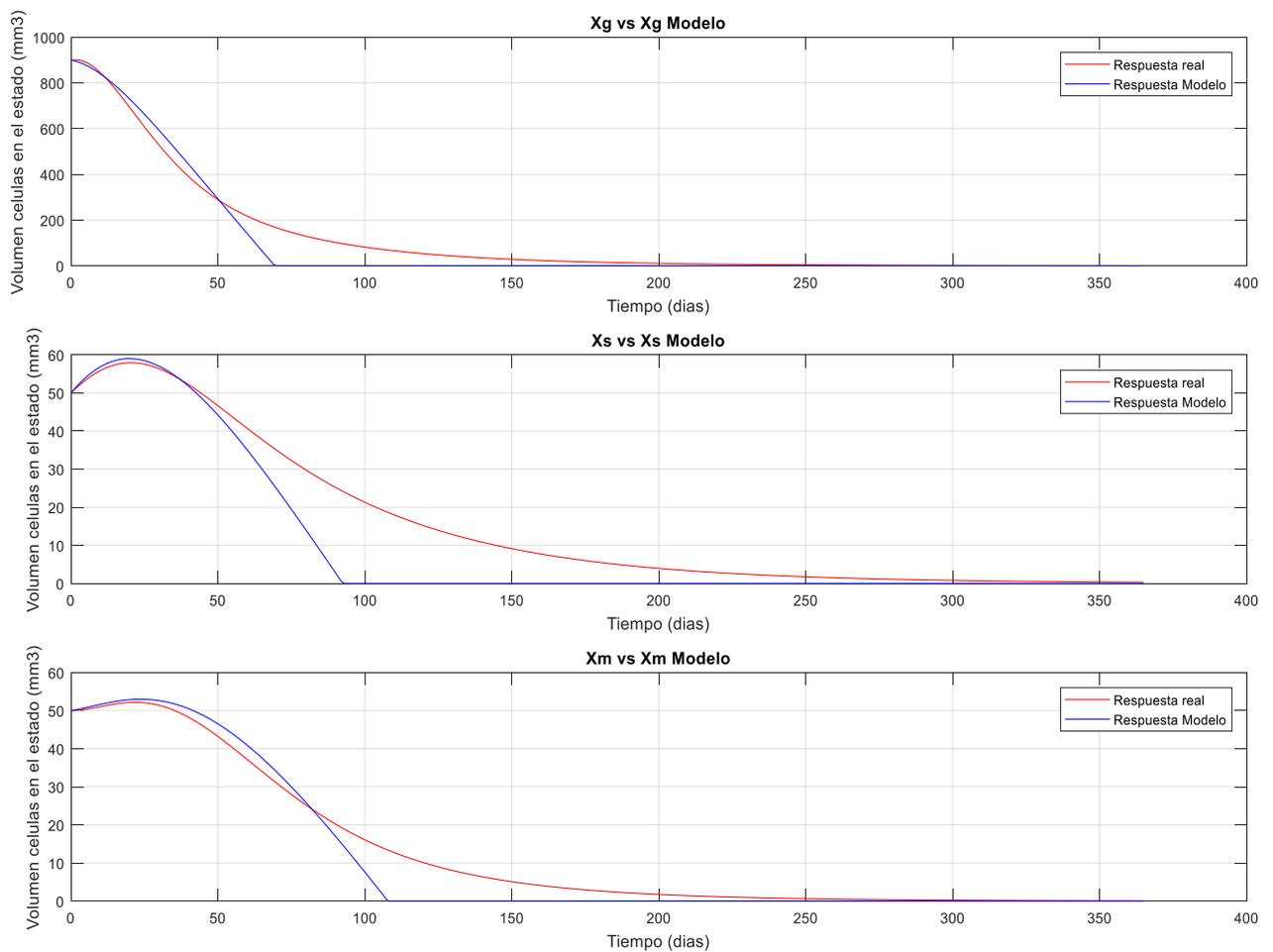


Ilustración 3-11: Comparación modelo linealizado frente a la respuesta del sistema

3.4. Control LQR:

Este control ya fue introducido en el apartado 2.2 para el primer modelo matemático del sistema. Utilizando el modelo que ha sido linealizado en el apartado anterior, se procederá a calcular la K de realimentación que permita implementar esta técnica de control. Esta ganancia, al igual que para el modelo anterior, ha sido calculada mediante el uso del comando `lqr` de MATLAB®.

Para realizar el cálculo se ha tomado la submatriz de A que refleja la evolución entre los distintos estados de la división celular. Esta submatriz es la que está comprendida entre las filas 1-3 y las columnas 1-3.

La ganancia de realimentación, K, que se obtiene es el siguiente vector fila:

$$K = [-1.1029 \quad -1.6529 \quad -2.7148] \quad (3.12)$$

Cabe destacar que, a diferencia del modelo anterior, este modelo más avanzado permitirá ver la evolución del número de linfocitos dentro del organismo del paciente. Se ha modificado el controlador para que el usuario pueda especificar si se desea que el algoritmo tenga en cuenta o no el número de linfocitos, de cara a calcular la dosis de fármaco a administrar (según se introduzca un 1 o un 0 en el bloque del controlador en Simulink).

El esquema utilizado en el entorno de Simulink será el siguiente:

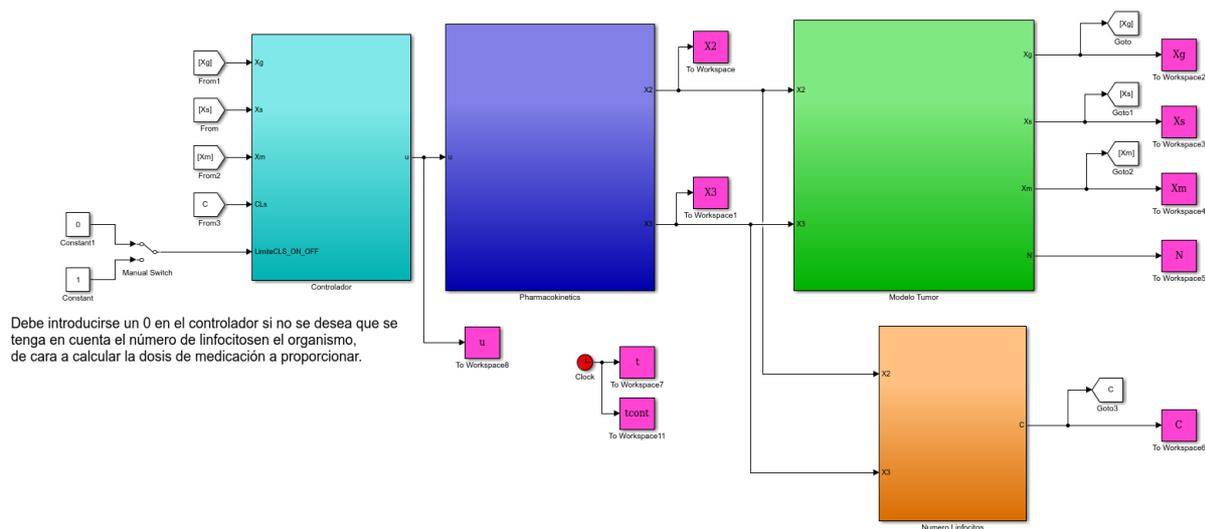


Ilustración 3-12: Esquema de Simulink empleado

Por otro lado, para este control, también se ha implementado la opción de que la medicación se administre de forma diaria o semanal. El algoritmo empleado es por tanto equivalente al de la Ilustración 2-11, salvando la pequeña modificación para que se tenga en cuenta o no el número de linfocitos.

