

Teoría de Control aplicada a tratamientos de quimioterapia

Autor: Matías Gonzalo Delgadino

Director: Dr. Andrés Barrea

Facultad de Matemática, Física y Astronomía

Universidad Nacional de Córdoba

Córdoba, Argentina

Marzo, 2011

Agradecimientos

A todos aquellos que han hecho posible que yo haya llegado hasta donde estoy. Estos últimos cinco años no han sido ni cortos ni fáciles y muchos han tenido que soportarme de una u otra forma. Así que, a todos aquellos que han contribuido de alguna manera para que termine mi carrera y pueda desarrollame profesionalmente en el tiempo que viene, les agradezco.

Resumen

En este trabajo se da una breve introducción y algunas primeras herramientas para la teoría de control y los sistemas de ecuaciones diferenciales con delay. Luego se utilizan estas herramientas para analizar dos modelos, con miradas diferentes del crecimiento tumoral, existentes en la literatura. Se propone un nuevo modelo híbrido que contemple no solo la dinámica continua sino también elementos discretos, de forma de buscar un protocolo óptimo de tratamientos de quimioterapia. Para encontrar el óptimo se propone y prueba un teorema donde se caracteriza la derivada del valor final de una variable con respecto a las duraciones de un sistema con switches. En la última sección se encuentra una experiencia numérica mostrando la factibilidad de implementar el teorema anterior para el problema propuesto.

Códigos

34K34 Hybrid systems

92C50 Medical applications.

49K15 Optimization, problems involving ordinary differential equations

49J15 Optimal control problems involving ordinary differential equations

Palabras Clave

Sistemas Híbridos

Teoría de Control

Aplicaciones a la medicina

Ecuaciones diferenciales con delay

Índice

1. Introducción	5
2. Preliminares	5
2.1. Sistemas Dinámicos	5
2.2. Ecuaciones Diferenciales con Delay	6
2.3. Un Problema de Control General	8
2.4. Ejemplos	11
2.4.1. Un modelo de Madame Bovary	11
2.4.2. Optimizar el consumo de alcohol en una fiesta	13
3. Modelos de Cáncer	15
3.1. Modelo I	15
3.1.1. Motivación	15
3.1.2. Descripción	15
3.1.3. Parametros	17
3.1.4. Dinámica	17
3.1.5. Resultados	18
3.2. Modelo II	19
3.2.1. Motivación	19
3.2.2. Fenómeno a modelar y suposiciones	19
3.2.3. Descripción	20
3.2.4. Parámetros	21
3.2.5. Dinámica	21
3.2.6. Resultados	23
4. Modelo híbrido, para obtener un protocolo de tratamiento óptimo	23
4.1. Motivación	23
4.2. Descripción	23
4.3. Parámetros	25
4.4. Funcional	25
4.5. Planteo	25
5. Experiencia numérica	29

1. Introducción

El aumento de velocidad de los tiempos de computación y la mayor capacidad de ajuste de los modelos matemáticos propuestos a los fenómenos observables día a día, han hecho que muchas experiencias computacionales tengan resultados que representan fielmente a la realidad. Estos resultados también se han dado en el campo de la medicina, donde modelos determinísticos de tumores, están cada día más ajustados a la realidad y muestran similitudes a los fenómenos que se han observado durante años en pacientes[1].

En la sección 2 de preliminares vamos a dar un marco teórico del uso de la matemática para optimizar sistemas dinámicos, para luego aplicarlo en las secciones 3 y 4. En la sección 3 veremos un par de ejemplos de la literatura de modelos que luego sirven de inspiración para que en la sección 4 se proponga un nuevo modelo con switches. La sección 5 contiene una experiencia numérica buscando un protocolo de tratamiento de quimioterapia óptimo.

2. Preliminares

La teoría de control es la rama de la Matemática que estudia el comportamiento de los Sistemas Dinámicos. Un sistema dinámico es una regla que describe el cambio o evolución del estado de una variable en su espacio ambiente con respecto al tiempo.

2.1. Sistemas Dinámicos

Definición 1. *De forma general, un sistema dinámico es un triple (T, M, ϕ) donde T es un monoide, M un conjunto y ϕ una función*

$$\phi : U \subset T \times M \rightarrow M \quad (1)$$

con

$$\begin{aligned} I(x) &= \{t \in T : (t, x) \in U\} \\ \phi(0, x) &= x \\ \phi(t_2, \phi(t_1, x)) &= \phi(t_1 + t_2, x) \quad \text{con } t_1, t_2, t_1 + t_2 \in I(x) \end{aligned} \quad (2)$$

La función $\phi(t, x)$ se llama función de evolución del sistema dinámico, y asocia a cada punto del conjunto M una imagen única, dependiendo de la variable t . M se llama espacio de estado, mientras que la variable x se llama estado inicial del sistema. En general denotamos:

$$\begin{aligned} \phi_x(t) &\doteq \phi(t, x) \\ \phi^t(x) &\doteq \phi(t, x) \end{aligned} \quad (3)$$

Si dejamos la variable x constante, $\phi(\cdot, x) : I(x) \rightarrow M$ se llama el flujo a través de x .

El conjunto $\gamma_x \doteq \{\phi(t, x) : t \in I(x)\}$ se llama órbita a través de x .

Es importante también el concepto de punto fijo dentro de un sistema dinámico como el descripto anteriormente.

Vamos a decir que a es punto fijo de un sistema si $\phi(t, a) = a \quad \forall t \in T$.

Esta definición es demasiado general para el espectro de este trabajo. De manera más sencilla, consideraremos sistemas dinámicos con $T = R$, $M = R^n$ y que los flujos de ϕ a través de x vengan dados como la solución de un sistema diferencial ordinario con condición inicial x . Para esto fijamos un flujo, $f : R^n \rightarrow R^n$ Lipschitz continuo, y definimos a $\phi(\cdot, x)$ para cada x como la solución del PVI:

$$\begin{aligned} \frac{d\phi(u, x)}{dt} &= f(\phi(u, x)) \\ \phi(0, x) &= x \end{aligned} \tag{4}$$

En este tipo de sistemas dinámicos los puntos fijos tienen otra caracterización: a es punto fijo del sistema, si y solo si, $f(a) = 0$. Ya que $\phi(t, a)$ cumple el PVI anterior por definición, al igual que la función $g(t) = a \quad \forall t \in R$, como f es Lipschitz continuo hay unicidad, entonces a es punto fijo del sistema. Usando la continuidad de la f y la unicidad sale la reciproca.

Aquí también es interesante tener en cuenta qué tipo de punto fijo es. Descomponiendo en los primeros términos de Taylor al flujo f , asumiendo f continuamente diferenciable, sabemos que se comporta parecido a una transformación afín en un entorno del punto fijo a . Como además $f(a) = 0$, entonces f se comporta parecido a su Jacobiano en un entorno del punto a . Así es que conociendo los autovalores del Jacobiano podemos determinar como se comporta el sistema en las proximidades de a . Vamos a decir que a es un atractor ó estable, si todo los autovalores tienen parte real negativa, y diremos que es inestable de caso contrario. A esta caracterización la generalizaremos a las ecuaciones diferenciales con delay con un teorema que se encuentra más adelante.

2.2. Ecuaciones Diferenciales con Delay

En este trabajo vamos a considerar algo un poco más complicado, en vez de tomar f como un flujo, vamos a fijar un mapeo $f : R \times R^n \times R^n \rightarrow R^n$ y un delay τ y pedir que $\phi(t, x)$ pueda ser definida cumpliendo la siguiente ecuación diferencial con delay:

$$\begin{aligned} \frac{d\phi(t, x)}{dt} &= f(t, \phi(t, x), \phi(t - \tau, x)) \\ \phi(t, x) &= \psi_x(t) \quad \forall t \in [-\tau, 0] \end{aligned} \tag{5}$$

Definición 2. *Las ecuaciones diferenciales con delay, DDE por sus siglas en Ingles, son un tipo de ecuación diferencial en las cuales la derivada de la función que es incógnita esta dada en términos del valor de la función en tiempos anteriores. De forma general:*

$$\frac{dx(t)}{dt} = f(t, x(t), x_t) \tag{6}$$

Donde $x_t = \{x(u) : u < t\}$ representa la trayectoria de la solución en el pasado. En esta ecuación $f : R \times R^n \times K \rightarrow R^n$. Donde K representa el conjunto de curvas continuas de subconjuntos de R con imagen en R^n .

Definición 3. Un subtipo de las DDEs son las discretas, que en vez de considerar toda la trayectoria hasta el punto t , solo consideran un conjunto finito de valores que la función tomó. Se fijan m valores $\tau_1 > \tau_2 > \dots > \tau_m > 0$ y se obtiene una ecuación de la forma:

$$\frac{dx(t)}{dt} = f(t, x(t), x(t - \tau_1), x(t - \tau_2), \dots, x(t - \tau_m)), \quad (7)$$

donde $f : R \times R^n \times (R^n)^m \rightarrow R^n$. Decimos que esta ecuación tiene m delays.

En el caso que la ecuación tenga un único delay encontrar la solución no dista mucho de una ecuación diferencial ordinaria. Simplemente aplicamos el método de los pasos. Supongamos que queremos resolver la ecuación:

$$\frac{du(t)}{dt} = f(t, u(t), u(t - \tau)) \quad \forall t > 0 \quad (8)$$

con condiciones iniciales

$$u(t) = \psi(t) \quad \forall t \in [-\tau, 0], \quad (9)$$

con $\psi(\cdot)$ una función conocida.

Restrinjamonos a pensar en la solución entre $[0, \tau]$, en este intervalo la función u cumple:

$$\begin{aligned} \frac{du(t)}{dt} &= f(t, u(t), \psi(t - \tau)) \quad \forall t \in [0, \tau] \\ u(0) &= \psi(0) \end{aligned} \quad (10)$$

Y esto es exactamente resolver un PVI, ya que la función ψ es conocida, y así se puede repetir el proceso para $t \in [\tau, 2\tau]$ y así inductivamente para $[n\tau, (n + 1)\tau]$.

Aquí vale la pena notar que se puede usar la misma teoría que en las ecuaciones diferenciales ordinarias para asegurar la existencia y unicidad de soluciones. e.g. si f es Lipschitz continua por el teorema de Picard Lindelöf existe solución única en un entorno, y lo mismo se puede aplicar en el caso de tener un único delay aplicándolo recursivamente en el método de los pasos.

