

PROYECTO DE GRADO

Presentado ante la ilustre UNIVERSIDAD DE LOS ANDES como requisito parcial para
obtener el Título de INGENIERO DE SISTEMAS

SIMULADOR INDIVIDUALIZADO PARA EL CONTROL DEL EJE HIPOTÁLAMO - TIROIDES- PITUITARIA

Por

JORGE FRANCISCO DÍAZ LUNAR

Tutor: PhD. Rubén Darío Rojas

Cotutora: Msc. Danely Velázquez

Enero, 2021



©2021 Universidad de Los Andes Mérida, Venezuela

C.C. Reconocimiento

SIMULADOR INDIVIDUALIZADO PARA EL CONTROL DEL EJE HIPOTÁLAMO- PITUITARIA - TIROIDES.

T.S.U. JORGE FRANCISCO DÍAZ LUNAR

Proyecto de Grado — Control y Automatización, 107 PAGINAS.

Resumen: Alteraciones en la función tiroidea reducen la calidad de vida y pudiesen eventualmente llegar a comprometerla. En todos los trastornos tiroideos se observa una variación de la secreción de las hormonas tiroideas Tiroxina(T_4) y Triyodotironina (T_3), tanto por exceso (hipertiroidismo) como por defecto (hipotiroidismo) (Esteve, 2010), lo que hace necesario regular los niveles de dichas hormonas a través de los mecanismos de realimentación que operan en el hipotálamo y la pituitaria. Las opciones terapéuticas en ambos casos llevan al tratamiento por sustitución hormonal, sin embargo, hay evidencia (Goede et al. 2014, Leow et al. 2014) que las dosis prescritas a pesar de mantener estos niveles dentro de los valores normales, no se llega alcanzar un óptimo estado de salud en cada individuo. La ingeniería puede desarrollar soluciones tecnológicas para enfrentar este problema de regulación. Como aporte a ello, el presente trabajo usa modelos matemáticos como herramientas para la comprensión de las funciones de regulación fisiológica del eje hipotálamo-pituitaria –tiroides y aplicando teoría de control, desarrolla un controlador que proporciona una dosis personal de Levotiroxina sódica (LT_4) como señal de entrada al sistema para llevar la respuesta de Tirotropina (TSH) al valor de punto de ajuste homeostático de cada individuo y así regular la secreción de las hormonas tiroideas. Para ello, se estudian e implementan los modelos desarrollados por Eisenberg et al. (2008) y por Goede et al. (2014), para con el primero evaluar la respuesta del eje a la administración de medicamentos y con el segundo calcular los parámetros personalizados que permiten determinar el punto de ajuste homeostático de cada individuo. Una vez validada la implementación de los modelos mencionados, se aplica una estrategia de control por lógica difusa que permite ajustar las dosis de entrada diaria necesaria para regular la secreción de hormonas dentro del eje Hipotálamo-pituitaria-tiroides. El comportamiento del controlador por lógica difusa se estudia aplicándolo a una muestra de pacientes eutiroideos pero con sintomatología y pacientes con trastornos tiroideos, para los cuales se logra mostrar la capacidad del controlador de suministrar las dosis que permiten alcanzar el punto de ajuste homeostático para TSH.

Palabras claves: Tiroides, Tiroxina libre (FT_4), Tirotropina (TSH), Simulador individualizado, Control por lógica difusa

Índice

Resumen	iii
Dedicatoria.....	iv
Índice	v
Índice de Figuras	vii
Índice de Tablas	x
Agradecimientos	xi
Capítulo 1 Introducción.....	12
1.1 Antecedentes	13
1.2 Planteamiento del problema	17
1.3 Justificación	18
1.4 Objetivos	18
1.4.1 Objetivo General	18
1.4.2 Objetivos Específicos.....	18
1.5 Metodología	19
1.6 Alcance	19
Capítulo 2 Marco Teórico	20
2.1 Anatomía de la Glándula Tiroides:	20
2.2 Fisiología Tiroidea:	21
2.3 Regulación de la secreción tiroidea.....	22
2.4 Trastornos tiroideos	24
2.5 Modelado de sistemas de control fisiológicos:	25
2.6 Modelos de sistemas fisiológicos neuroendocrinos:	26
2.6.1 Regulación de las hormonas tiroideas (TH) en el ser humano: Modelo de Simulación tipo (FBCS).....	26
2.6.2 Modelo SIHP de Goede et al(2014):.....	35
2.7 Validación de Modelos	39
2.8 Control por lógica difusa	41
Capítulo 3	48
3.1 Modelo FBCS del eje hipotálamo-pituitaria-tiroides Eisenberg et al. (2008).	48