El algoritmo que implementa el control LQR es el siguiente:

```
function [Out]=Control(in)

t = in(1);
Xg = in(2);
Xs = in(3);
Xm = in(4);
CLs = in(5);
CLS_ON_OFF = in(6);
```

Ilustración 3-13: Código del Controlador LQR (Parte 1).

```

LimiteCLS=4e6*1.1; %Se aumenta el margen un 10% para reducir los fallos
NumeroDias=7; %Numero de dias tras los que se debe administrar medicamento
N=[Xg;Xs;Xm];
if((mod(t,NumeroDias)==0) && ((Xg+Xs+Xm)>=0.1) && ((LimiteCLS<=CLs) ||
(CLS_ON_OFF==0)))
    K = [-1.1029    -1.6529    -2.7148];
    uss = -K*N;
    if(uss>800)
        u=800;
    else
        u=uss;
    end
else
    u=0;
end
Out=u;

```

Ilustración 3-14: Código del Controlador LQR (Parte 2).

A continuación, se mostrarán los distintos resultados de la implementación de esta técnica de control, según las distintas condiciones que se han mencionado anteriormente.

3.4.1 Control LQR con dosis diaria y no limitada

Los resultados para este caso son los siguientes:

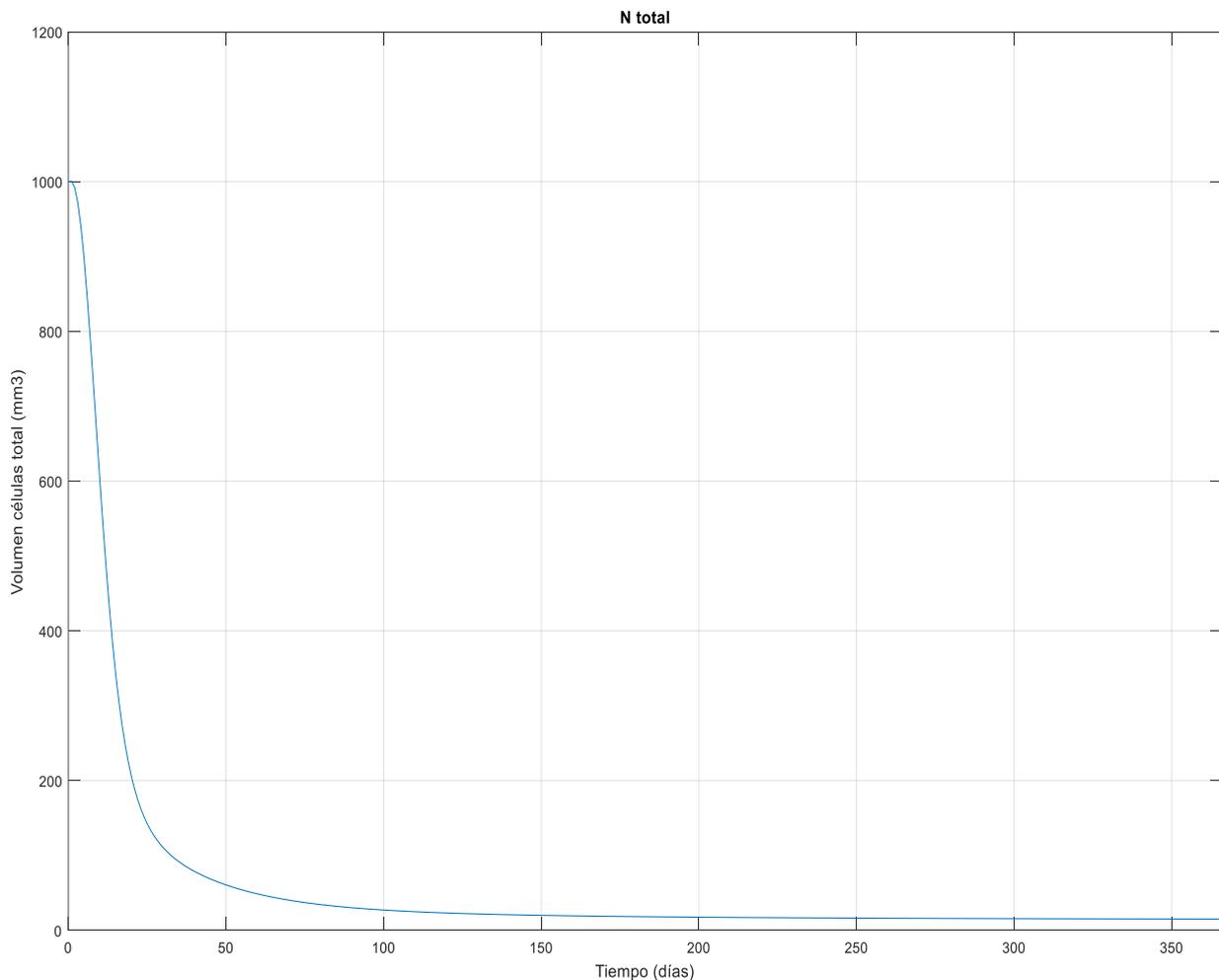


Ilustración 3-15: Evolución temporal del sistema

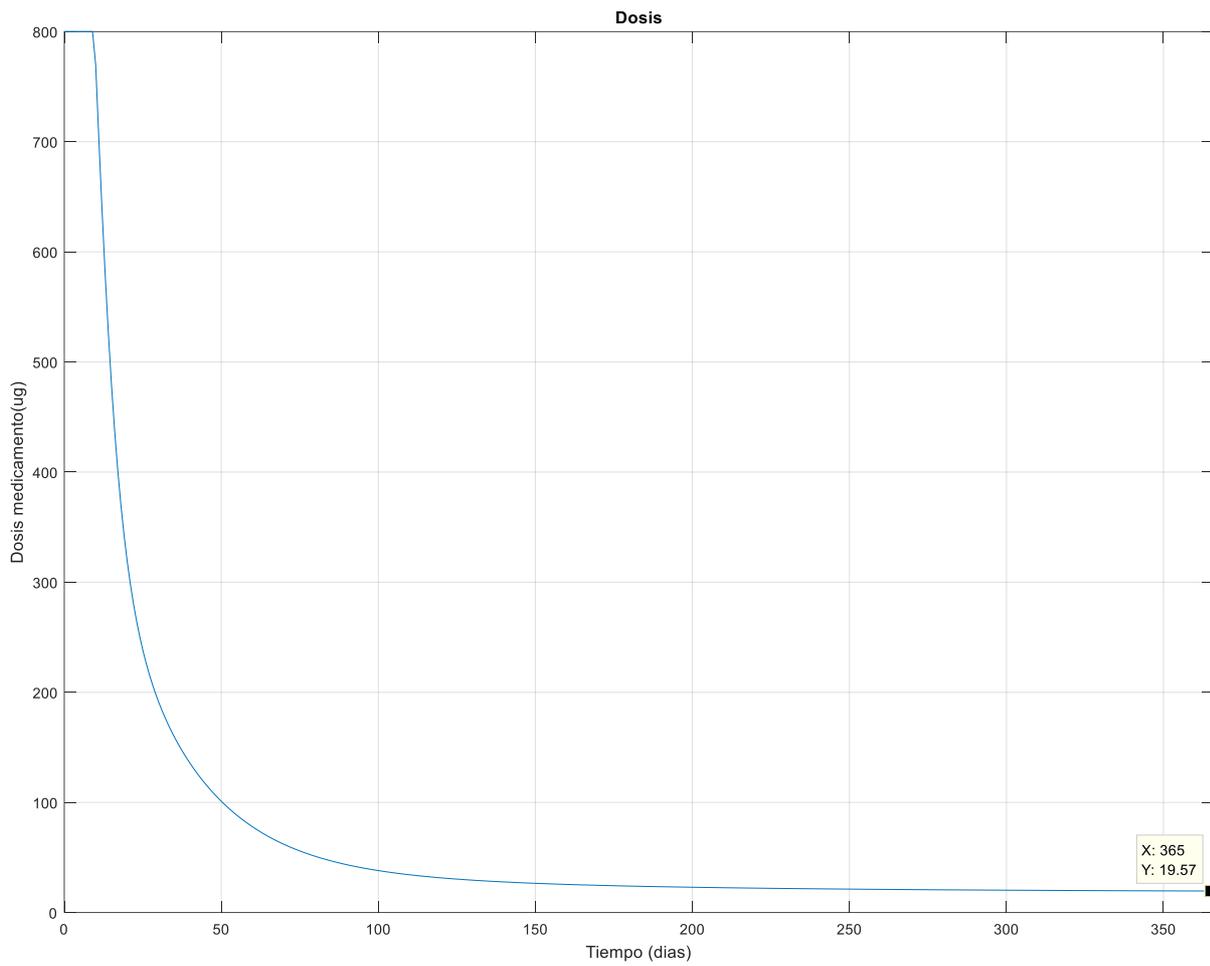


Ilustración 3-16: Dosis administrada

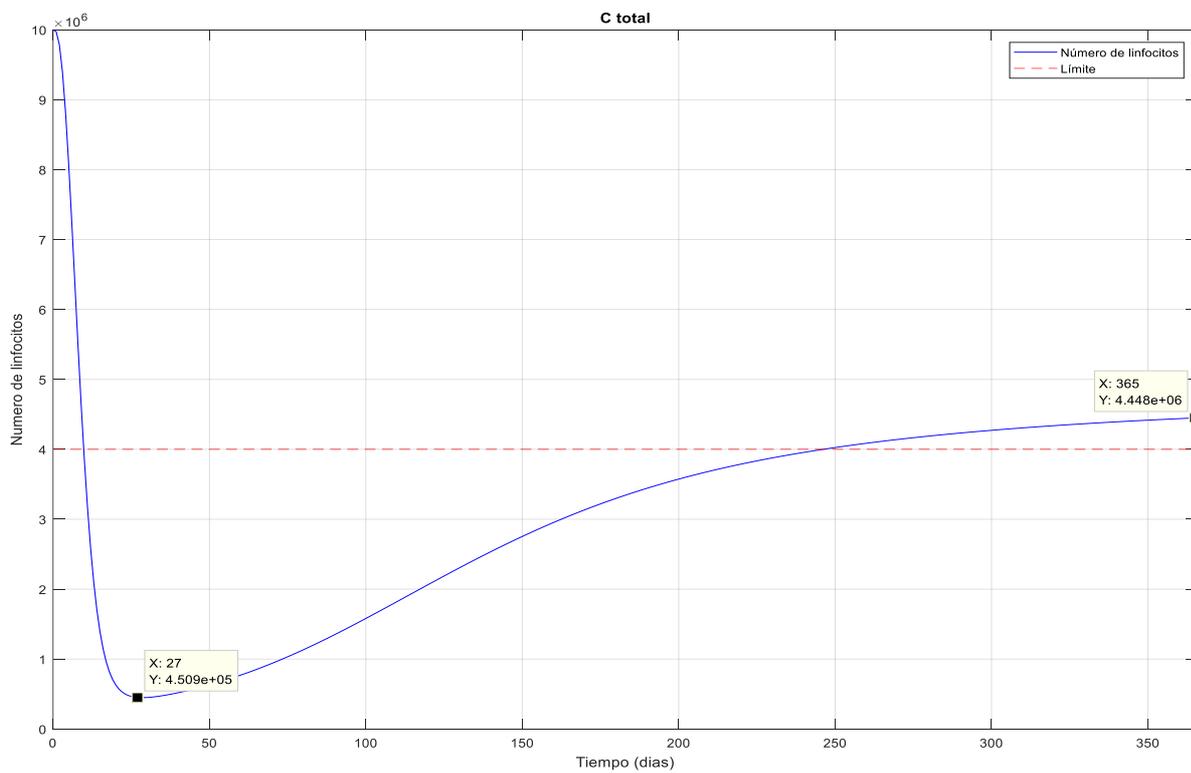


Ilustración 3-17: Evolución temporal del número de linfocitos