Definición 4. Diremos que una DDE discreta es lineal, si f es lineal sobre $u(t), u(t - \tau_1), \dots, u(t - \tau_m)$.

Equivalentemente, $\exists A(t), B_1(t), \dots, B_m(t) \in R^{n \times n}$ tal que $f(t, u(t), u(t - \tau_1), \dots, u(t - \tau_m)) = A(t)u(t) + B_1(t)u(t - \tau_1) + \dots + B_m(t)u(t - \tau_m)$

Decimos además que es autónoma, si las matrices no dependen del tiempo.

Definición 5. Llamamos ecuación característica de una ecuación diferencial con delay discreta, lineal y autónoma definida como antes a:

$$\det[\lambda I - A - e^{-\lambda\tau_1} B_1 - \dots - e^{-\lambda\tau_m} B_m] = 0 \quad (11)$$

Las raíces $\{\lambda_i\}_{i \in I}$ de dicha ecuación se denominan raíces características de la ecuación diferencial.

OBSERVACIÓN La función $h(\lambda) = \det[\lambda I - A - e^{-\lambda\tau_1}B_1 - \dots - e^{-\lambda\tau_m}B_m]$ es entera. El determinante se puede expresar como sumas de productos de elementos de la matriz, y los elementos de la matriz son funciones enteras sobre λ , ya que son sumas de funciones enteras.

Como en el caso de los sistemas dinámicos definidos con ODEs, uno puede encontrar puntos fijos del sistema. En un sistema diferencial con delay discreto nos gustaría encontrar condiciones para saber si un punto fijo es estable o inestable. De nuevo, como en la teoría de las ODEs la clave esta en la ecuación característica, teniendo en cuenta el siguiente teorema.

Teorema 2.1. *Supongamos que $\Re(\lambda) < \mu$ para toda raíz característica λ . Entonces existe una constante $K > 0$ tal que:*

$$\|x(t, \psi)\|_\infty \leq Ke^{\mu t} \|\psi\|_\infty \quad \forall t > 0, \psi \in C, \quad (12)$$

donde ψ es la condición inicial, i.e. $x(t, \psi) = \psi(t) \quad \forall t \in [-\tau_1, 0]$

Demostración. Ver [2]. □

Ahora pensemos que sucede si f no es lineal pero no depende de t y es diferencialmente continua. Utilizando las aproximaciones de Taylor a la función, para cada x_0 , podemos encontrar matrices $A_0, B_0 \in R^{n \times n}$ tal que:

$$f(x, y) \approx f(x_0, x_0) + A_0(x - x_0) + B_0(y - x_0) \quad (13)$$

con x e y en un entorno pequeño de x_0 . En particular, si x_0 es un equilibrio, el sistema se comporta muy similar a un sistema diferencial con un único delay lineal, en un entorno del mismo. Teniendo en cuenta lo anterior, damos la siguiente definición

Definición 6. *Decimos que un equilibrio x_0 en un sistema de ecuaciones diferenciales con delay discreto es estable, si la linearización alrededor del punto x_0 cumple que sus raíces características tienen su parte real negativa. De caso contrario, decimos que es inestable.*

2.3. Un Problema de Control General

Volviendo a la teoría de control, vamos a considerar una clase de problemas de control que aparece frecuentemente en el modelado de procesos dinámicos. Supongamos que el estado de un sistema al tiempo t , puede ser descripto por un vector real n -dimensional

$$x(t) = (x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t)) \in R^n, \quad t \in [0, T] \quad (14)$$

Aquí, $T > 0$ denota el tiempo final del proceso. En algunas aplicaciones se puede pensar que el horizonte infinito (Reemplazando $[0, T]$ por $[0, \infty)$). Supongamos además que existe un controlador del sistema, que como su nombre lo indica es capaz de influenciar el estado del sistema, eligiendo el valor de un control m -dimensional

$$u(t) = (u_1(t), u_2(t), \dots, u_m(t)) \in \Omega(x(t), t), \quad t \in [0, T], \quad (15)$$

donde la función $u(\cdot)$ es continua a trozos y $\Omega(\cdot, \cdot)$ es una aplicación de $R^n \times R$ a subconjuntos no vacíos de R^m .

OBSERVACIÓN Una de las características más importantes de la teoría de control óptimo es la inclusión de restricciones en los valores de control, i.e. restringimos a $u(t) \in \Omega(x(t), t)$.

Por simplicidad asumiremos que la evolución del estado puede ser descrito por una ODE

$$\begin{aligned}
\dot{x}(t) &= f(t, x(t), u(t)) \quad \forall t \in [0, T] \\
&\text{suje}to \text{ a (s.a.)} \\
x(0) &= x_0 \\
x_i(T) &= x_{T_i} \quad \forall i = 1, \dots, n_1 \\
x_i(T) &\geq x_{T_i} \quad \forall i = n_1 + 1, n_1 + 2, \dots, n_2 \\
x_i(T) &\text{ libre} \quad \forall i = n_2 + 1, n_2 + 2, \dots, n,
\end{aligned} \tag{16}$$

donde $0 \leq n_1 \leq n_2 \leq n$, y $f : R \times R^n \times R^m \rightarrow R^n$ es un mapeo continuamente diferenciable.

El x_0 es el punto de partida del sistema y el resto de las restricciones se conocen como restricciones finales. La primera ecuación se llama la dinámica del sistema y describe cómo el estado $x(t)$ y la acción del controlador $u(t)$ influyen en el ritmo de cambio del estado en el tiempo t .

Definición 7. *Un par admisible es un par de funciones $(x(\cdot), u(\cdot)) : [0, T] \rightarrow R^n \times R^m$ que cumplen que $u(\cdot)$ es continua a trozos y existen los límites a izquierda y a derecha, y además $x(\cdot)$ es continua y diferenciablemente continua a trozos, que satisface para todo t tal que $u(\cdot)$ es continua:*

$$\begin{aligned}
\dot{x}(t) &= f(t, x(t), u(t)) \quad \forall t \in [0, T] \\
&\text{s.a.} \\
x(0) &= x_0 \\
x_i(T) &= x_{T_i} \quad \forall i = 1, \dots, n_1 \\
x_i(T) &\geq x_{T_i} \quad \forall i = n_1 + 1, n_1 + 2, \dots, n_2 \\
x_i(T) &\text{ libre} \quad \forall i = n_2 + 1, n_2 + 2, \dots, n \\
&\text{y} \\
u(t) &\in \Omega(x(t), t) \quad \forall t \in [0, T]
\end{aligned} \tag{17}$$

La función $x(\cdot)$ se llama una trayectoria con condición inicial x_0 , mientras que la función $u(\cdot)$ se llama un control admisible.

Por razones convencionales se determina que un punto de discontinuidad t_0 del control $u(\cdot)$, $u(t_0) \doteq u(t_0^-)$, y el control se define para que sea continuo a tiempo cero y a tiempo final T .

La meta del controlador es elegir un control admisible $u(\cdot)$ de una manera óptima. Con este propósito, vamos a pensar que el controlador tiene un funcional objetivo

$$V(u(\cdot)) = \int_0^T e^{-rt} g(t, x(t), u(t)) dt + e^{-rT} S(x(T), T) \tag{18}$$

La expresión $g(t, x(t), u(t))$, donde $g : R \times R^n \times R^m \rightarrow R$, mide la utilidad o costo instantáneo derivado de aplicar el control $u(t)$ al tiempo t cuando el estado es $x(t)$. Adem r

es no negativa y se denomina tasa de descuento. El término $S(x(T), T)$, donde $S : R^n \times R \rightarrow R$ (suponemos que T puede llegar a ser variable, y por eso pensamos a $S(\cdot, \cdot)$ que dependa del tiempo final), denota el valor de rescate asociado con el estado final $x(T)$. El valor de rescate puede ser pensado como el costo o recompensa por estar en el estado $x(T)$ en el tiempo final. Las funciones g y $\frac{dg}{dx}$ se asumen que son continuas con respecto a todos sus argumentos y el valor de rescate $S(\cdot, \cdot)$ se asume diferenciablemente continuo con respecto a x y T .

Un problema básico del control óptimo consiste en maximizar el funcional $V(\cdot)$ definido antes, sobre todos los controles admisibles $u(\cdot)$. El concepto de estado es lo que distingue la optimización estática de la programación dinámica. El estado $x(t)$ no puede ser influenciado directamente por el controlador, sino que éste resume todas las decisiones pasadas y el instrumento por el cual puede manejar la evolución del sistema es utilizando el control $u(\cdot)$.

PROBLEMA OC

$$\begin{aligned}
& \max_{u(\cdot)} V(u(\cdot)) \\
& \text{s.a.} \\
& \dot{x}(t) = f(t, x(t), u(t)) \quad \forall t \in [0, T] \\
& x(0) = x_0 \\
& x_i(T) = x_{T_i} \quad \forall i = 1, \dots, n_1 \\
& x_i(T) \geq x_{T_i} \quad \forall i = n_1 + 1, n_1 + 2, \dots, n_2 \\
& x_i(T) \text{ libre} \quad \forall i = n_2 + 1, n_2 + 2, \dots, n \\
& \text{y} \\
& u(t) \in \Omega(x(t), t) \quad \forall t \in [0, T]
\end{aligned} \tag{19}$$

El problema es encontrar un par admisible $(x(\cdot), u(\cdot))$ donde se obtenga el máximo del funcional objetivo.

El problema de control óptimo se dice de valor final libre si $x_i(T)$ es libre para todo i , de caso contrario se dice que tiene restricciones finales.

Definición 8. Sea $(x^*(\cdot), u^*(\cdot))$ un par admisible para OC. Si $V(u^*(\cdot)) \geq V(u(\cdot))$ para todo control admisible $u(\cdot)$; entonces $(x^*(\cdot), u^*(\cdot))$ se llama solución óptima de OC, $u^*(\cdot)$ se denomina control óptimo y $x^*(\cdot)$ se llama trayectoria de estado óptima.

Vamos a dar también las primeras herramientas para encontrar alguna solución óptima de OC. Damos una primera versión del Principio del Máximo de Pontryagin, que es una versión generalizada de los multiplicadores de Lagrange, y la condición de suficiencia de Mangasarian que utiliza la concavidad de las funciones para probar que las condiciones necesarias son también suficientes. Vale remarcar que existen numerosas versiones de ambos teoremas que tienen en cuenta problemas más generales que OC, e.g. tiempo final variable.