3.2	Modelo SIHP Goede et al (2014)	49
3.3	Validación por medio de simulación ambos modelos	50
3.4	Obtención valores de punto de ajuste eutiroideo individualizados	51
3.5	Controlador por lógica difusa para el sistema de control realimentado para el eje hipotálamo-pituitaria – tiroides.	51
3.6	Modelo con controlador para distintas patologías tiroideas	54
Capítulo 4	56
4.1	Implementación el modelo de sistema de control de realimentación del eje hipotálamo-pituitaria-tiroides propuesto por Eisenberg et al (2008).	56
4.2	Implementación del modelo SIHP propuesto por Goede et al (2014).	63
4.3	Validación por medio de simulación de ambos modelos con los datos descritos para cada uno de ellos.	66
4.3.1	Validación modelo de control realimentado del eje hipotálamo-pituitaria-tiroides de Eisenberg	66
4.3.2	Validación del modelo SIHP de Goede	72
4.4	Obtención de valores de punto de ajuste eutiroideo individualizados a partir de los resultados obtenidos por el modelo SIHP	75
4.5	Controlador por lógica difusa para el sistema de control realimentado para el eje hipotálamo-pituitaria – tiroides	76
4.6	Implementar por medio de simulación el modelo con controlador obtenido para distintas patologías tiroideas	86
4.6.1	Simulación de paciente con extirpación parcial de la glándula tiroides	87
4.6.2	Simulación de paciente con Tiroiditis de Hashimoto	87
4.6.3	Simulación de pacientes tiroidectomizados	90
Capítulo 5	Conclusiones.....	93
Apéndice A	97
A.1	Descripción sub modelo Hormona tiroidea (TH).....	97
A.2	Sub modelo de absorción intestinal y otras entradas exógenas	100
Apéndice B	103
Glosario	105
Bibliografía	95

Índice de Figuras

Figura 1 Glándula tiroides. (Drake, 2005)	20
Figura 2 Regulación de la secreción tiroidea (Hall, 2010)	23
Figura 3 Diagrama de bloques del sistema de control con retroalimentación. (DiStefano III, 2013) ..	25
Figura 4 Modelo de sistema de control realimentado de tiroides con regulación hormonal (Eisenberg et al. 2008)	27
Figura 5 Sub modelo simplificado del Cerebro (Eisenberg et al. 2008).	28
Figura 6 Sub modelo distribución y eliminación de hormonas tiroideas. (Eisenberg et al. 2008) ...	30
Figura 7 Diagrama de bloques completo del modelo FBCS del eje hipotálamo- pituitaria- tiroides. (Eisenberg et al. 2008)	34
Figura 8 Desplazamiento de la curva de HP a lo largo del eje FT_4 en función de S con un valor fijo para φ . (Goede et al. 2014).....	36
Figura 9 Diferentes curvas de HP en función de φ para un valor fijo de S. (Goede et al. 2014)	36
Figura 10 Estructura típica de un controlador Mamdani MISO por lógica difusa (Ying, 2000)	42
Figura 11 Ejemplo de fusificación para un conjunto difuso de entrada (Ying, 2000)	43
Figura 12 Conjunto difuso Singleton de salida (Ying, 2000).	45
Figura 13 Pulso dosis unica 600 μ g.....	49
Figura 14 Esquema de control por lógica difusa	53
Figura 15 Esquema general de la implementación del modelo FBCS de Eisenberg et al. (2008) en SIMULINK®	56
Figura 16 Detalle implementación en Simulink ® del Sub modelo del Cerebro	57
Figura 17 Vista general sub modelo tiroides implementado en Simulink	58
Figura 18 Vista general sub modelo absorción intestinal implementado en Simulink	59
Figura 19 Implementación del modelo de Eisenberg et al. (2008) dosis oral 400ug Levotiroxina ($L-T_4$)	60
Figura 20 Implementación del modelo de Eisenberg et al. (2008) dosis oral 450ug Levotiroxina ($L-T_4$)	61
Figura 21 Implementación del modelo de Eisenberg et al. (2008) dosis oral 600ug Levotiroxina ($L-T_4$)	62
Figura 22 Curvas características HP de la implementación del modelo de Goede et al. (2014).....	65
Figura 23 Curvas características HP de la implementación del modelo de Goede et al. (2014).....	65