Como puede apreciarse en la gráfica 3-15, a pesar de que la dosis de medicación se hace nula una vez que el número de linfocitos es inferior al límite del 40%. Esta técnica de control no evita, por tanto, que el número de este tipo de glóbulos blancos baje ese valor límite, lo que podría acarrear serias complicaciones médicas. Esto se debe a que, a pesar de que la dosis se hace nula, el paciente todavía tiene dentro de su organismo cierta cantidad de fármaco (de ingestas anteriores) que está en proceso de ser metabolizado. Dichos restos de medicación de dosis anteriores siguen matando linfocitos, lo que provoca que su número siga reduciéndose aun teniendo dosis nula.

Para dejar constancia de este efecto se va a representar las concentraciones de TM y HTM a lo largo del tratamiento:

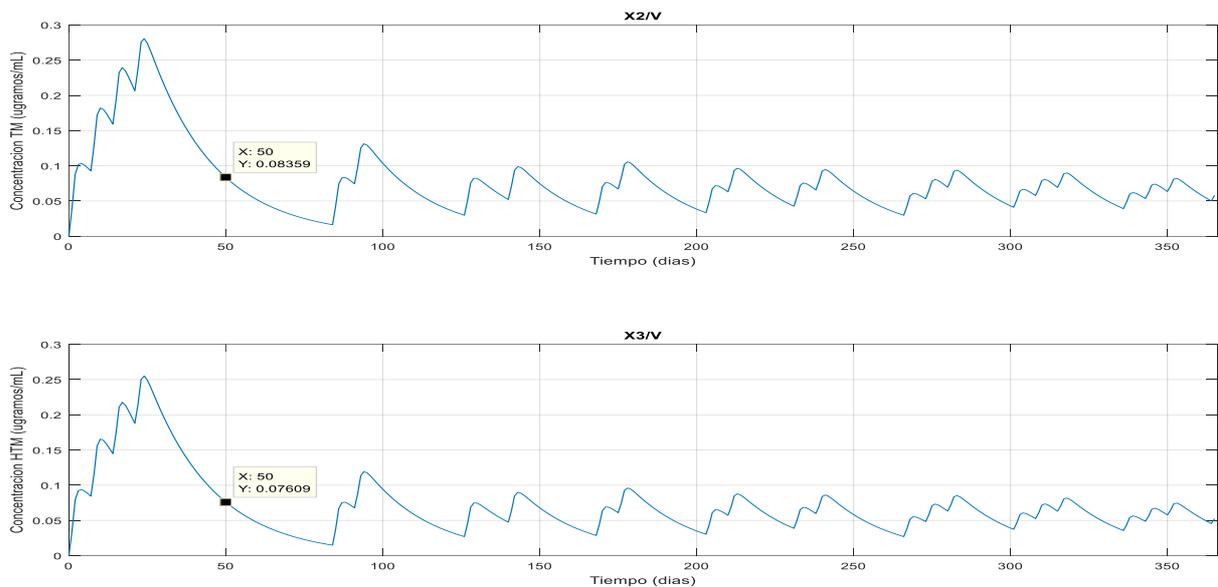


Ilustración 3-18: Evolución temporal de las concentraciones de TM y HTM

Como puede apreciarse, cuando la dosis de fármaco administrada se hace nula debido a que el número de linfocitos es inferior al límite de seguridad (gráfica 3-15), el paciente sigue teniendo dentro de su organismo unas concentraciones significativas de TM y HTM. Esto se debe a que el control sólo es capaz de intentar reaccionar al hecho de que el límite inferior de linfocitos se ha alcanzado, pero una vez que este evento se ha producido.