Teorema 2.2. (Principio del Máximo de Pontryagin) Sea $(x^*(\cdot), u^*(\cdot))$ una solución óptima para OC sin restricciones finales. Entonces existe una función continua y continuamente diferenciable a trozos $\lambda(\cdot) : [0, T] \rightarrow R^n$, satisfaciendo para todo $t \in [0, T]$:

$$H(x^*(t), u^*(t), \lambda(t), t) = \max_{u \in \Omega(x(t), t)} H(x^*(t), u, \lambda(t), t) \tag{20}$$

Y para cada punto t tal que $u^*(\cdot)$ es continua:

$$\dot{\lambda}(t) = r\lambda(t) - H_x(x^*(t), u^*(t), \lambda(t), t), \quad (21)$$

donde

$$H(x, u, \lambda, t) = g(t, x, u) + \lambda f(t, x, u), \quad (22)$$

y se llama el *Hamiltoniano del problema*.

Además cumple la condición de transversalidad

$$\lambda(T) = S_x(x^*(T), T). \quad (23)$$

Demostración. Ver [3]. □

Teorema 2.3. (*Condición de Suficiencia de Mangasarian*) Sea $(x^*(\cdot), u^*(\cdot))$ un par admisible de OC y supongamos existe una función $\lambda(\cdot)$ que hace que se cumpla el principio del máximo de Pontryagin. Supongamos además que $\Omega(x, t)$ es convexo, para todo x y para todo t , y que las derivadas parciales de g y f son continuas. Supongamos además que el Hamiltoniano es cóncavo en (x, u) para todo t y la función de rescate $S(x, t)$ cóncava en x . Entonces $(x^*(\cdot), u^*(\cdot))$ es una solución óptima.

Si el Hamiltoniano es estrictamente cóncavo en (x, u) , entonces $(x^*(\cdot), u^*(\cdot))$ es la única solución óptima.

Demostración. Ver [3]. □

2.4. Ejemplos

Ahora vamos a ver dos ejemplos de la teoría de control aplicados a problemas inusuales, que no solo son interesantes, sino que también dan la idea de la gran variedad de problemas que pueden ser modelados de manera análoga a OC y que en realidad uno resuelve implícitamente. Ambos ejemplos fueron sustraídos de PLANNING THE UNUSUAL: APPLICATIONS OF CONTROL THEORY TO NON STANDARD PROBLEMS por G. Feichtinger and A. Mehlmann[4], donde se encuentran varias aplicaciones peculiares desde la Literatura hasta incluso la olvidada Vampirología.

2.4.1. Un modelo de Madame Bovary

En Madame Bovary, escrito por Gustave Flaubert, se cuenta la historia de Lestiboudois que cultivaba papas en un terreno adyacente a la iglesia en el cementerio, y que vendía lotes de sus tierras para los entierros.

Por cada lote, Lestiboudois gana M pesos. Además, tiene un retorno de cosechar $F(S)$ que depende del área cultivada S . Más aún, la decisión de enterrar a alguien disminuye el área cosechable de manera irreversible. Vamos a denotar por $v(t)$ la tasa de entierros. Lestiboudois quisiese maximizar su utilidad hasta el final de su vida, como nadie puede saber cuando se va a morir, vamos a tratar a este como un problema con horizonte infinito.

En términos matemáticos, Lestiboudois tiene en sus manos el siguiente problema de control óptimo:

$$\begin{aligned}
& \max_v \int_0^{\infty} e^{-rt} (F(S(t)) + Mv(t)) dt \\
& \text{s.a.} \\
& S'(t) = -av(t) \\
& S(0) = S_0 \\
& 0 \leq v(t) \leq v_1
\end{aligned} \tag{24}$$

Donde r es la tasa descuento de Lestiboudois (puede ser pensado como la tasa de inflación, la diferencia entre dinero hoy y dinero mañana), v_1 es la tasa máxima de entierros que se pueden hacer por unidad de tiempo. Asumimos también que $F'(s) > 0$ y $F''(s) < 0$.

OBSERVACIÓN En este caso que pensamos en un horizonte infinito, hay que tener cuidado en que consideramos como óptimo, ya que puede haber distintas definiciones débiles de lo que es un control óptimo. Nosotros vamos a considerar como óptimo, un control v^* tal que si v es un control cualquiera entonces existe $T(v)$ que cumple que si $T > T(v)$, entonces $V_T(v^*) \geq V_T(v)$ (V_T denota valuar la integral hasta el tiempo finito T).

Analizando este modelo utilizando el principio del máximo de Pontryagin (para problemas con horizonte ∞), primero observamos que el Hamiltoniano es

$$H(S, v, \lambda, t) = F(S) + Mv + \lambda av, \tag{25}$$

y las condiciones de coestado

$$\lambda'(t) = r\lambda(t) - F'(S(t)) \tag{26}$$

Vale notar que el Hamiltoniano es lineal sobre el control v , entonces maximizar esta función sobre v es muy simple derivando.

$$\begin{aligned}
v &= v_1 & \text{si } \lambda(t)a + M > 0 \\
v &= 0 & \text{si } \lambda(t)a + M \leq 0
\end{aligned} \tag{27}$$

Pensamos en la siguiente estrategia, que a priori no tiene por que ser óptima

$$\begin{aligned}
v^*(t) &= v_1 & \forall t \leq t^* \\
v^*(t) &= 0 & \forall t > t^*
\end{aligned} \tag{28}$$

Para encontrar t^* , primero buscamos un S^* tal que:

$$F'(S^*) = \frac{rM}{a} \tag{29}$$

Asumimos que S^* existe y que $S_0 > S^*$, y así defino

$$t^* = \frac{S_0 - S^*}{av_1} \tag{30}$$

Considerando la ecuación del coestado, agregamos la condición que $\lambda(t^*) = \frac{M}{a}$, obteniendo

$$\lambda(t) = \int_{t^*}^t -F'(S(x))e^{-rx} dx + M - rt^*e^{rt^*} \quad (31)$$

Es interesante notar que $\forall t < t^*$, $\lambda(t)a + M > 0$, y $\forall t \geq t^*$ $\lambda(t)a + M \leq 0$. De esto obtenemos que el control $v^*(\cdot)$, junto con esta función $\lambda(\cdot)$, cumplen el principio del Máximo. Aquí también se podría usar una versión para horizonte infinito del principio de suficiencia de Mangasarian, asegurando además que este es un control óptimo.

Notemos que esta estrategia diría que conviene enterrar personas lo más rápido posible hasta que $S = S^*$ y luego mantener la cantidad de tierra fija, hasta los fines del tiempo. En realidad se podría argumentar que éste no es un problema de control, ya que no se puede controlar el ritmo de las muertes. Pero si asumimos también que Lestidoubois es un asesino, nadie le impediría de intentar resolver su OC de una manera maquiavélica y muy eficiente.

2.4.2. Optimizar el consumo de alcohol en una fiesta

El siguiente problema es uno que probablemente cualquiera de nosotros se ha encontrado en un su vida diaria, ¿cuál es la manera óptima de consumir alcohol en una fiesta? Un participante de una fiesta obtiene felicidad por consumir alcohol, pero al final de la fiesta lo que consumió se vuelve en su contra, por el fenómeno conocido como resaca. Pareciera acertado suponer una función de utilidad sobre el estado de embriaguez y el consumo de alcohol, como una función cóncava en ambas variables con un solo pico. Esto significaría que una persona obtiene utilidad $U(y, u)$ donde y es el estado de ebriedad y u es el consumo de alcohol. El estado de ebriedad y que es generado de consumir alcohol puede producir un malestar si es muy alto. Más específicamente, vamos a suponer que $U(y, u)$ es dos veces continuamente diferenciable con:

$$\begin{aligned} U_y &\geq 0 & \text{si } y &\leq \bar{y}(u) \\ U_y &\leq 0 & \text{si } y &\geq \bar{y}(u) \\ U_u &\geq 0 & \text{si } u &\leq \bar{u}(y) \\ U_u &\leq 0 & \text{si } u &\geq \bar{u}(y) \\ U_{yu} &< 0 \\ U_{yy} &< 0 \\ U_{uu} &< 0 \\ U_{yy}U_{uu} - U_{yu}^2 &> 0, \end{aligned} \quad (32)$$

donde $\bar{y}(\cdot)$ y $\bar{u}(\cdot)$ son funciones continuas. Las últimas tres condiciones hacen que $U(\cdot, \cdot)$ sea conjuntamente cóncava sobre (y, u) . La quinta condición representa que si uno está más alcoholizado, disfruta menos de tomar más.

La dinámica del sistema vendría dada por:

$$\begin{aligned} \dot{y} &= u - \alpha y \\ y(0) &= y_0 \geq 0, \end{aligned} \quad (33)$$

donde α representa cómo la embriaguez cae en términos exponenciales.

Consideramos también la función de rescate $S(y(T), T)$, que depende tanto del estado de embriaguez al tiempo final $y(T)$, así como también del tiempo final T . Suponemos de manera bien general que

$$\begin{aligned}
 S &\geq 0 \\
 S_y &\geq 0 \\
 S_{yy} &\geq 0 \\
 S_T &\geq 0
 \end{aligned}
 \tag{34}$$

El problema es encontrar:

- * Un protocolo, entienda un plan o un esquema, $u^*(\cdot)$ para consumir alcohol
- * Un tiempo T^* óptimo para decidir terminar la fiesta
- * Un valor inicial y_0^* óptimo

Para optimizar la utilidad durante la fiesta menos el valor de rescate.

En términos matemáticos, quiero

$$\begin{aligned}
 &max_{T, u(\cdot), y_0} \int_0^T U(y(t), u(t)) dt - S(y(T), T) \\
 &s.a. \\
 &y = u - \alpha y \\
 &y(0) = y_0 \\
 &u \geq 0 \\
 &0 \leq T \leq T_1 \\
 &y_0 \geq 0 \\
 &y \leq Y
 \end{aligned}
 \tag{35}$$

La última restricción la agregamos para evitarnos hacer el ridículo, aunque si la función de utilidad refleja nuestra aversión a hacer el ridículo sería innecesaria.

Aquí no vamos a resolver este modelo ya que sería repetir argumentos parecidos que para el ejemplo anterior, aunque para el lector interesado en mejorar su rendimiento en fiestas puede leerlo en [4].