Figura 24 Validación del modelo de Eisenberg et al. (2008) para valores de T_4 en plasma.....	67
Figura 25 Validación del modelo de Eisenberg et al. (2008) para valores de T_3 en plasma,.....	68
Figura 26 Validación del modelo de Eisenberg et al. (2008) para valores de TSH en plasma,	69
Figura 27 Comparación con el modelo publicado por Eisenberg et al. (2008) para T_4 en plasma (izquierda) y T_3 en plasma (derecha) ante las distintas dosis de L- T_4	70
Figura 28 Comparación del modelo publicada por Eisenberg et al. (2008) y la implementación del mismo para TSH	71
Figura 29 Validación modelo Goede et al. (2014) pacientes Alemania	74
Figura 30 Validación modelo Goede et al. (2014) pacientes Singapur	74
Figura 31 Implementación modelo de administración de dosis individualizadas en Simulink®	76
Figura 32 Implementación del controlador por lógica difusa en Simulink.	78
Figura 33 <i>Funciones de pertenencia conjunto difuso de entrada.</i>	79
Figura 34 <i>Funciones de pertenencia conjunto difuso de salida</i>	80
Figura 35 Respuesta del sistema para TSH paciente Alemania 2	81
Figura 36 Dosis diaria de Levotiroxina(LT-4) paciente Alemania 2	82
Figura 37 Respuesta del sistema para TSH paciente Alemania 3	82
Figura 38 Dosis diaria de Levotiroxina(LT-4) paciente Alemania 3	83
Figura 39 Respuesta del sistema para TSH paciente Singapur 1	83
Figura 40 Dosis diaria de Levotiroxina(LT-4) paciente Singapur 1	84
Figura 41 Respuesta del sistema para TSH paciente Singapur 3.....	84
Figura 42 Dosis diaria de Levotiroxina(LT-4) paciente Singapur 1	85
Figura 43 Comparación respuesta del sistema ante la acción del controlador y dosis fija diaria para los pacientes evaluados.	86
Figura 44 <i>Repuesta del sistema para TSH Paciente P45 Leow et al. (2014)</i>	87
Figura 45 Dosis de Levotiroxina(LT-4) paciente p45	87
Figura 46 Repuesta del sistema para TSH Paciente P22 ($t_c=0.35$).....	88
Figura 47 Repuesta del sistema para TSH Paciente P22 ($t_c=0.05$).....	88
Figura 48 Dosis de Levotiroxina(LT-4) Paciente P22($t_c= 0.35$)	89
Figura 49 Dosis de Levotiroxina(LT-4) Paciente P22($t_c=0.05$)	89
Figura 50 <i>Repuesta del sistema ante la acción del controlador Paciente Alemania 1 con supresión de hormona TSH</i>	90

Figura 51 Dosis de Levotiroxina(LT-4) entregada por el controlador para Paciente Alemania 1	91
Figura 52 Dosis de Levotiroxina(LT-4) entregada por el controlador para Paciente Alemania 1	91
Figura 53 Dosis de Levotiroxina (LT-4) entregada por el controlador para Paciente P20	92
Figura 54 Implementación en Simulink subsistema q1..	97
Figura 55 Implementación en Simulink subsistema q2..	98
Figura 56 Implementación en Simulink subsistema q3..	98
Figura 57 Implementación en Simulink subsistema q4..	99
Figura 58 Implementación en Simulink subsistema q5..	99
Figura 59 Implementación en Simulink subsistema q6..	100
Figura 60 Implementación en Simulink subsistema $T_{4\text{Solid}}$	100
Figura 61 Implementación en Simulink subsistema $T_{4\text{dissolv}}$	100
Figura 62 Implementación en Simulink subsistema $T_{3\text{solid}}$	101
Figura 63 Implementación en Simulink subsistema $T_{3\text{dissolv}}$	101
Figura 64 Implementación en Simulink subsistema $T_{4\text{sc}}$	101
Figura 65 Implementación en Simulink subsistema $T_{4\text{im}}$	102

www.bdigital.ula.ve

Índice de Tablas

Tabla 1. Definición de métodos de inferencia difusa	46
Tabla 2. Datos clínicos usados en el cálculo de los parámetros del modelo SIHP de Goede et al 2014.	50
Tabla 3. Condiciones iniciales para la implementación del modelo de Eiesenberg et al. (2008) para las dosis de 400, 450 y 600 μg	59
Tabla 4. Conjuntos de datos válidos para la obtención de parámetros φ y S del modelo SIHP para cada uno de los 8 pacientes	63
Tabla 5. Valores calculados para los parámetros del modelo SIHP	64
Tabla 6. Errores porcentuales absolutos promedios entre los valores obtenidos por mediante la simulación y los datos presentado por Eisenberg.	72
Tabla 7. Comparación entre valores calculados y publicados para los parámetros del modelo SIHP de Goede.	73
Tabla 8. Valores de punto de ajuste tiroides calculados para los pacientes de Alemania y Singapur.	75
Tabla 9. Puntos de equilibrio para sub modelo de tiroides.	77
Tabla 10. Reglas difusas de Mandami para obtener las dosis de salida del controlador.	80
Tabla 12. Parámetros simulador FBCS eje pituitaria tiroides Eisenberg et al (2008).	103

Capítulo 1

Introducción

Las hormonas tiroideas son esenciales para el crecimiento normal del cuerpo y para su metabolismo. Alteraciones en la función de la glándula tiroides disminuye la calidad de vida y pudiesen eventualmente llegar a comprometerla. En todos los trastornos tiroideos se observa una alteración de la secreción hormonal, tanto por exceso (hipertiroidismo) como por defecto (hipotiroidismo). Para recuperar el correcto funcionamiento del organismo se debe llevar los niveles de dichas hormonas a valores normales a partir de los mecanismos de regulación realimentados que operan en el eje hipotálamo- pituitaria- tiroides. Esto requiere someter al individuo afectado por el trastorno tiroideo a tratamiento médico, el cual en el caso de hipertiroidismo la conducta terapéutica actual pasa por la indicación de medicamentos que inhiben la producción de hormona tiroidea como el Metimazol, pudiendo ser necesaria la extirpación total o parcial de la glándula tiroides y ablación con Yodo 131, lo que deja al paciente en la condición de un paciente hipotiroideo, cuyo tratamiento es el remplazo hormonal en la mayoría de los casos con Levotiroxina sódica (LT₄) (Asociación Americana de Tiroides [ATA],2016).