3.4.2 Control LQR con dosis semanal y no limitada

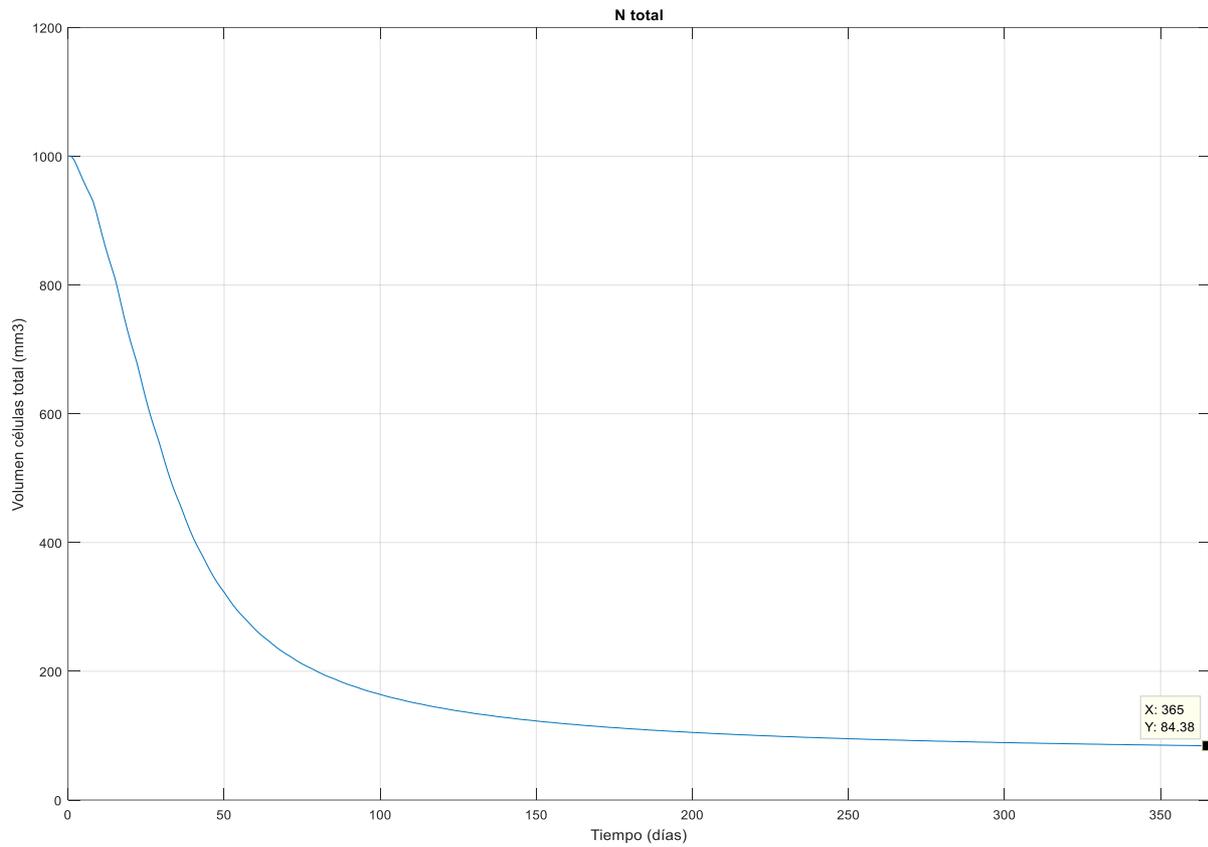


Ilustración 3-19: Evolución temporal del sistema

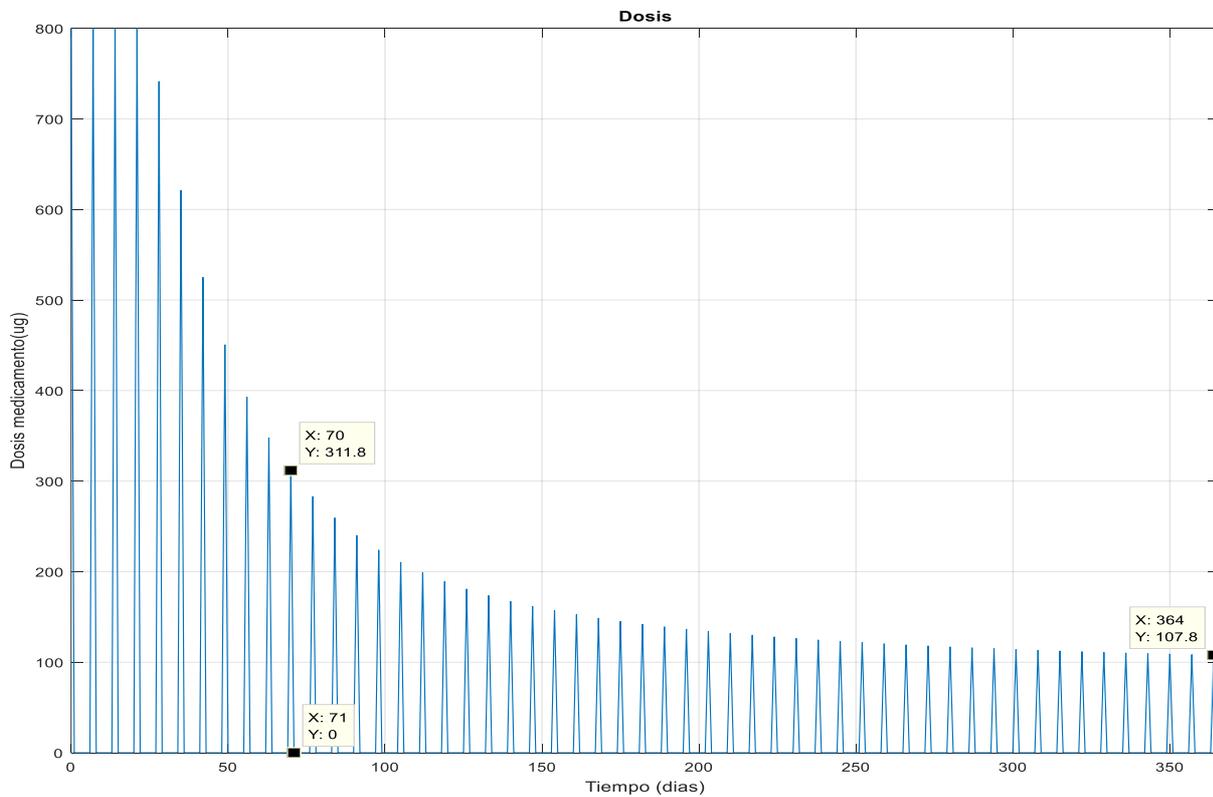


Ilustración 3-20: Dosis administrada

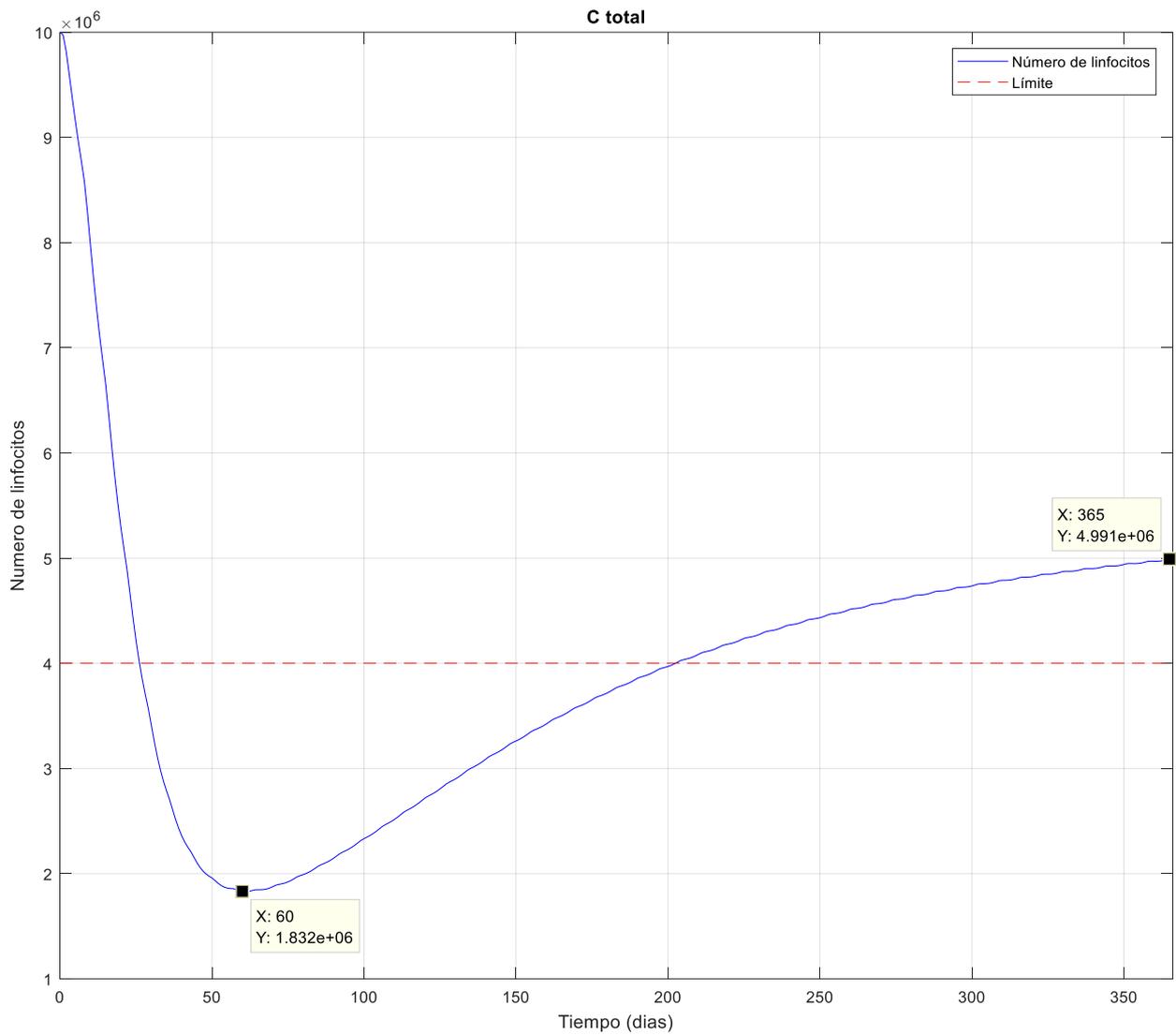


Ilustración 3-21: Evolución temporal del número de linfocitos

Como pueden apreciarse para este caso y para el anterior, como el control no tiene en cuenta el número de linfocitos, el algoritmo intenta reducir el tamaño del tumor lo más rápido posible (de acuerdo con la frecuencia de administración de medicación en cada caso).