3. Modelos de Cáncer

En este trabajo vamos a considerar dos trabajos que tienen enfoques diferentes de como modelar la interacción entre el tumor, el sistema inmune y la quimioterapia, uno por de Pillis et al. [1] y el otro de Villasana y Radunskaya[5].

3.1. Modelo I

CHEMOTHERAPY FOR TUMORS: AN ANALYSIS OF THE DYNAMICS AND A STUDY OF QUADRATIC AND LINEAR OPTIMAL CONTROLS by L.G. de Pillis, W. Gu, K.R. Fister, T. Head, K. Maples, A. Murugan, T. Neal, K. Yoshida.

3.1.1. Motivación

Este modelo considera dos poblaciones diferentes de células del sistema inmune, los linfocitos y las células effector (una población de células del sistema inmune que ataca de manera exclusiva a células tumorales) que atacan de manera exclusiva al tumor. Se destaca que la presencia del sistema inmune en los modelos matemáticos es esencial para reproducir fenómenos observados en la vida real, tales como oscilaciones en el tamaño del tumor, inactividad tumoral, y retroceso espontáneo del tumor. El sistema inmune con sus dos poblaciones está presente en el modelo como una forma de seguir las interacciones naturales con el tumor, para poder observar los efectos negativos de la quimioterapia, así como también para tener una medida de la salud del paciente. Para simplificar el análisis del modelo, la interacción de la quimioterapia con las células viene representando por dinámica de acción de masas, en vez de términos de decaimiento exponencial. El objetivo de este trabajo es analizar y explorar computacionalmente dos estrategias diferentes del control óptimo. Un control cuadrático y otro lineal, en el mismo sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias que representan la dinámica de la relación tumor-quimioterapia-sistema inmune.

3.1.2. Descripción

Las poblaciones de células y concentraciones de droga en este modelo son denotadas por:

$T(t)$, la población de células tumor

$N(t)$, la población de células effector

$C(t)$, los linfocitos circulando en sangre

$M(t)$, la concentración de quimioterapia

El sistema de ecuaciones diferenciales que describen crecimiento, muerte, e interacciones de estas poblaciones con la quimioterapia está dada por:

$$\begin{aligned}
\frac{dT}{dt} &= aT(1 - bt) - c_1NT - K_TMT \\
\frac{dN}{dt} &= \alpha_1 - fN + g\frac{T}{h+T}N - pNT - K_NMN \\
\frac{dC}{dt} &= \alpha_2 - \beta C - K_CMC \\
\frac{dM}{dt} &= -\gamma M + V_M(t),
\end{aligned} \tag{36}$$

con condición iniciales

$$\begin{aligned}
T(0) &= T_0 \\
N(0) &= N_0 \\
C(0) &= C_0 \\
M(0) &= M_0,
\end{aligned} \tag{37}$$

todas ellas mayores o iguales a cero.

En la primera ecuación, se asume que la población de células tumorales crece logísticamente mientras que estas mueren por la acción de células effector a través de una relación de dinámica de acción de masas. En la segunda ecuación vemos que las células effector tienen una reposición constante a_1 , mientras que su muerte es proporcional al tamaño de su población. Las células effector también crecen en su población en presencia de células tumorales a través de un término de tipo Michealis-Menten, que provee un efecto de saturación. Además, las células effector también se desactivan con la interacción con células tumorales de acuerdo a una dinámica de acción de masas. Los linfocitos representados en la tercera ecuación crecen a un ritmo constante a_2 y mueren proporcionalmente al tamaño de su población. La concentración de quimioterapia de la cuarta ecuación tiene un término exógeno $V_M(t)$, que representa el tratamiento o, en términos matemáticos, el control, y decae proporcionalmente a la concentración. La quimioterapia afecta a las tres poblaciones de células a través de una dinámica de acción de masas, con el efecto diferenciado dado por la diferencia en los parámetros K_j con $j = T, N, C$.

3.1.3. Parametros

Parámetro	Unidad	Descripción	Valor estimado
a	Día ⁻¹	Tasa de crecimiento del tumor	$4,31 \times 10^{-3}$
b	Células ⁻¹	$\frac{1}{b}$ es la capacidad de carga del tumor	$1,02 \times 10^{-14}$
c_1	Célula ⁻¹ Día ⁻¹	Coefficiente de células del tumor muertas por células effector	$3,41 \times 10^{-10}$
f	Día ⁻¹	Tasa de muerte de las células effector	$4,12 \times 10^{-2}$
g	Día ⁻¹	Reclutamiento máximo de las células effector	$1,5 \times 10^{-2}$
h	Célula ²	Coefficiente de crecimiento del reclutamiento de las células effector	$2,02 \times 10^1$
K_C, K_N	Día ⁻¹	Coefficiente de células effector y linfocitos muertos por la quimioterapia	6×10^{-1}
K_T	Día ⁻¹	Coefficiente de células tumorales muertas por la quimioterapia	8×10^{-1}
p	Célula ⁻¹ Día ⁻¹	Desactivación de las células effector por las células tumorales	2×10^{-11}
α_1	Células Día ⁻¹	Crecimiento constante de las células effector	$1,2 \times 10^4$
α_2	Células Día ⁻¹	Crecimiento constante de los linfocitos	$7,5 \times 10^8$
β	Día ⁻¹	Tasa de muerte de los linfocitos	$1,2 \times 10^{-2}$
γ	Día ⁻¹	Tasa de decaimiento de la droga de quimioterapia	$9,00 \times 10^{-1}$

3.1.4. Dinámica

Para empezar a comprender la dinámica del sistema, se encuentran los puntos fijos y se estudia su estabilidad, lo cual da una idea cualitativa de como se comporta el sistema.

Considerando al control $V_M(t) = V_m$ como algo constante, si estamos en un punto fijo entonces $M = \frac{V_m}{\gamma}$. Recordando que por la caracterización que tenemos de puntos fijos para este tipo de sistemas dinámicos, es equivalente a resolver el sistema de ecuaciones de (36) en el caso homogéneo. Sustituyendo en (36) se obtiene $C = \frac{\alpha_2 \gamma}{\gamma \beta + K_C V_m}$ de la primera ecuación de (36) obtenemos $T[a(1 - bT) - c_1 N - K_T M] = 0$. De aquí, vemos que con $T = 0$ hay un equilibrio. Sustituyendo en la segunda $N = \frac{\alpha_1 \gamma}{\gamma f + K_N V_m}$. Computamos la matriz del Jacobiano del sistema obteniendo

$$\begin{pmatrix} -2abT + a - c_1 N - K_T M & -c_1 T & 0 & -K_T T \\ -pN + gN\left(\frac{h}{h+T^2}\right) & -f - pT - K_N M + g\frac{T}{h+T} & 0 & -K_N N \\ 0 & 0 & -\beta - K_C M & -K_C C \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma \end{pmatrix} \quad (38)$$

Valuando esta matriz en $T = 0$, equilibrio anterior obtenemos

$$\begin{pmatrix} a - c_1 N - K_T M & 0 & 0 & 0 \\ -pN & -f - K_N M & 0 & -K_N N \\ 0 & 0 & -\beta - K_C M & -K_C C \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma \end{pmatrix} \quad (39)$$

Vale la pena notar que la matriz es triangular superior en bloques, y además los bloques de la diagonal son triangulares, lo que hace que los autovalores de la matriz sean simplemente los elementos de la diagonal

$$\begin{aligned}
e_1 &= a - c_1N - K_TM \\
e_2 &= -f - K_NM \\
e_3 &= -\beta - K_CM \\
e_4 &= -\gamma
\end{aligned} \tag{40}$$

De esto observamos que e_2 , e_3 , y e_4 son negativos, si eligiésemos parámetros positivos. Y concluimos que $T=0$ es un equilibrio estable, si y solo si,

$$a - c_1N - K_TV_m\gamma < 0 \tag{41}$$

Si $V_m = 0$, con los parámetros elegidos la condición anterior no se cumple, haciendo que el equilibrio $T = 0$ sea inestable. Lo cual tiene sentido en un paciente con cáncer, en el cual su sistema inmune es incapaz de controlar el tumor y eliminarlo.

Mientras, que $V_m = 1$ implicaría $M = \frac{1}{\gamma}$ y el punto fijo obtenido ($T = 0, N = \frac{\alpha_1}{f + \frac{K_N}{\gamma}}, C = \frac{\alpha_2}{\gamma + \frac{K_C}{\gamma}}, M = \frac{1}{\gamma}$) es estable con los parámetros anteriores. Esto implicaría que con la ayuda del tratamiento se puede tender a erradicar el cáncer de un paciente, si el tamaño del tumor es pequeño.

Buscando otros equilibrios, suponiendo $V_m = 0$, obtenemos $a(1 - bT)(f - \frac{gT}{h+T} + pT) - \alpha_1c_1 = 0$, $N = \frac{\alpha_1}{f - \frac{gT}{h+T} + pT}$, $C = \frac{\alpha_2}{\beta}$, y $M = 0$. La ecuación para T se reduce a una cúbica, $a(1 - bT)((f + pT)(h + T) - gT) - \alpha_1c_1(h + T) = 0$.

Usando los parámetros anteriores existe solo un equilibrio que no implicaría tamaño del tumor negativo, $T = 9,8039 \times 10^{13}$, $N = 6,1199$, $C = 6,25 \times 10^{10}$, y $M = 0$. Además es muy importante notar que todos sus autovalores son negativos $e_1 = -0,004324$, $e_2 = -1960,809617$, $e_3 = -0,012000$, y $e_4 = -0,900000$.

Con este análisis, más la ayuda de simulaciones numéricas, se observa que para cualquier punto de inicio del sistema con $T > 0$ y $V_m = 0$ el tumor crecerá hacia su valor máximo. Este fenómeno, se asemeja a cuando el tumor llega a su capacidad de carga y no puede crecer más. En el equilibrio la población de células effector es casi nula, ya que el gran tamaño del tumor hizo que entraran en crisis. Esto último es un gran indicador de que en realidad el sistema inmune esta en crisis.

Vale la pena comentar que para $V_m = 1$ no existen equilibrios fuera del cero, con $T > 0$.