Para conseguir dicha regulación se puede sacar provecho de los avances en la tecnología. Para ello la ingeniería busca comprender cada vez más como trabajan los sistemas que componen el cuerpo humano llevando a cabo múltiples investigaciones en donde se estudian diversos procesos que se producen en los mismos, entre los cuales están la regulación de la glicemia en sangre, la presión arterial, la temperatura para citar algunos. Estos estudios han dado como resultado un número importante de modelos matemáticos que describen el comportamiento, las interacciones y la regulación de la mayoría de las funciones de los sistemas que han sido objeto de estudio (DiStefano III, 2013), entre ellos están los modelos propuestos por Ackerman et al. (1964), Cobelli et al.(1981, 1983, 2009) para estudiar la regulación de la glucosa en sangre o los formulados por Slate(1980), Graham(2010) para el estudio de la presión arterial. Otros modelos que han sido desarrollados incluyen la observación de la respuesta de fármacos diseñados para tratar las enfermedades que afectan al sistema que están representando como

con la Levotiroxina sódica (LT_4) sobre eje hipotálamo -pituitaria- tiroides (Eisnberg et al. 2006) o con los cortico esteroides como la metilprednisolona(MPL) y sus efectos a nivel genético(Jin et al. 2003). En algunos casos incluso los modelos han permitido el desarrollo de elementos artificiales (órganos o dispositivos) como lo son los sistemas de páncreas artificial(monitor continuo de glicemia- bombas de infusión de insulina) para el control de la glicemia en sangre de los pacientes con diabetes tipo 1 o los tituladores de nitroprusiato de sodio para evitar la hipertensión arterial media en unidades de cuidados intensivos, los cuales permiten la aplicación de diferentes estrategias de control tales como proporcional derivativo(PD), proporcional integral derivativo (PID) y algunas variaciones del mismo, modelos de control predictivo(MCP) , por lógica difusa para el suministro de los tratamientos de dichas afecciones.

En este sentido es conveniente tener en cuenta que en ingeniería se diseña un sistema de control para que lleve a cabo una determinada tarea concreta, que a su vez es perfectamente conocida y definida. Contrariamente a este hecho, un único sistema fisiológico tiene diversas funciones totalmente diferentes, está formado por componentes desconocidos y de difícil análisis, tiene una gran interdependencia con otros sistemas fisiológicos. Además, todos ellos en general, son adaptativos, no lineales y la realimentación en los mismos no aparece explícitamente. Todas estas diferencias y dificultades nos llevan a plantearnos si realmente es posible, con ciertas garantías de calidad y exactitud, realizar el modelado y control de un sistema fisiológico (Ferrairó Pons S, 2007).

La experiencia acumulada a través de los múltiples estudios dirigidos al desarrollo del páncreas artificial (Bequette, 2012) muestra que es posible conseguirlo, ya que el objetivo de los mismos es regular los niveles glicemia dentro del rango de valores normales para el organismo mediante el suministro de insulina. Sin embargo, para los pacientes con afecciones tiroideas existe un reto adicional ya que hay evidencia que alcanzar el rango de valores normales no siempre se traduce en conseguir la mejora de la calidad de vida de todos los pacientes debido a que la homeostasis del sistema se alcanza en un punto particular para cada individuo (Goede et al. 2014), cuestión que debe ser considerada en el desarrollo de los controladores que manejan las dosis que deben ser suministradas por este tipo de tecnología.

1.1 Antecedentes

Cualquiera que sea el sistema fisiológico que se esté estudiando posee una serie de mecanismos de control, los cuales son la base para mantener la homeostasis a todos los niveles en los organismos vivos. Siendo el principio de la homeostasis, término acuñado por el fisiólogo Walter Cannon, que nos dice que en el

cuerpo humano se producen procesos fisiológicos coordinados con el fin de mantener el equilibrio y la estabilidad en los sistemas fisiológicos (Ferrairó Pons S, 2007).

Como parte de estos mecanismos de control que tienen los seres vivos están los múltiples sistemas hormonales del cuerpo que intervienen en la regulación de la mayoría de funciones del mismo, lo que lleva consigo gran complejidad e interacción entre los sistemas del organismo y que en su conjunto conforman sistemas de control realimentados. Un ejemplo del estudio y modelado de estos sistemas fisiológicos son los modelos neuroendocrinos que describen al eje hipotálamo- pituitaria – tiroides, en donde se definen las interacciones existentes entre los niveles de las hormonas: tiroxina (T_4) Triyodotironina (T_3) y la tirotropina (TSH), cuyo desarrollo tiene una larga historia, donde los primeros modelos aparecieron a finales de la década de los 60, entre los que se puede mencionar los trabajos de unos de los principales investigadores en el área como DiStefano III (1968, 1969a, 1969b, 1969c, 1973); DiStefano III and Fisher 1979; DiStefano III (1985, 1991).