3.4.3 Control LQR con dosis diaria y limitada

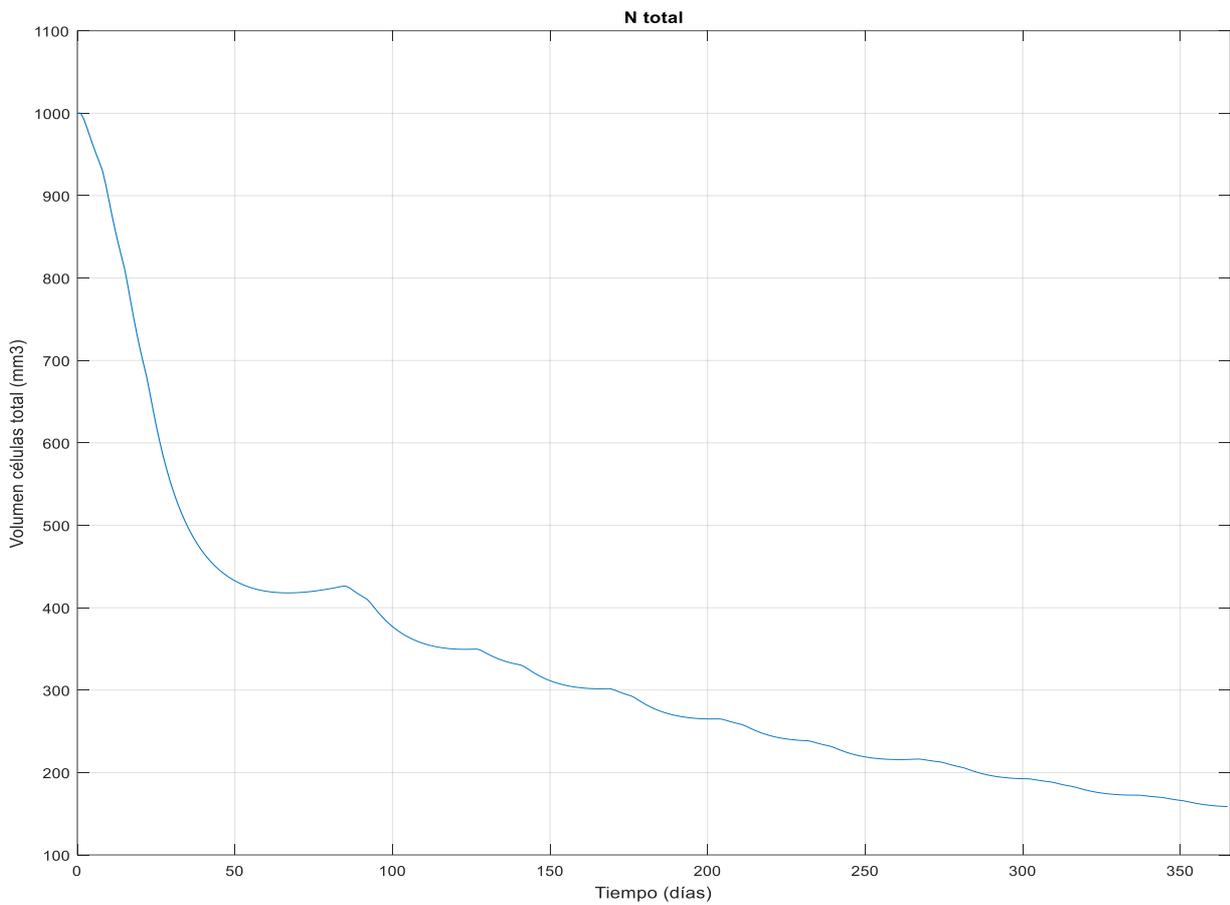


Ilustración 3-22: Evolución temporal del sistema

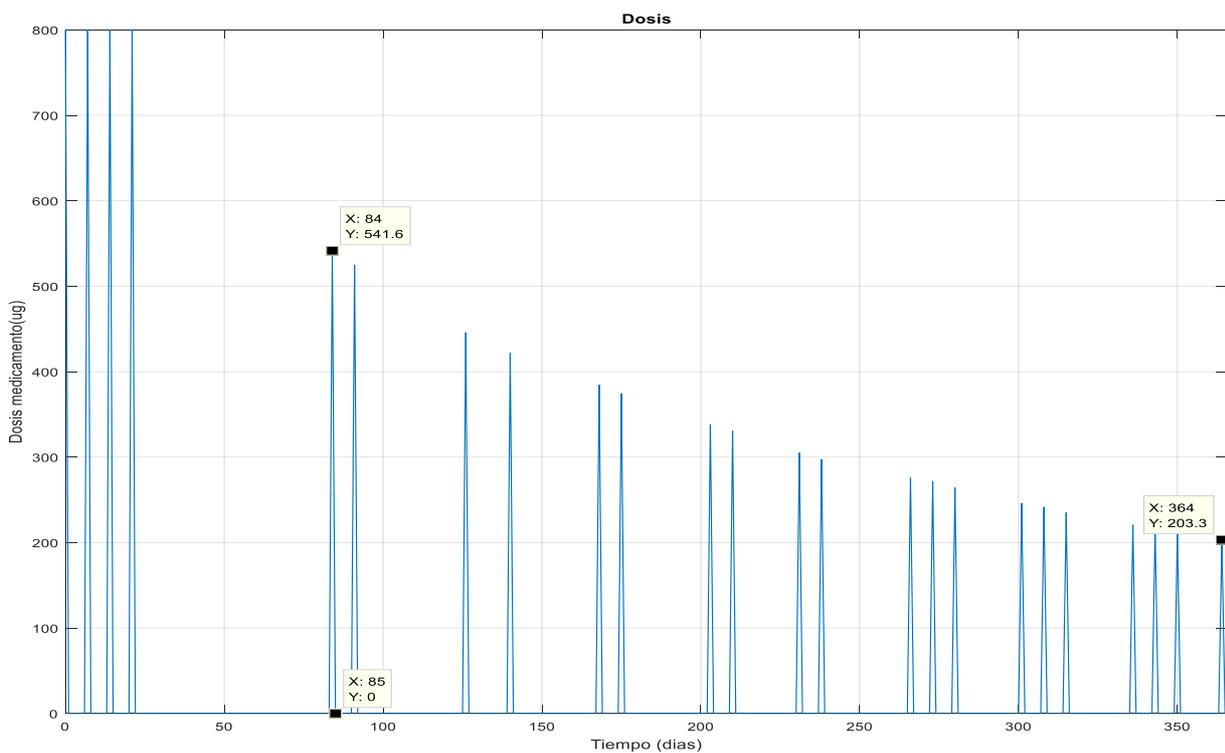


Ilustración 3-23: Dosis administrada

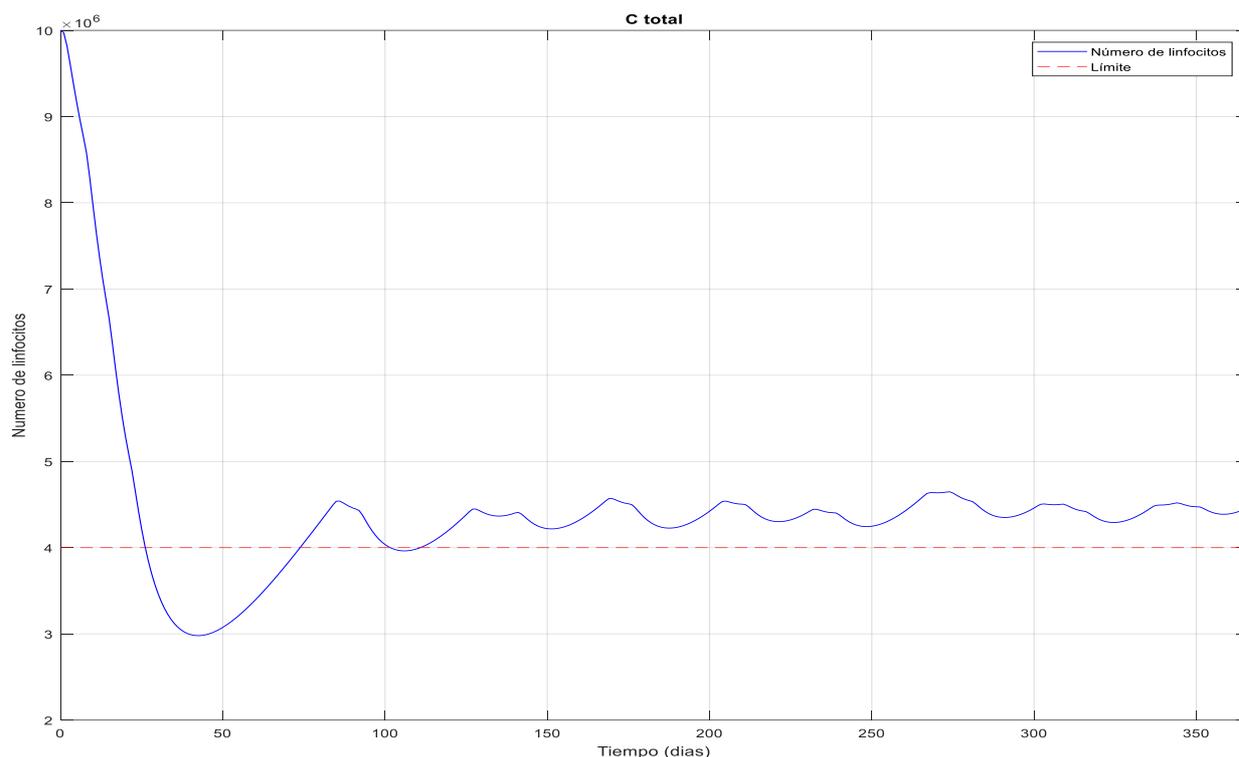


Ilustración 3-24: Evolución temporal del número de linfocitos

En la ilustración 3-21 se observa que a pesar de que el control tiene en cuenta la cantidad de linfocitos de cara a calcular la dosis de medicamento, la cantidad de linfocitos llega a estar por debajo del límite de seguridad. Esto se debe a que el control anula la toma de fármaco una vez la cantidad de CLs es inferior a un 40% de la original. Sin embargo, aunque la dosis se haga nula, el paciente seguirá teniendo medicación dentro del organismo procedente de dosis anteriores.

Esto provoca que deba buscarse una nueva técnica de control que permita al controlador anticiparse, de forma que ajuste las dosis de fármaco si el número de linfocitos fuera a llegar a límites peligrosos.

A pesar de ello, el uso del control LQR ya permite mejorar la respuesta del paciente al tratamiento, si se compara con el tratamiento tradicional (todo o nada y con dosis espaciadas un periodo comprendido entre dos y tres semanas).

3.5. Control Predictivo (MPC)

El control predictivo o MPC (Model Predictive Control) se trata de una técnica avanzada de control que permite controlar un sistema, a la vez que puede establecer una serie de restricciones para la señal de control (o señales de control) y la salida (o salidas) del sistema.

Esta técnica, por tanto, permite controlar sistema MIMO, es decir, sistemas con múltiples entradas y múltiples salidas. Para el caso del modelo completo, que incluye la división celular y la farmacocinética, el sistema tendrá múltiples salidas (los estados X_g , X_s y X_m de la división celular, además del número de linfocitos del paciente) y una sola señal de control, que será la dosis de medicamento que se le administrará cada día al paciente. El sistema para estudiar será por tanto un sistema SIMO (single input-multiple output).

Esta técnica de control tiene como ventajas que permite establecer una serie de restricciones, tanto en las salidas del sistema como en la señal de control. Así, las dos restricciones que se han establecido en el controlador son las siguientes:

- La dosis de medicación debe estar comprendida en el rango: $0-800\mu\text{g}$. Siendo este último valor, como se ha mencionado anteriormente, la dosis máxima que el organismo del paciente puede admitir.
- El número de linfocitos debe ser superior en todo momento a $4 \cdot 10^6$, dicho valor es un 40% del número que tenía el paciente originalmente. Esta condición es muy importante, pues una reducción más allá de ese límite de este tipo de glóbulos blancos podría acarrear serias complicaciones médicas, pudiendo deteriorar en gran medida el bienestar y la salud del sujeto. Esta restricción se ha definido del tipo hard-constraint, de forma que el sistema no pueda, en ningún caso, llegar a incumplirla.

La simulación se ha realizado en el entorno de Simulink de MATLAB® mediante el siguiente esquema:

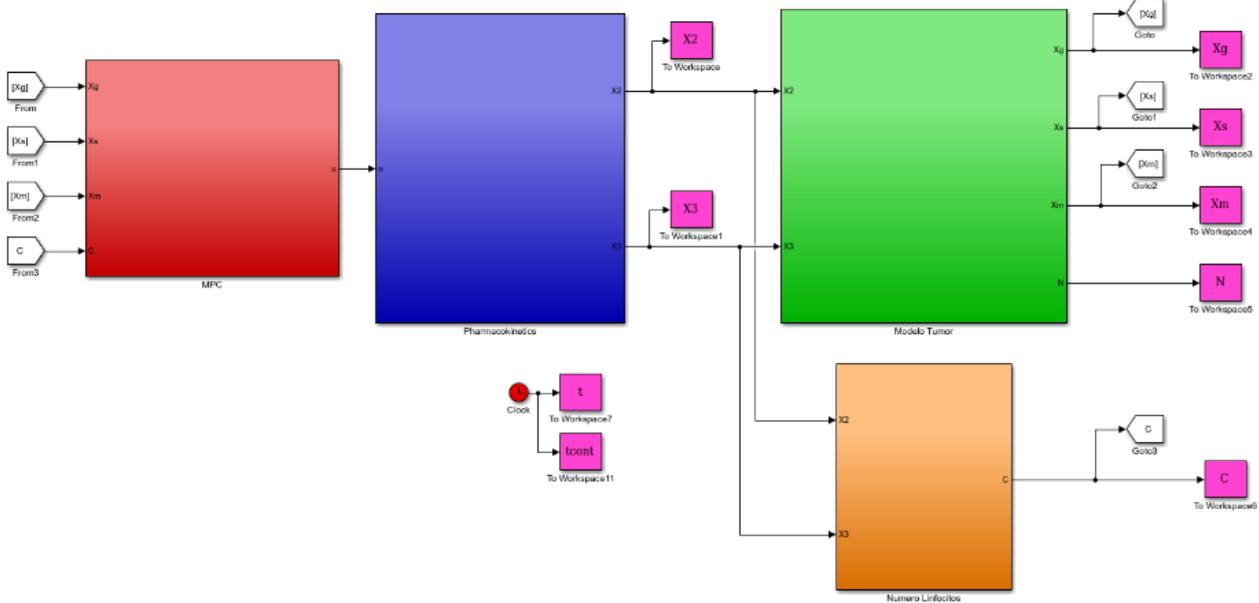


Ilustración 3-25: Esquema de Simulink

La implementación de esta técnica de control se ha realizado mediante una función nativa de Simulink, que permite especificar las distintas entradas y salidas del sistema, y las restricciones que debe tener en cuenta el controlador de cara al funcionamiento que se desea en bucle cerrado.

Este experimento arroja los siguientes resultados:

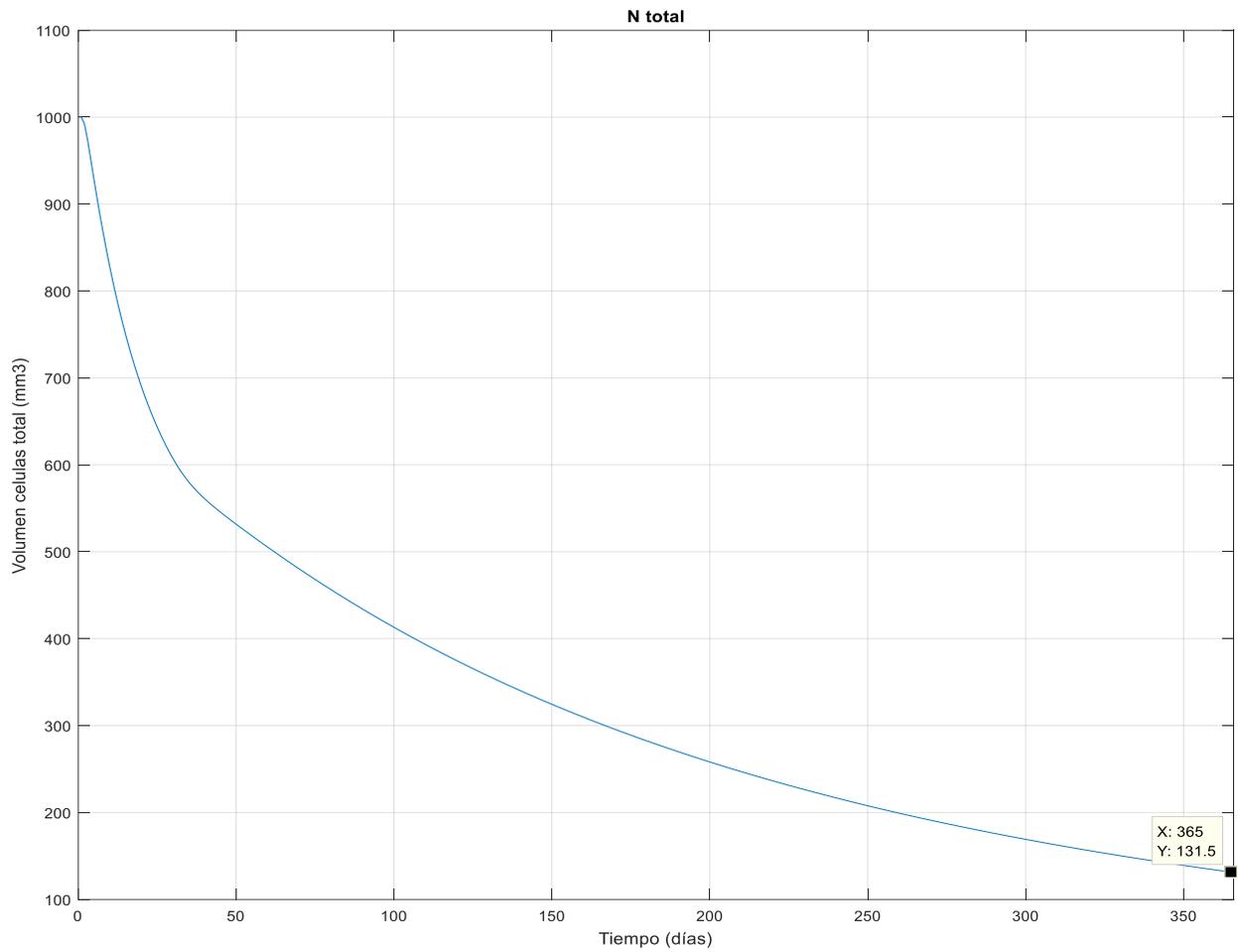


Ilustración 3-26: Evolución temporal del sistema

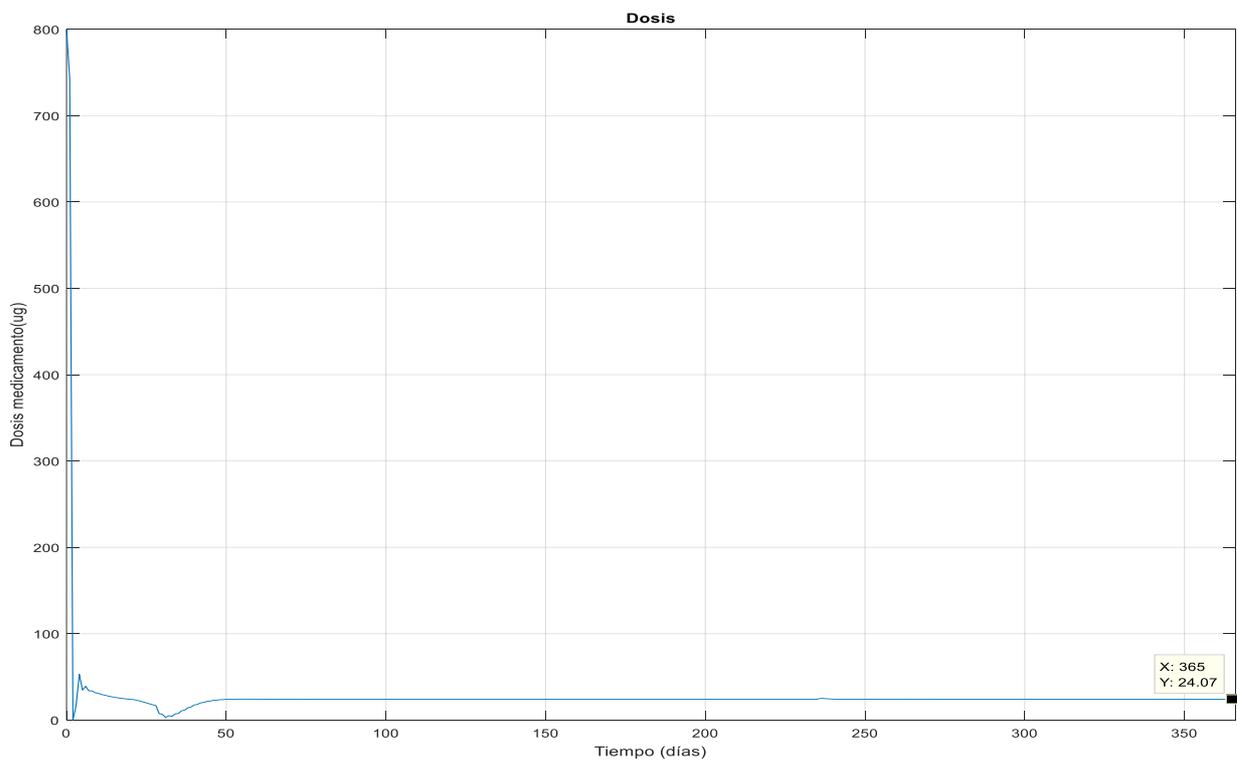


Ilustración 3-27: Dosis administrada

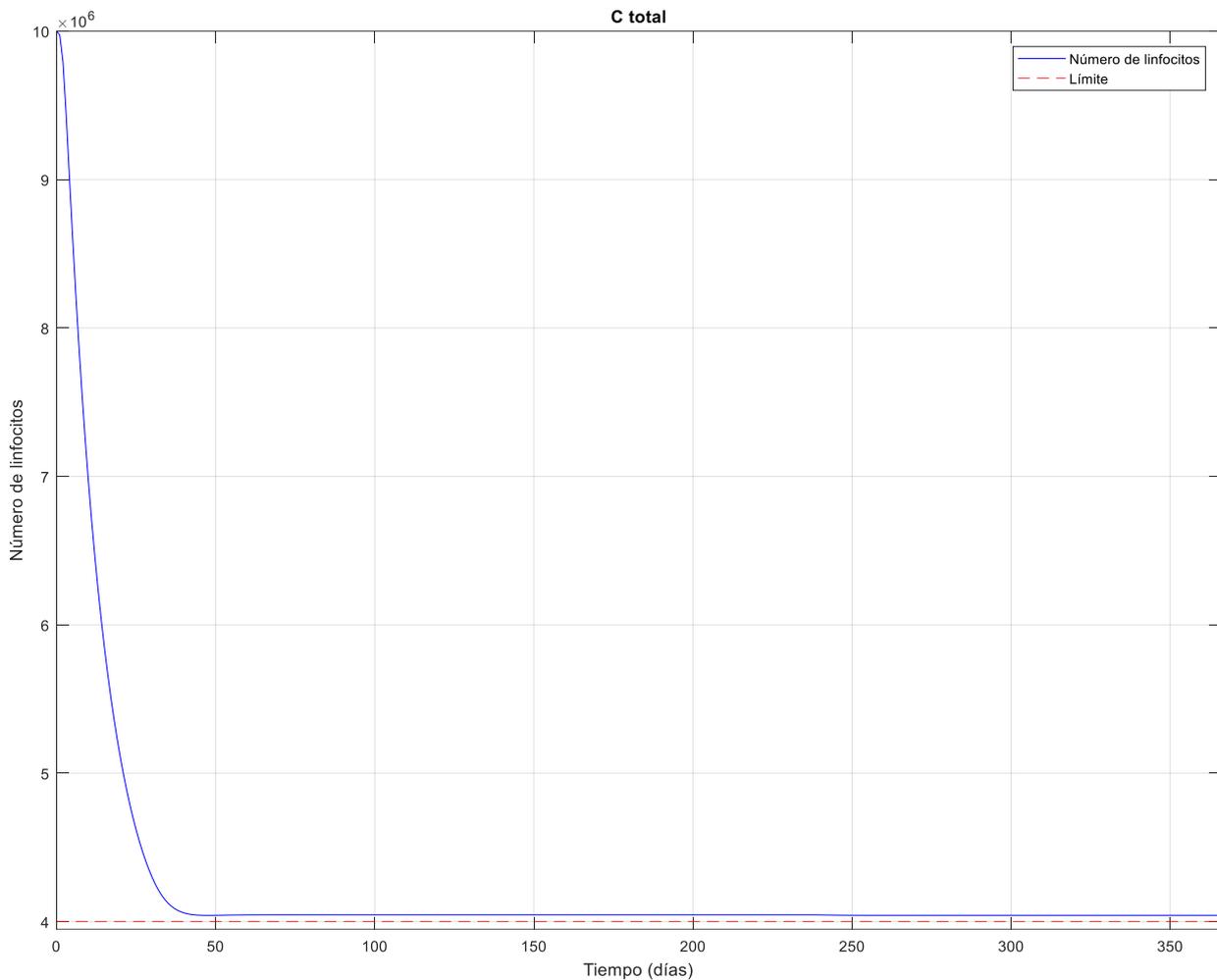


Ilustración 3-28: Evolución temporal del número de linfocitos

Como puede observarse en las gráficas 3-26 y 3-27, esta técnica de control da lugar a una reducción del número de células cancerígenas relativamente más lenta que la correspondiente al control LQR que fue presentado en el apartado 3.4.

Este tratamiento más lento (comparado con el LQR anterior) permite mantener el número de linfocitos dentro de límites aceptables. De esta forma, el controlador ajusta la dosis de forma que en una serie de intervalos en el futuro (el número de intervalos se trata de un parámetro denominado horizonte de predicción, en el caso a tratar se le ha dado un valor de 20), el número de linfocitos no baje del 40%. Fruto de este ajuste, la dosis de medicación es más pequeña comparada con la del controlador LQR.

Estas dosis tan pequeñas, y la seguridad de que el número de células blancas estará dentro de límites aceptables, permite que el tratamiento sea diario, sin necesidad de esperar que pasen semanas entre dos administraciones de fármaco.

Existen estudios realizados de forma empírica, como los realizados por la Taipei Medical University [4], que asocian una mejor respuesta en el tratamiento de tumores en ratones a dosis menores a la máxima admisible y administradas con menores tiempo de espera entre tomas.

Las ventajas del estudio de este nuevo campo de investigación para el tratamiento del cáncer incluirían: una recuperación más rápida del paciente y unos efectos secundarios más leves. Ello se debe a la capacidad de adaptar las constantes, que utiliza el modelo empleado, a cada paciente. De esta forma se conseguiría que cada paciente recibiera las dosis de medicación basadas en algoritmos matemáticos, y no debido a una convención empírica.