3.1.5. Resultados

Se tienen en cuenta dos tipos de funcional de costo, uno cuadrático y otra lineal. El funcional cuadrático dado por:

$$J(V_M(\cdot)) = \int_0^{t_f} T(t) + \frac{\epsilon}{2}V_M^2(t)dt \tag{42}$$

Se prueba la existencia de un control óptimo y también se dan condiciones que lo caracterizan usando ecuaciones del principio del máximo de Pontryagin.

El funcional lineal viene dado por:

$$J(V_M(\cdot)) = \int_0^{t_f} T(t) + \epsilon V_M(t) dt \quad (43)$$

El caso lineal es un poco más complicado, ya que puede aparecer un control óptimo de tipo singular.

Definición 9. *Sea el Hamiltoniano de OC lineal en la variable u . Entonces el control óptimo u^* se denomina control singular en $[t_0, t_1]$, si $H_u(x^*, u^*, \lambda, t) = 0$ para todo $t \in [t_0, t_1]$.*

Es decir, las condiciones de primer orden que da el principio del Máximo no ayudan para caracterizar al control óptimo entre t_0 y t_1 .

Luego se realiza una experiencia numérica en ambos casos encontrando resultados cualitativos interesantes. En ambos casos la quimioterapia se da en grandes dosis al principio del tratamiento y luego de un par de días, se deja que el sistema inmune se recupere y controle naturalmente al tumor, y en el caso cuadrático con una pequeña ayuda de la quimioterapia.

3.2. Modelo II

A DELAY DIFFERENTIAL MODEL FOR TUMOR GROWTH by M. Villasan and A. Radunskaya

3.2.1. Motivación

En este trabajo, los autores, están interesados en modelar las interacciones entre las células tumorales y el sistema inmune, diferenciando entre las diferentes fases de la reproducción de las células tumorales, para diferenciar el tratamiento de una droga que actúa sólo en un ciclo específico. En general estas drogas interfieren con el proceso de mitosis de las células, e.g. Hydroxy Ara-C and Paclitaxel, impidiendo la proliferación de estas células dejando así que estas mueran de manera natural o que el sistema inmune las elimine. Así, deviene de manera natural subdividir la población de células tumorales en sus diferentes fases, de esta forma es más fácil modelar como la droga actúa en una fase específica. Una diferencia clave, que complica las cuentas computacionales, es que este trabajo utiliza Ecuaciones Diferenciales con Delay.

3.2.2. Fenómeno a modelar y suposiciones

El ciclo celular es el conjunto ordenado de sucesos que conducen al crecimiento de la célula y la división en dos células hijas. El mismo se puede dividir en 4 fases, la fase G_1 es la fase de descanso o pre-sintética, es la fase más larga del ciclo y puede durar hasta 48 horas. La fase siguiente se denomina fase S o sintética, es cuando ocurre la duplicación del ADN. Esta fase puede durar entre 8 y 20 horas. Una vez terminada la fase S, una célula entra en la fase G_2 también llamada post-sintética, G_2 es la fase preparatoria para la mitosis. La última fase M es la mitosis, la división celular en la que una célula progenitora se divide en dos células hijas idénticas. La Mitosis es la fase más corta, durando hasta una hora. La duración del ciclo celular depende del tipo de célula y de las condiciones. Lo más normal es que el

ciclo celular dure aproximadamente 24 horas, con algunas excepciones (e.g. las células del hígado pueden tardar hasta un año para completar su ciclo). Hay varios chequeos por los que una célula pasa para prevenir que alguna célula con una mutación no pueda completar el ciclo. Una célula cancerígena no necesariamente se divide más rápido que una célula normal, simplemente pierde la habilidad de regular el ciclo celular, y así la proliferación de estas células no tiene control. Una vez que termina la mitosis, cada célula hija puede entrar de nuevo al ciclo o entrar en una fase quiescente, también conocida como G_0 , en la que una célula no se divide por largos períodos. Muchos agentes quimio-terapéuticos actúan en la fase S y apuntan a suprimir la mitosis, y por lo tanto no tiene efectos visible hasta la fase M. En este trabajo no se considera la fase quiescente para simplificar. Dentro de los primeros supuestos está que la quimioterapia es tóxica para el tumor, así como también para el sistema inmune. Asimismo, se asume que la droga interrumpe la mitosis de las células tumorosa, y que la concentración de droga en sangre decae exponencialmente con el tiempo. Además como la mitosis es muy corta comparada con el resto del ciclo, se asume que la mitosis es un proceso instantáneo.

3.2.3. Descripción

Se denota por $T_I(t)$ a la población de células tumorosa en las fases pre-mitósica (G_1+S+G_2) en el tiempo t . $T_M(t)$ es la población del tumor en proceso de mitosis al tiempo t , $I(t)$ es la población del sistema inmune al tiempo t , $u(t)$ es la concentración de droga presente al tiempo t , y τ es el tiempo que una célula permanece en las fases pre-mitósica. Las ecuaciones que describen sus relaciones son

$$\begin{aligned}
\dot{T}_I(t) &= 2a_4T_M(t) - (c_1I(t) + d_2)T_I(t) - a_1T_I(t - \tau) \\
\dot{T}_M(t) &= a_1T_I(t - \tau) - d_3T_M(t) - a_4T_M(t) - c_3T_M(t)I(t) - k_1(1 - e^{-k_2\mu})T_M(t) \\
\dot{I}(t) &= k + \frac{\rho I(t)(T_I(t) + T_M(t))^n}{\alpha + (T_I(t) + T_M(t))^n} - c_2I(t)T_I(t) - c_4T_M(t)I(t) - d_1I - k_3(1 - e^{-k_4\mu})I(t) \\
\dot{u}(t) &= -\gamma u(t),
\end{aligned} \tag{44}$$

con datos iniciales dados por

$$\begin{aligned}
T_I(t) &= \phi(t) \quad \forall t \in [-\tau, 0] \\
T_M(0) &= T_{M0} \\
I(0) &= I_0 \\
u(0) &= u_0
\end{aligned} \tag{45}$$

Los términos d_2T_I , d_3T_M y d_1I en el modelo representan la proporción de muertes naturales de cada población de células, a_1 y a_4 representan los diferentes ritmos a los cuales las células se reproducen, los términos c_i representan las pérdidas por los encuentros entre las células tumorales y las células del sistema inmune. El término $\frac{\rho I(t)(T_I(t)+T_M(t))^n}{\alpha+(T_I(t)+T_M(t))^n}$ representa el crecimiento no-lineal de la población del sistema inmune por el estímulo del tumor. Se elige un término de la forma de Michealis-Menton, por que se considera razonable, ya que la proliferación de células efector específicas para el tumor llega a una saturación. El

reclutamiento de estas células debería ser cero cuando no hay células tumorales, y debería incrementarse monótonamente hacia una asíntota; este término reúne estas características en una forma simple y continua. Los parámetros ρ , α y n dependen del tipo de tumor y el estado del sistema inmune. En ausencia de células tumorales, las células del sistema inmune crecen a un ritmo constante k . Las células tumorales están en la interfase durante un período de tiempo τ , por lo tanto las células que entran a la mitosis a tiempo t son aquellas que entraron a la interfase τ unidades de tiempo antes. Lo cual explica el término $T_I(t - \tau)$, lo que hace de esta ecuación una ecuación diferencial con delay.

3.2.4. Parámetros

Parámetro	Unidad	Valor estimado
τ	Horas	22
a_1	Día ⁻¹	0,8470
a_4	Día ⁻¹	0,9159
d_2	Día ⁻¹	0,1145
d_3	Día ⁻¹	0,6641
$c_1 = c_3$	Célula ⁻¹ Día ⁻¹	$2,16 \times 10^{-7}$
$c_2 = c_4$	Célula ⁻¹ Día ⁻²	$3,42 \times 10^{-10}$
k	Célula Día ⁻¹	$1,3 \times 10^4$
d_1	Día ⁻¹	0,04
n		3
ρ	Día ⁻¹	0,2
α	Celula ³	$8,1 \times 10^{16}$

3.2.5. Dinámica

Lo primero que podemos observar es la dinámica del sistema en ausencia del efecto del sistema inmune y de tratamiento

$$\begin{aligned}
 \dot{T}_I &= 2a_4T_M - d_2T_I - a_1T_I(t - \tau) \\
 \dot{T}_M &= a_1T_I(t - \tau) - dT_M \\
 T_I(t) &= \phi(t) \quad t \in [\tau, 0] \\
 T_M(0) &= T_M^0,
 \end{aligned} \tag{46}$$

donde $d = d_3 + a_4$.

El único punto fijo de este sistema es el $(0,0)$, y ahora por lo visto en los preliminares analicemos su ecuación característica, obteniendo:

$$F(\lambda) = P(\lambda) + e^{-\tau\lambda}Q(\lambda) = (\lambda + d)(\lambda + d_2) + e^{-\tau\lambda}(a_1\lambda + (a_1d - 2a_1a_4)) = 0 \tag{47}$$

Determinar la estabilidad del sistema se reduce a encontrar las raíces de la ecuación anterior. En realidad no hace falta encontrar explícitamente las raíces, sino determinar si alguna se encuentra en el semiplano derecho. Se recurre a un teorema de Cooke y Driessche en [6]:

Teorema 3.1. *Supongamos que tenemos una ecuación como la anterior con $P(\cdot)$ y $Q(\cdot)$ analíticas, si se cumplen las siguientes condiciones*

1. P y Q no comparten ceros imaginarios
2. $P(-iy) = \overline{P(iy)}$ y $Q(-iy) = \overline{Q(iy)} \quad \forall y \in R$
3. $P(0) + Q(0) \neq 0$
4. Existe a lo sumo un numero finito de ceros en el semiplano derecho, cuando $\tau = 0$
5. $F_1(y) = |P(iy)|^2 - |Q(iy)|^2$ tiene a lo sumo un numero finito de ceros.

Entonces:

a) Si $F_1(\cdot)$ no tiene raíces positivas, entonces el sistema tiene la misma estabilidad que si $\tau = 0$

b) Si $F_1(\cdot)$ tiene al menos una raíz positiva y las mismas son simples, entonces a medida que crece el delay τ la estabilidad puede variar y existe T^* tal que si $t > T^*$ entonces el sistema es inestable. A lo sumo puede haber finitos cambios en la estabilidad del sistema con tau entre 0 y T^* .

Demostración. Ver [6]. □

Siguiendo este teorema, chequear la estabilidad del sistema es muy sencillo, ya que la mayoría de las hipótesis se cumplen trivialmente por que hay que tener en cuenta que P y Q son polinomios con coeficientes reales y no funciones analíticas cualquiera.