Estos primeros modelos desarrollados por DiStefano III describían la dinámica de distribución y eliminación de las hormonas tiroideas en el plasma, en los tejidos de intercambio lento como huesos, grasa y en los tejidos de intercambio rápido como el hígado y los riñones. Las entradas estaban dadas por tasas de secreción para T_3 y T_4 , y por tasas de absorción asociadas a la ingestión de medicamentos de sustitución hormonal para T_3 y T_4 , las salidas estaban dadas por los valores T_3 y T_4 en plasma. Aquí no se definían aún las relaciones de esas tasas de secreción con los valores plasmáticos de TSH.

Con la evolución tecnológica la preocupación por mejorar los modelos matemáticos de los sistemas fisiológicos que aportan conocimientos que luego sirven de herramientas para optimizar las opciones de tratamiento, ha hecho que en las distintas áreas se logren avances de los cuales para el eje hipotálamo-pituitaria- tiroides podemos destacar los siguientes:

Blakesley et al. (2004), lograron recolectar un conjunto de datos obtenidos de un grupo de voluntarios eutiroides, para un estudio de bio-equivalencia y remplazo hormonal con levotiroxina ($L-T_4$), los cuales posteriormente han sido aprovechados por diversos investigadores.

Eisenberg et al. (2006), tomando como referencia la serie de trabajos desarrollados a lo largo de los años por DiStefano III y a partir de los datos obtenidos por **Blakesley et al (2004)** logran identificar y validar un modelo matemático no lineal, donde se describen parte del conjunto de dinámicas envueltas en la regulación de Triyodotironina (T_3), Tiroxina (T_4) y Tirotropina (TSH), la unión a las proteínas plasmáticas y el sistema regulatorio extravascular de enzimas que se da en el eje hipotálamo-pituitaria- tiroides. En él, se centran en especificar los parámetros correspondientes a la dinámica de la

tiroides, secreción y degradación de las hormonas tiroideas, tomando como entrada los valores fijos de TSH en plasma, obtenidos de las muestras clínicas para cuantificar los valores de T3 y T4 que genera el modelo.

Eisenberg et al. (2008), presentan una actualización donde completan la descripción del modelo para el eje hipotálamo- pituitaria- tiroides, definiendo lo correspondiente a la dinámica que se produce a nivel cerebral (hipotálamo- pituitaria) y que permite determinar la secreción de TSH, para ello, tomaron los valores fijos de T3 y T4 provenientes del estudio de **Blakesley et al (2004)**. Además, en esta investigación se realizaron ajustes de parámetros del modelo tiroideo para conseguir finalmente el modelo en lazo cerrado que regula el comportamiento de estas tres hormonas antes descritas.

Utilizando un enfoque diferente **Goede et al. (2014)** incluye las nuevas tendencias dentro de las ciencias médicas, como es la personalización de los tratamientos considerando que las condiciones del organismo varían de una persona a otra, razón por la cual existen casos en los que los tratamientos no causan el efecto esperado, incluso pudiendo llegar a causar nuevos padecimientos al paciente. A partir de esta perspectiva plantea un modelo SIHP donde se considera al segmento Hipotálamo- Pituitaria como una unidad reguladora la cual se puede describir por medio de una ecuación parametrizable que relaciona los niveles de TSH y FT_4 , cuyos parámetros son propios de cada persona tal como una huella digital.

Loew et al. (2014), presenta evidencias que para valores de FT_4 y TSH de resultados de laboratorio dentro de los rangos normales, se presenta clínica de alteración tiroidea si están alejados del punto de ajuste homeostático eutiroideo individualizado. Allí desarrolla las ecuaciones que permite usar los parámetros del modelo SIHP para calcular el punto de ajuste eutiroideo de manera realista lo que facilita dosificación precisa para cada paciente.

Sin embargo, no ha sido posible ubicar investigaciones que hayan aprovechado los resultados de estas investigaciones en la descripción de modelos para el eje hipotálamo -pituitaria -tiroides para desarrollar controladores como dispositivos que en un futuro puedan administrar las dosis de medicamentos necesarias para regular la función tiroidea de manera autónoma. Hasta la fecha, con respecto a la regulación de las hormonas tiroideas, solo se tiene lo planteado por **DiStefano III y Mak(1979)** donde utiliza un enfoque de sistemas de control óptimo para determinar patrones temporales de dosis de reemplazo oral de hormonas tiroideas para el tratamiento del hipotiroidismo primario. Allí se eligen dos criterios diferentes para la optimización terapéutica, cada uno con el propósito de restaurar en

un período de tiempo fijo la tiroxina plasmática (T_4) y la triyodotironina (T_3) niveles de valores normales. El primero de ellos tomaba como entradas dosis de medicamento de sustitución hormonal para T_4 y T_3 , el segundo solo tomaba como entrada la dosis de medicamento para T_4 . En cada criterio, el problema clínico se traduce en un problema de control óptimo equivalente, utilizando un modelo de sistema dinámico del metabolismo de las hormonas tiroideas en el ser humano.