Debe notarse que la eficacia de esta nueva técnica es muy sensible al error que puedan tener las medidas que lleven a estimar dichas constantes del modelo. Que el tratamiento sea lo más eficaz posible depende, en gran medida, que dichas constantes sean cuantificadas con el menor error posible. Algunas características específicas del paciente como pueden ser la altura, el peso o la edad tienen una gran influencia en cómo será metabolizado el medicamento.

Es necesario destacar que este estudio ha tomado el modelo monocompartimental de la farmacocinética como ha sido mencionado anteriormente. Esta aproximación es válida hasta cierto punto, pues establece que el medicamento se metaboliza por igual en todo el organismo (a la misma tasa) y que su concentración es constante. Un siguiente paso para permitir una mayor exactitud en el modelo consistiría en implementar un modelo multicompartimental, que refleje de forma más fidedigna la evolución de la medicación en el paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Álvarez-Nodarse, R. *Modelos Matemáticos en Biología: un Viaje de Ida y Vuelta*. Sevilla: Universidad de Sevilla, 2006, pp.104-110.
- [2] Nazarathy, Y., Pulemotov, A. Unit 6: The Linear Quadratic Regulator (LQR) and Model Predictive Control (MPC). 2012 [consulta: 26 abril 2019] Disponible en:
<https://www.researchgate.net/file.PostFileLoader.html?id=568b60906307d93a818b456a&assetKey=AS%3A314419253317634%401451974799676>.
- [3] Chen, T., Kirkby, N. and Jena, R. (2012). Optimal dosing of cancer chemotherapy using model predictive control and moving horizon state/parameter estimation. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 108(3), pp.973-983.
- [4] Metronomic chemotherapy prevents therapy-induced stromal activation and induction of tumor-initiating cells. *Journal of Experimental Medicine*. 23 noviembre 2013 [consulta: 24 abril 2019]. Disponible en:
<http://jem.rupress.org/content/213/13/2967>
- [5] Chen, T., Kirkby, N. and Jena, R. (2012). Optimal dosing of cancer chemotherapy using model predictive control and moving horizon state/parameter estimation. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 108(3), pp.973-983.
- [6] Dorf, R. *Sistemas modernos de control*. 2nd ed. Argentina: Addison-Wesley Iberoamericana, 1989.