En vista de lo anterior, consideramos ahora la función F_1

$$\begin{aligned} F_1(y) &= |P(iy)|^2 - |Q(iy)|^2 \\ F_1(y) &= y^4 + (d_2^2 + d^2 - a_1^2)y^2 - a_1^2(d - 2a_4)^2 + d_2^2d^2 \end{aligned} \quad (48)$$

1. Si $d(d_2 + a_1) < 2a_1a_4$ entonces el $(0, 0)$ es inestable, que es equivalente a la inestabilidad para un modelo sin delay.

2. Si $[d > 2a_4$ y $d(a_1 - d_2) > 2a_1a_4$ y $d(d_2 + a_1) > 2a_1a_4]$ ó $[(d_2^2 + d^2 - a_1^2)^2 - 4d_2^2d^2 + 4a_1^2(d_2a_4)^2 > 0$ y $d_2^2 + d^2 - a_1 < 0$ y $d(d_2 + a_1) > 2a_1a_4]$ entonces existe un T^* tal que si $\tau > T^*$ el punto es inestable. Y antes de eso hay finitos switches donde cambia la estabilidad.

3. En el complemento de estas regiones el $(0, 0)$ es estable.

Lo interesante es darse cuenta que existen regiones donde alterando el delay τ , se puede cambiar la estabilidad del punto fijo.

El sistema que considera el sistema inmune sería

$$\begin{aligned} \dot{T}_I &= 2a_4T_M - (c_1I + d_2)T_I - a_1T_I(t - \tau) \\ \dot{T}_M &= a_1T_I(t - \tau) - d_3T_M - a_4T_M - c_3T_M I \\ \dot{I} &= k + \frac{\rho I(t)(T_I(t) + T_M(t))^n}{\alpha + (T_I(t) + T_M(t))^n} - c_2I(t)T_I(t) - c_4T_M(t)I(t) - d_1I \end{aligned} \quad (49)$$

Utilizando la misma idea que en el caso anterior, simplemente con polinomios más complejos, se prueba que con los parámetros elegidos el cero es inestable.

3.2.6. Resultados

Este trabajo pone énfasis en el tiempo del ciclo de las células tumorales y como ello afecta la dinámica del sistema. En este análisis se descubre que el delay τ tiene un efecto sobre la dinámica del sistema y que bajo ciertas condiciones de los parámetros, un cambio en la duración del ciclo celular, puede hacer que en el sistema el estado libre de tumor pase de ser un equilibrio inestable a uno inestable o viceversa. Lo cual hace interesante considerar el delay τ como algo que puede ser afectado por la quimioterapia, y encontrar así una forma de estabilizar el tumor.

4. Modelo híbrido, para obtener un protocolo de tratamiento óptimo

4.1. Motivación

Inspirado en los dos modelos anteriores, vamos a crear un modelo propio de tratamientos de quimioterapia. Lo novedoso de este modelo es que por más que asumimos que la dinámica del cuerpo es continua y se puede modelar a través de una ecuación diferencial, cada vez que un paciente es administrado una dosis de quimioterapia por vía intravenosa el sistema cambia abruptamente, se modela el fenómeno como algo discreto. Para tener en cuenta la dinámica continua y los fenómenos discretos vamos a considerar un sistema con switches.

Los sistemas con switches son una clase particular de sistemas híbridos. Un sistema con switches es un sistema que consiste de varios subsistemas y una ley de switches. En este modelo vamos a considerar la parte continua descrita por una ecuación diferencial con delay discreto $\{f_{M_i}(t, x(t), x(t - \tau)) : M_i \in R_{\geq 0}\}$ con $f_{M_i} : R \times R^n \times R^n \rightarrow R^n$, y la parte discreta descrita por una ley de switches $\delta = ((t_0, i_0), (t_1, i_1), (t_2, i_2), \dots, (t_{N_1}, i_{N_1}))$. En cada momento de tiempo un único sub-sistema está activo. La ley de switches viene determinada por cual sistema se activa i_j y el conjunto de tiempos en los que se activa t_j . La idea es encontrar una ley óptima de switches tal que un funcional dado sea minimizado.

4.2. Descripción

Primero vamos a tener en cuenta las funciones f_{M_i} con $M_i \in R_{\geq 0}$, donde el M_i representa la dosis que se le administra al cuerpo en el instante cero. Vamos a utilizar alguna de las suposiciones del trabajo de Villasan y Radunskaya, y dividir la población de células tumorales en dos grupos, las que están en la etapa pre-mitótica $T_I(t)$ y las células que en el momento t están instantáneamente pasando por el proceso de la mitosis $T_M(t)$ que son las mismas que pasaron por el proceso mitótico τ unidades de tiempo antes. Vamos a pensar también que la quimioterapia sólo actúa en la población del tumor que está en el proceso mitótico para que esta distinción de poblaciones que complica el modelo tenga un sentido. Vamos a considerar también como en el primer modelo a dos poblaciones distintas del sistema inmune, las células effector $N(t)$ que controlan específicamente al tumor y los linfocitos $C(t)$ para tener una medida de la salud del paciente y para considerar en el funcional. También vamos a asumir que la concentración de quimioterapia decae proporcionalmente a la concentración.

$$\begin{aligned}
& 2a_4T_M - c_1NT_I - a_1T_I(t - \tau) - d_2T_I \\
f_{M_i}(t, T_I, T_M, N, C, T_I(t - \tau)) = & a_1T_I(t - \tau) - d_3T_M - c_3T_MN - a_4T_M - K_1M_i e^{-\gamma t}T_M \\
& k_1 + \frac{\rho(T_I + T_M)^3}{\alpha + (T_I + T_M)^3} - c_2(T_I + T_M)N - K_2M_i e^{-\gamma t}N \quad (50) \\
& k_2 - \beta C - K_3M_i e^{-\gamma t}C
\end{aligned}$$

En la primera ecuación se modela el crecimiento de las células tumorales en interfase, el primer sumando representa el efecto de doblado de las células en proceso mitótico con un factor a_4 que amortigua. El segundo sumando representa la muerte de las mismas al encontrarse con las células effector estando modelado en términos de acción de masas con un factor c_1 . El tercer término representa las células que entraron a la interfase τ unidades de tiempo antes y pasan a la población en proceso mitótico con un factor de amortiguamiento a_1 . El cuarto término representa la muerte natural de las células, proporcional al tamaño de la población por un factor d_2 .

En la segunda ecuación se representa la dinámica de las células tumorales en proceso mitótico, el primer sumando está directamente relacionado con el tercer sumando de la primera ecuación. El segundo sumando representa la muerte natural de las células, proporcional al tamaño de la población por un factor d_3 . El tercer sumando representa la muerte de estas células al encontrarse con las células effector estando modelado en términos de acción de masas con un factor c_3 . El cuarto término está relacionado con el primer término de la primera ecuación. El quinto término representa la muerte de las células por la interacción con la quimioterapia con un término de acción de masas con un factor K_1 , vale notar que M_i representa la dosis con el factor exponencial que marca la absorción de la droga por el cuerpo.

En la tercera ecuación se representa el crecimiento y disminución de la población de las células effector, en el primer sumando k_1 representa el crecimiento natural de estas células. El segundo término quiere representar el crecimiento de esta población inducida por el tamaño del tumor, se utiliza un término de Michealis-Menten que marque un efecto de saturación cuando el tumor es muy grande. El tercer y cuarto término marcan la muerte de estas células al encontrarse con el tumor, por un término de acción de masas con un factor c_2 . El último término actúa como el último término de la segunda ecuación con la diferencia del factor K_2 .

La última ecuación muestra el crecimiento instantáneo de la población de los linfocitos, el primer sumando k_2 representa el crecimiento natural de la misma. El segundo término representa la muerte natural de la misma, proporcional a su tamaño con un factor β . El último término actúa como el último término de la segunda ecuación con la diferencia del factor K_3 .

4.3. Parámetros

Parámetro	Unidad	Valor estimado
τ	Horas	22
a_1	Día ⁻¹	0,8470
a_4	Día ⁻¹	0,9159
d_2	Día ⁻¹	0,1145
d_3	Día ⁻¹	0,6641
$c_1 = c_3$	Célula ⁻¹ Día ⁻¹	$2,16 \times 10^{-7}$
c_2	Célula ⁻¹ día ⁻²	$3,42 \times 10^{-10}$
k_1	Célula Día ⁻¹	$1,3 \times 10^4$
k_2	Célula Día ⁻¹	$7,5 \times 10^8$
ρ	Día ⁻¹	0,2
$K_1 = K_2 = K_3$	Día ⁻¹	0,6
β	Día ⁻¹	0,012
γ	Día ⁻¹	0.9

4.4. Funcional

La idea del funcional es que de valor a tener un tumor pequeño y también tener un sistema inmune lo mejor posible. Vamos a utilizar un control lineal, para simplificar las cuentas, pero en un futuro se podría variar para ver si los resultados cambian cualitativamente. La ecuación del funcional es

$$J(\sigma) = \int_0^T T_I(t) + T_M(t) - \epsilon C(t) dt \quad (51)$$

donde $\epsilon > 0$ es simplemente un valor de reescalado, según el tamaño del mismo es la importancia relativa que se le da al sistema inmune.

4.5. Planteo

Vamos a plantear un problema P para empezar a resolver nuestro modelo. Vamos a fijar un vector $(M_1, M_2, \dots, M_n) \in R_{\geq 0}^n$ y también fijamos un tiempo final T , y buscamos un vector $v = (v(1), v(2), \dots, v(n)) \in R_{> 0}^n$ para minimizar el funcional, de la siguiente forma:

$$\text{Min}_v J(v)$$

s.a. para cada i en $\{1, \dots, n\}$ se cumple:

$$\dot{x}(t) = f_{M_i}(t, x(t), x(t - \tau)) \quad t \in \left[\sum_1^{i-1} v(j), \sum_1^i v(j) \right] \quad (52)$$

$$\begin{aligned} v(i) &\geq \tau \\ \sum_1^n v(i) &= T \\ x(t) &= \phi(t) \quad \forall t \in [-\tau, 0] \end{aligned} \quad (53)$$

OBSERVACIÓN La primera desigualdad, que requiere que todos los $v(i) \geq \tau$, está para evitar singularidades al buscar la solución óptima. Esta condición se puede relajar, pero vamos a mantenerla así para evitar complicaciones que se pueden llegar a encontrar en el teorema que viene a continuación.