Ante este panorama que involucra modelos no lineales con alto grado de complejidad, como el modelo del sistema fisiológicos representado por el eje hipotálamo- pituitaria- tiroides y el poco el desarrollo de controladores tomando como planta este eje, los métodos heurísticos de desarrollo de controladores se presenta como una alternativa ante la dificultad que puede significar el desarrollo matemático de los mismo. En tal sentido (Ying, 2000) expresa lo siguiente:

“En comparación con los sistemas industriales, los sistemas biomédicos son más adecuados para el control difuso. Los controladores difusos son inherentemente no lineales y se pueden construir incluso empíricamente sin modelos explícitos del sistema. Un controlador difuso es lingüístico y por lo tanto, puede considerarse como un sistema experto que emplea lógica difusa para su razonamiento. La vaguedad, la imprecisión y la incertidumbre son la norma en biomedicina (por ejemplo, la forma en que un médico típico describe el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de una enfermedad). El hecho de que operadores humanos como médicos y otro personal clínico pueden controlar varios parámetros fisiológicos del cuerpo humano con éxito mediante el uso de su conocimiento y experiencia sugiere la alta posibilidad de usar controladores difusos en estas situaciones”

Dicho paradigma de desarrollo de controladores ha mostrado buenos resultado dentro del campo biomédico, tal es el caso de **Sepúlveda (2004)** quien propuso un controlador por lógica difusa para el control de presión arterial por medio del suministro automático de dosis de Nitro prusiato de Sodio (SNP por sus siglas en ingles), donde el error y la derivada del error permiten definir la variación incremental de la dosis de salida de mismo. Probó el mismo bajo tres escenarios: sensibilidad promedio, alta sensibilidad y baja sensibilidad al medicamento. Para los dos primeros escenarios logro conseguir estabilizar la presión arterial (pa) en el valor y tiempo(t) deseados ($pa = 100$ mmHg y $t < 2000$ seg). Con respecto al escenario de baja sensibilidad logro estabilizar la presión dentro de los límites de seguridad

establecidos evitando la intoxicación por sobredosis del medicamento. Además logro reducir el error promedio hasta un 15% con respecto a otros algoritmos de control reportados en la literatura.

En el caso de problemas de regulación de otro sistema endocrino como lo es la regulación de glucosa de pacientes con diabetes tipo 1, **González y Cipriano (2016)** diseñaron un controlador difuso sobre un modelo de estados mínimos con el fin de alcanzar un control de infusión de insulina continuo en pacientes con Diabetes tipo 1 y con el menor gasto respecto a la administración manual de la misma. El sistema se apoya en un Filtro Extendido de Kalman para suplir las deficiencias de los dispositivos físicos actuales y estimar insulina remanente en el organismo con el fin de predecir su comportamiento futuro. El controlador propuesto por ellos logro mantener los valores de glicemia dentro de un rango saludable el cual iba de 80 a 140 mg/dl, consiguiendo un valor promedio diario de 117,6 mg/dl y con 95,5 % de mediciones diarias dentro del rango de tolerancia permitido (<70 mg/dl para hipoglicemias, >180 mg/dl para hiperglicemias). La dosis suministrada fue de 52,3 U diarias con respecto a las 48 U de la administración manual. También, **Leal (2016)** presenta como parte de un sistema de control bihormonal para la regulación de glicemia un esquema de realimentación básico con un único controlador por lógica difusa cuyas entradas son el error y la derivada del error, respecto al valor deseado de glicemia y las salidas son las dosis de insulina o glucagón a suministrar al paciente, el cual fue capaz de mantener el valor de glicemia próximo al valor de referencia de 100 mg/dl y con un desempeño evaluado con la integral del valor absoluto del error de $1.773e4$ en un periodo de 36 horas.

1.2 Planteamiento del problema

El diseño de controladores para regular el funcionamiento de los sistemas fisiológicos y su implementación a través de dispositivos vienen siendo desarrollados desde ya hace algún tiempo, siendo los controladores de glucagón e insulina para páncreas artificiales, cuyos primeros pasos fueron dados por Kadish (1964) un ejemplo de ello. Sin embargo, el desarrollo de sistemas artificiales para la regulación de otros sistemas incluyendo el encargado de regular las hormonas tiroideas ha sido limitado. Por otro lado, existe la particularidad que es posible conseguir personas que presentan sintomatología de trastorno tiroideo a pesar de tener valores de normales de hormonas tiroideas, pero alejados de un punto de ajuste específico para su organismo. Tomando en consideración esto, la intención del presente trabajo de grado es diseñar y probar mediante simulaciones un controlador por lógica difusa que lleve al sistema representado por el eje hipotálamo -pituitaria -tiroides al punto de ajuste homeostático de cada paciente, esto mediante el suministro de una dosis personalizada que permita a los mismos alcanzar el óptimo funcionamiento de su

organismo y como consecuencia directa una mejor calidad de vida, esperando que en un futuro pueda ser implementado en un dispositivo artificial.

1.3 Justificación

Considerando las cifras de la organización mundial de la salud (OMS) para el año 2017 donde se estima que cerca del 10% de la población mundial, es decir, unos 700 millones de habitantes sufre de algún tipo de trastorno tiroideo, la complejidad del sistema hipotálamo- pituitaria- tiroides y el poco material de investigación acerca de la regulación artificial de las hormonas tiroides es pertinente el desarrollo de un simulador individualizado para el control del eje hipotálamo- pituitaria- tiroides como un aporte a la mejora y optimización del tratamiento de los trastornos tiroideos.

1.4 Objetivos

1.4.1 Objetivo General

- Diseñar un simulador individualizado para el control del eje hipotálamo-tiroides-pituitaria.

1.4.2 Objetivos Específicos

- Revisar la bibliografía para conocer la anatomía y fisiología del eje hipotálamo -pituitaria – tiroides.
- Implementar el modelo de sistema de control de realimentación del eje hipotálamo- pituitaria- tiroides propuesto por Eisenberg et al. (2008).
- Implementar el modelo SIHP propuesto por Goede et al. (2014).
- Validar por medio de simulación ambos modelos.
- Obtener valores de punto de ajuste eutiroideo individualizados a partir de los resultados obtenidos por el modelo SIHP.
- Desarrollar un controlador por lógica difusa para el sistema de control realimentado para el eje hipotálamo- pituitaria – tiroides para determinar dosis individualizadas de medicamento de sustitución hormonal.
- Implementar por medio de simulación el modelo con controlador obtenido para distintas patologías tiroideas.

- Analizar los resultados obtenidos y generar las conclusiones y recomendaciones a las que haya lugar.

1.5 Metodología

La elaboración del presente trabajo de grado se cumplió en varias etapas. En una primera fase se realizó una revisión bibliográfica donde se exploran algunos aspectos acerca de la anatomía y fisiología que componen el eje hipotálamo –pituitaria -tiroides, posteriormente en una segunda fase se estudió y se desarrollaron las ecuaciones especificadas para los dos modelos usados, además se validó de forma individual cada uno con los datos clínicos aportados por Eisenberg et al. (2008) y Goede et al. (2014) en sus respectivos trabajos de investigación, de allí se pasó a calcular los puntos de ajustes tiroideos homeostáticos a partir de los parámetros obtenidos en la implementación del modelo SIHP propuesto por Goede et al. (2014). Por último, se diseñó el controlador por lógica difusa para el eje hipotálamo - pituitaria -tiroides y se puso a prueba con un grupo de pacientes para medir su comportamiento.

1.6 Alcance

El presente trabajo tuvo como finalidad la obtención de un simulador individualizado para el control del eje hipotálamo-pituitaria- tiroides que permitió regularizar mediante un controlador por lógica difusa los niveles de hormona tiroideas usando dosis individualizadas de remplazo hormonal para el punto de ajuste homeostático propio de cada paciente al que le fue aplicado el controlador y cuyos datos habían sido tomados de las investigaciones realizadas por **Goede et al.** y **Leow et al.** en 2014.

Capítulo 2

Marco Teórico

Este capítulo describe las definiciones teóricas necesarias para una mejor comprensión del presente trabajo. En principio se mencionan los componentes anatómicos y fisiológicos de la glándula tiroidea, los conceptos inherentes a los sistemas de control fisiológicos involucrados, posteriormente se introducen los conceptos relacionados al modelaje de sistemas fisiológicos, se explican los modelos matemáticos que va a ser sometidos a estudio, finalmente se desarrollan las bases del controlador por lógica difusa a usar para definir las dosis propias de cada paciente.

2.1 Anatomía de la Glándula Tiroides:

La glándula tiroides ésta en la parte anterior del cuello, situada justo por debajo de la laringe y a ambos lados y por delante de la tráquea, específicamente, por debajo y lateralmente al cartílago tiroides (Figura 1). Consta de dos lóbulos laterales y un istmo que conecta los lóbulos laterales (Drake, et al. 2005).

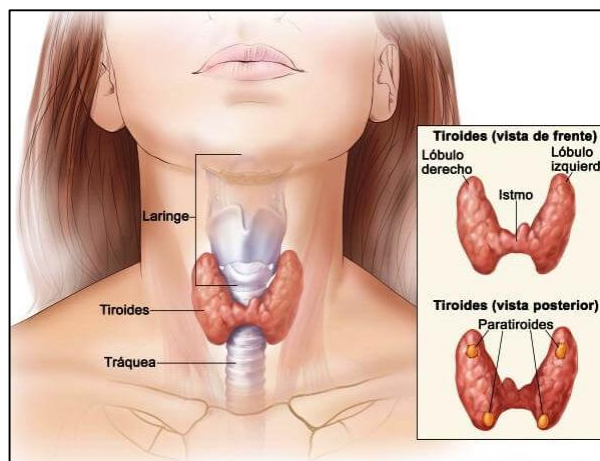


Figura 1 Glándula tiroides. (Drake, 2005)

La forma de la glándula tiroides recuerda un poco la de una mariposa. Se desarrolla a partir de una evaginación del suelo de la faringe; el conducto tirogloso, el cual define la trayectoria de la glándula desde la lengua hasta el cuello. Los dos lóbulos de la glándula en el ser humano están conectados por un puente hístico, el istmo del tiroides y de este último nace un lóbulo piramidal, por delante de la laringe (Barrett, 2010).