Notar que aquí cambiamos la dependencia del funcional $J(\cdot)$ de una ley de switches a un vector. Esto lo podemos hacer, ya que habíamos fijado de antemano la secuencia en la que se iban a activar los subsistemas. Además $v(i)$ no representa el tiempo donde se hace el cambio de un sistema a otro, sino que indica cuanto tiempo se está en el sistema M_i antes de pasar al M_{i+1} . Si queremos recuperar los tiempos donde se dan los switches, simplemente $t_i = \sum_1^i v(i)$.

Ahora también vamos a transformar nuestro funcional a uno de rescate, para ello definimos una quinta variable, como es auxiliar simplemente la denominaremos x_5 . También definimos nuevas dinámicas \hat{f}_{M_i} , haciendo que su imagen en vez de estar en R^4 , este en R^5 , definiendo

$$\hat{f}_{M_i}(t, x, y) = (f_{M_i}(t, x, y), x_1 + x_2 - \epsilon x_4)^t \quad (54)$$

Ahora remplazamos \hat{f}_{M_i} en el problema P, llamándola f_{M_i} sin confusión, agregando también en la función ϕ que $x_5(t) = 0$ para todo $t \in [-\tau, 0]$, y finalmente definimos $J(v) = x_5(T)$. Es muy sencillo notar que no se altera el valor del funcional de esta forma, aplicando el teorema fundamental del cálculo. Sabemos que $\dot{x}_5(t) = T_I(t) + T_M(t) - \epsilon C(t)$ para todo $t > 0$ y $x_5(0) = 0$, entonces $x_5(t) = \int_0^t T_I(u) + T_M(u) - \epsilon C(u) du$, valuando en $t = T$ sale lo que queremos.

Ahora como planteamos el funcional como dependiente del vector v de duraciones, una forma para empezar a buscar el óptimo sería derivar el funcional respecto a los $v(i)$. Utilizando la regla de la cadena obtenemos:

$$\frac{\partial J}{\partial v_i} = \frac{\partial J(x(T))}{\partial x} \frac{\partial x(T)}{\partial v_i} \quad (55)$$

Aquí pensamos a $x(T)$ como una función que depende del vector de duración v .

Por lo visto antes sale que $\frac{\partial J}{\partial x_5} = 1$ y vale cero para las otras variables, entonces lo único que me hace falta conseguir es $\frac{\partial x_5(T)}{\partial v_i} = \frac{\partial J}{\partial v_i} \quad \forall i$.

Para esto, ideamos un Teorema que resuelve exactamente esto.

Teorema 4.1. *Sea v_0 un vector como antes, se define $t(i) = \sum_1^i v_0(j)$.*

Sean $y^i(t)$, con $i = 1, 2, \dots, N - 1$ que satisfacen la siguiente ecuación diferencial lineal con un sólo delay:

$$\begin{aligned}
\frac{dy^i}{dt}(t) &= \frac{\partial f_{M_{i+1}}}{\partial x}(t, x(t), x(t-\tau))y^i(t) + \frac{\partial f_{M_{i+1}}}{\partial x(t-\tau)}(t, x(t), x(t-\tau))y^i(t-\tau) \quad \forall t \in [t(i+1), t(i+2)] \\
\frac{dy^i}{dt}(t) &= \frac{\partial f_{M_{i+2}}}{\partial x}(t, x(t), x(t-\tau))y^i(t) + \frac{\partial f_{M_{i+2}}}{\partial x(t-\tau)}(t, x(t), x(t-\tau))y^i(t-\tau) \quad \forall t \in [t(i+2), t(i+3)] \\
&\dots \\
\frac{dy^i}{dt}(t) &= \frac{\partial f_{M_N}}{\partial x}(t, x(t), x(t-\tau))y^i(t) + \frac{\partial f_{M_N}}{\partial x(t-\tau)}(t, x(t), x(t-\tau))y^i(t-\tau) \quad \forall t \in [t(N-1), T],
\end{aligned} \tag{56}$$

con condiciones iniciales

$$y^i(t(i)) = f_{M_i}(t(i), x(t(i)), x(t(i)-\tau)) - f_{M_{i+1}}(t(i), x(t(i)), x(t(i)-\tau)) \tag{57}$$

$$y^i(t) = 0 \quad \forall t < t(i) \tag{58}$$

Entonces, $\left. \frac{\partial x(T)}{\partial v(i)} \right|_{v_0} = y^i(T)$

Demostración. Vamos a probarlo para el caso en que tengo solo un switch, es fácil darse cuenta que generalizarlo es análogo. Entonces tenemos que encontrar solo una derivada, con respecto a $v(1)$.

Supongamos que $t > v_0(1)$, entonces

$$\frac{dx(t)}{dt} = f_{M_2}(t, x(t), x(t-\tau)) \tag{59}$$

Como f es C_1

$$\begin{aligned}
\left. \frac{d}{dv(1)} \frac{dx(t)}{dt} \right|_{v(1)=v_0(1)} &= \frac{\partial f_{M_2}}{\partial x}(t, x(t), x(t-\tau)) \left. \frac{d(x(t))}{dv(1)} \right|_{v(1)=v_0(1)} \\
&\quad + \frac{\partial f_{M_2}}{\partial x(t-\tau)}(t, x(t), x(t-\tau)) \left. \frac{d(x(t-\tau))}{dv(1)} \right|_{v(1)=v_0(1)} \quad \forall t \in [t(i+1), t(i+2)]
\end{aligned} \tag{60}$$

Definimos

$$y^1(t) = \left. \frac{d(x(t))}{dv(1)} \right|_{v(1)=v_0(1)} \tag{61}$$

Así nos damos cuenta que y^1 cumple la siguiente ecuación diferencial

$$y^1(t) = h(t)y(t) + g(t)y(t-\tau) \quad \forall t > v_0(1), \tag{62}$$

donde $h(t) = \frac{\partial f_{M_2}}{\partial x}(t, x(t), x(t-\tau))$ y $g(t) = \frac{\partial f_{M_2}}{\partial x(t-\tau)}(t, x(t), x(t-\tau))$. Además $x(t)$ no depende de $v_0(1)$ si $t < v_0(1)$, por ende

$$\left. \frac{d(x(t))}{dv(1)} \right|_{v(1)=v_0(1)} = 0 = y^1(t) \quad \forall t < v_0(1) \tag{63}$$

Instantáneamente cuando $t = v_0(1)$, lo que cambia $x(v_0(1))$ es la diferencia entre los dos subsistemas en ese punto, es decir

$$\frac{d(x(v_0(1)))}{dv(1)} \Big|_{v(1)=v_0(1)} = f_{M_1}(v_0(1), x(v_0(1)), x(v_0(1) - \tau)) - f_{M_2}(v_0(1), x(v_0(1)), x(v_0(1) - \tau)) \quad (64)$$

Para justificar esto, sea $\delta > 0$ y pensemos en la siguiente diferencia

$$\begin{aligned} x(v_0(1) + \delta) \Big|_{v(1)=v_0(1)+\delta} - x(v_0(1) + \delta) \Big|_{v(1)=v_0(1)} &= x(v_0(1)) + \int_{v_0(1)}^{v_0(1)+\delta} f_{M_1}(t, \hat{x}(t), \hat{x}(t - \tau)) \\ &\quad - x(v_0(1)) - \int_{v_0(1)}^{v_0(1)+\delta} f_{M_2}(t, x(t), x(t - \tau)), \end{aligned} \quad (65)$$

donde \hat{x} es una nueva trayectoria, que cambia a partir de $t = v_0(1)$. Ahora dividimos a lo anterior por δ y tomamos límite cuando $\delta \rightarrow 0^+$ obteniendo

$$\begin{aligned} \lim_{\delta \rightarrow 0^+} \frac{x(v_0(1) + \delta) \Big|_{v(1)=v_0(1)+\delta} - x(v_0(1) + \delta) \Big|_{v(1)=v_0(1)}}{\delta} &= f_{M_1}(v_0(1), x(v_0(1)), x(v_0(1) - \tau)) \\ &\quad - f_{M_2}(v_0(1), x(v_0(1)), x(v_0(1) - \tau)) \end{aligned} \quad (66)$$

Para obtener el último límite, usamos el teorema de diferenciación de Lebesgue. De manera análoga se puede utilizar este razonamiento cuando $\delta < 0$ simplemente se intercambia f_{M_1} con f_{M_2} , y como la integración es al revés se termina obteniendo lo mismo.

Se debería notar que en realidad no usamos la definición usual de la derivada, pero como $x(\cdot)$ es continua no hay ningún problema. \square

Aquí con este teorema sea hace mucho más sencillo encontrar un $(t_1^*, t_2^*, \dots, t_n^*)$ óptimo, ya habiendo fijado un (M_1, M_2, \dots, M_n) , simplemente resolviendo las ecuaciones lineales con un único delay, se puede obtener la derivada de nuestro funcional con respecto a $v(i)$ valuando simplemente $y_5^i(T)$. Para resolver estas ecuaciones se puede recurrir directamente al método de los pasos e ir resolviendo los PVIs correspondientes. Vale notar que para poder realizar esto numéricamente, se necesita haber guardado los valores de $x(t) \quad \forall t \geq v(1) - \tau$, o simplemente el valor $f_{M_i}(t, x(t), x(t - \tau)) \quad \forall i \geq 2$ con $t \in [t(i), t(i + 1)]$.

Obteniendo el gradiente del funcional con respecto a las duraciones $v(i)$, se puede utilizar un método de descenso del gradiente, para intentar acercarse al óptimo en cada iteración. Planteamos el siguiente algoritmo

ALGORITMO

Paso 0. Elegir v^0 que cumpla con la ecuación (53).

Paso 1. Resolver el sistema con switches y así obtener $x(t)|_{v^0}$, $t \in [0, T]$.

Paso 2. Resolver los sistemas lineales con delay que se desprenden del teorema anterior, usando la información que guardamos del paso 2. Obtener así $\frac{\partial x(T)}{\partial v(1)} \Big|_{v^0}$, $\frac{\partial x(T)}{\partial v(2)} \Big|_{v^0}$, ..., $\frac{\partial x(T)}{\partial v(N-1)} \Big|_{v^0}$.

Paso 3. Por la igualdad (55), usando la quinta coordenada los vectores computados en el paso 2, obtenemos $\frac{\partial J}{\partial v(1)}$, $\frac{\partial J}{\partial v(2)}$, ..., $\frac{\partial J}{\partial v(n-1)}$.

Paso 4. Resolver P como un problema de optimización.

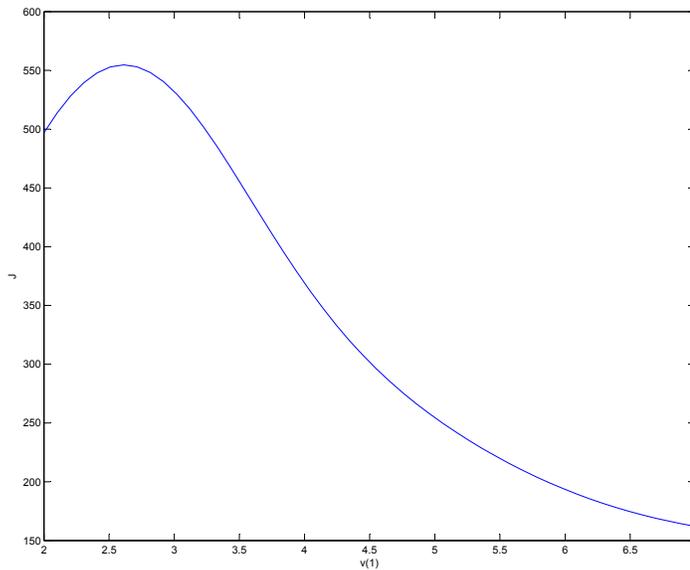
OBSERVACIÓN Aquí vale notar como habría que entender los resultados de haber encontrado un v^* para el vector (M_1, M_2, \dots, M_n) . La dosis inicial es clara, se le administra al paciente una dosis de quimioterapia M_1 a $t = 0$. M_2 en cambio, ya no es la dosis que se le administra al paciente $t^*(1) = v^*(1)$, sino que la dosis que se le administraría a tiempo $t^*(1)$ sería $\hat{M}_2 = M_2 e^{-\gamma t^*(1)} - M_1 e^{-\gamma t^*(1)}$. Lo mismo sucede para todo M_i con $i = 2, \dots, n$ $\hat{M}_i = M_i e^{-\gamma t^*(i)} - M_{i-1} e^{-\gamma t^*(i)}$, donde $t^*(i) = \sum_1^i v^*(i)$. Esto nos da la pauta que para que un vector (M_1, M_2, \dots, M_n) tenga al menos sentido, entonces $M_1 < M_2 < \dots < M_n$, de caso contrario existiría un i tal que $\hat{M}_i < 0$, lo cual es absurdo, ya que no puedo quitar quimioterapia del cuerpo en un tiempo dado, a lo sumo puedo corregir la dosis inyectando aún más.

5. Experiencia numérica

En esta sección no vamos a intentar sacar ningún tipo de conclusiones médicas, ni siquiera cualitativas. Vamos a ilustrar de manera muy sencilla con un ejemplo, cómo se puede usar el teorema de la sección anterior para obtener la derivada del funcional con respecto a las duraciones. Para correr las simulaciones se utiliza como herramienta Matlab[7], más específicamente el paquete dde23[8] que resuelve ecuaciones diferenciales con delay discretas.

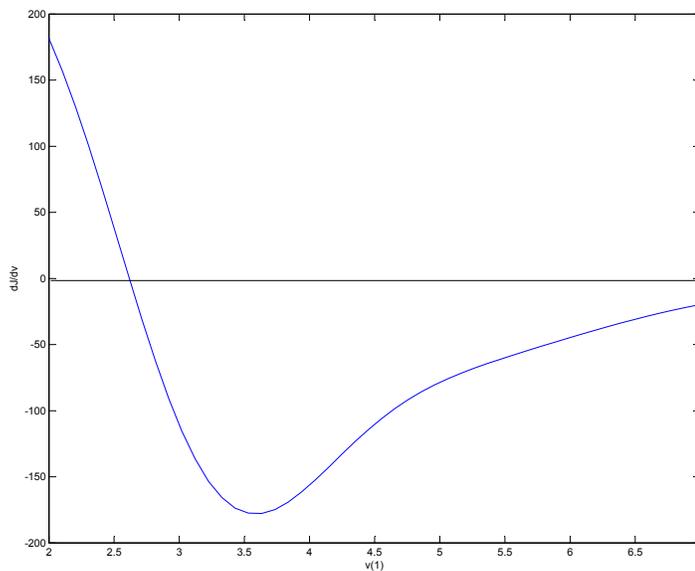
Utilizamos el modelo de la sección anterior y vamos a pensar en el caso en que tenemos sólo un switch. Lo que hace falta fijar es el punto de inicio de las poblaciones donde se busca simular un tumor que esté en plena expansión y un sistema inmune en buen estado ($T_I(t) = 10^3 \forall t \in [-\tau, 0]$, $T_M(0) = 10^2$, $N(0) = 10^5$, $I(0) = 10^7$). Además, se debe definir un tiempo final ($T = 10$), las dosis ($M_1 = 30$ y $M_2 = 200$), y el factor de reescalado ($\epsilon = 10^{-8}$) para el funcional. En este caso que tenemos un solo switch y hemos fijado las dosis, el funcional sólo depende de $v(1)$, más aún $J(\cdot) : [\tau, 10 - \tau] \rightarrow R$.

Vamos a comenzar por evaluar el funcional J en diferentes $t \in [2, 7]$, de forma de obtener una idea correcta de como se comporta el funcional. Para 50 valores igualmente espaciados en $[2, 7]$ corremos la simulación obteniendo el siguiente gráfico para este intervalo



Aquí observamos que el funcional tiene un máximo alrededor de $v(1) = 2,5$ y entonces deberíamos observar que la derivada es positiva cuando $v(1)$ es menor al máximo y negativa cuando es mayor.

Resolviendo ahora las ecuaciones para encontrar la derivada en los mismos puntos, obtenemos el siguiente gráfico para el mismo intervalo



Y así vemos que la derivada efectivamente tiene un cero cerca de $v(1) = 2,5$ como se esperaba, y además notamos que tiene un mínimo cerca de $v(1) = 3,5$ lo cual es consistente con el cambio que tiene el funcional de concavidad a convexidad.

Este ejemplo nos da la pauta que el teorema de la sección anterior sirve para calcular la derivada del funcional con respecto a las duraciones. Con una mayor capacidad compu-

tacional, más un modelo que represente fielmente el crecimiento de un tumor en un paciente dado, se puede utilizar el algoritmo de la sección anterior para encontrar un protocolo de tratamiento óptimo o por lo menos para optimizar localmente. Queda también pendiente hacer un análisis parecido sobre los M_i de tal forma de poder obtener el protocolo óptimo sin tener que hacer muchas pruebas.

Otras experiencias computacionales que he realizado, con el mismo espíritu, han producido resultados similares, pero han ayudado a sacar otro tipo de conclusiones cualitativas. Lo primero que he notado es que como uno ha fijado M_2 de antemano y dentro de las dinámicas f_{M_i} la acción de la quimioterapia esta modelada con un termino que tiene decaimiento exponencial y empieza a suceder que a partir de un tiempo no tan grande, dependiendo de la relación $\frac{M_2}{M_1}$, el funcional queda casi constante. Esto último podría explicarse porque a partir de cierto punto la acción de amortiguación del termino exponencial es tan grande, que la diferencia entre seguir en el sistema f_{M_1} o pasar al sistema f_{M_2} se hace casi insignificante para el funcional J si $v(1)$ es suficientemente grande. Otro aspecto interesante es el efecto del factor de reescalado ϵ , este tiene un gran efecto sobre la forma del funcional especialmente cuando hace primar la parte de los linfocitos de la integral (e.g. cuando el funcional se hace negativo), resultando que el gráfico del funcional cambie cualitativamente. Como el tamaño del tumor va cambiando así como el de la población de los linfocitos, sería interesante, en un futuro, considerar este factor de reescalado ϵ no como algo fijo, sino como algo que dependa de la relación que hay entre el tamaño del tumor y la población de linfocitos. Una observación que muestra una deficiencia de este modelo, es que como consideramos el tiempo del ciclo celular τ constante para todas las células tumorales, salvo por los factores de amortiguamiento a_1 y a_4 , según cómo se defina la historia para T_I uno encuentra que el punto donde mas influye beneficiosamente intensificar la dosis (en términos matemáticos pasar a f_{M_2}), es cuando se da que hay la mayor cantidad de células en proceso mitótico. Si evaluamos $v(1)$ τ unidades de tiempo más tarde, el funcional adquiere su máximo, ya que la mayoría de las células tumorales no están en proceso mitótico y este incremento en la dosis de quimioterapia tiene menos efecto.

Referencias

- [1] **L.G. de Pillis, W. Gu. K.R. Fister, T. Head, K. Maples, A. Murugan, T. Neal y K. Yoshida** *Chemotherapy for tumors: An analysis of the dynamics and a study of quadratic and linear optimal controls*, *Mathematical Biosciences* **209** 292-315 (2007).
- [2] **Smith H.** *An Introduction to Delay Differential Equations with Applications to the Life Sciences*, *Texts in Applied Mathematics*, Springer (2010).
- [3] **Grass D., Caulkins J. P., Feichtinger G., Tragler G. and Behrens D. A.**, *Optimal Control of Nonlinear Processes With Applications in Drugs, Corruption and Terror*, Springer (2008).
- [4] **Feichtinger G. y Mehlmann A.**, *Planning the Unusual: Applications of Control Theory to Nonstandard Problems*, *Acta Applicandae Mathematicae* **7**, 79-102 (2003).
- [5] **Villasan M. y Radunskaya A.**, *A delay differential equation model for tumor growth*, *J. Math. Biol.* **47** 270-294 (2003).
- [6] **Cooke K. L. y van den Driessche P.**, *On Zeroes of some Transcendental Equations*, *Funkcialaj Ekvacioj* **29**, 77-90 (1986)
- [7] **The MathWorks** *MATLAB*, Version 7.9.0.529, Disponible en <http://www.mathworks.com>, (2009)
- [8] **Shampine L.F. y Thompson S.**, *Solving delay differential equations with dde23* Disponible en <http://www.radford.edu>, (2000)