Microscópicamente la glándula tiroides se compone de un elevado número de *foliculos* cerrados (100 a 300 μm de diámetro), repletos de una sustancia secretora denominada *coloide* y revestidos por *células epiteliales cubicas* que secretan a la luz de los foliculos. El componente principal del coloide es una glicoproteína de gran tamaño, la *tiroglobulina*, cuya molécula contiene las hormonas tiroideas. Cuando la secreción se encuentra en los foliculos, la sangre debe absorberla de nuevo a través del epitelio folicular para que pueda actuar en el organismo (Hall, 2010).

2.2 Fisiología Tiroidea:

La glándula tiroides es una de las estructuras endocrinas de mayor tamaño del organismo, con un peso que oscila entre 15 y 20 g en los adultos sanos y desempeña dos funciones primarias. La primera es secretar las hormonas tiroideas que conservan el metabolismo en los tejidos de manera óptima para su función normal. Estas hormonas estimulan el consumo de oxígeno por parte de casi todas las células corporales; intervienen en la regulación del metabolismo de lípidos y carbohidratos y, como consecuencia, influyen en la masa corporal y las funciones psíquicas (Barrett, 2010).

La principal hormona secretada por la glándula tiroides es la **tiroxina (T4)** y en cantidades mucho menores, la **triiodotironina (T3)**. Esta última posee actividad biológica mucho mayor que la tiroxina y es generada de manera específica en su sitio de acción en tejidos periféricos, por desyodación de la tiroxina. (Barrett, 2010).

La *tiroxina* y la *triiodotironina*, inducen un notable aumento del metabolismo del organismo. La ausencia completa de secreción tiroidea provoca con frecuencia descensos metabólicos de hasta un 40-50% inferior al valor normal, mientras que la secreción excesiva incrementa el metabolismo en hasta el 60-100% por encima de lo normal. La secreción tiroidea está controlada por la *tirotropina* (TSH), secretada por la adenohipófisis o pituitaria (Hall, 2010).

El yodo es un elemento esencial para la síntesis de hormona tiroidea, está presente en los alimentos, es absorbido por los intestinos y llega a la circulación. La ingestión mínima diaria de dicho metaloide para conservar en límites normales la función de la tiroides es de 150 μg en adultos. En casi

todos los países desarrollados, la complementación a base de sal de mesa indica un ingreso promedio de unos 500 $\mu\text{g}/\text{día}$, aproximadamente. Los principales órganos que captan el yodo circulante son la glándula tiroidea que lo usa para sintetizar sus hormonas y los riñones, los cuales lo excretan por la orina. A la tiroidea se incorporan 120 $\mu\text{g}/\text{día}$, con los ritmos normales de síntesis y secreción de las hormonas tiroideas. La glándula secreta 80 $\mu\text{g}/\text{día}$, en la forma de triyodotironina y tiroxina, en tanto que regresan por difusión 40 $\mu\text{g}/\text{día}$ al líquido extracelular (ECF). La segunda función de la glándula tiroidea es secretar calcitonina producida en las células C, hormona que regula los valores circulantes de calcio junto con parathormona producida en la glándula paratiroides (Barrett, 2010).

2.3 Regulación de la secreción tiroidea

Con el fin de mantener una actividad metabólica normal en el organismo, es preciso que en todo momento se secrete una cantidad adecuada de hormonas tiroideas; para lograrlo existen mecanismos específicos de retroalimentación que operan a través del hipotálamo y de la adenohipófisis y que controlan la secreción tiroidea. Estos mecanismos se explican a continuación.

- **La TSH adenohipofisaria incrementa la secreción tiroidea.** Esta hormona, incrementa la secreción de tiroxina y de triyodotironina por la glándula tiroidea. Los efectos que ejerce sobre esta glándula son los siguientes:

1. *Eleva la proteólisis de la tiroglobulina* que se encuentra almacenada en los folículos, con lo que se liberan hormonas tiroideas a la sangre circulante y disminuye la sustancia folicular.

2. *Incrementa la actividad de la bomba de yoduro*, que favorece el “atrapamiento del yoduro” por las células glandulares, elevando en ocasiones la relación entre las concentraciones intra- y extracelular de yodo en la sustancia glandular hasta ocho veces por encima de los valores normales.

3. *Intensifica la yodación de la tirosina* para formar hormonas tiroideas.

4. *Aumenta el tamaño y la actividad secretora de las células tiroideas.*

5. *Incrementa el número de células tiroideas* y transforma las células cubicas en cilíndricas e induce el plegamiento del epitelio tiroideo en el interior de los folículos.

- **La secreción adenohipofisaria de TSH se encuentra regulada por la tiroliberina procedente del hipotálamo:** La secreción de TSH por la adenohipófisis está controlada por una hormona hipotalámica, la *tiroliberina* u *hormona liberadora de tirotropina* (TRH), secretada por las terminaciones nerviosas de la eminencia media del hipotálamo.

Los vasos porta hipotalámico-hipofisarios transportan la TRH desde la eminencia media hasta la adenohipófisis, la TRH actúa directamente sobre las células de la adenohipófisis, incrementando su producción de TSH. Cuando se bloquea el sistema porta que conecta el hipotálamo con la adenohipófisis, la secreción adenohipofisaria de TSH experimenta un gran descenso, aunque no llega a desaparecer.

- **Efecto de retroalimentación de las hormonas tiroideas para disminuir la secreción adenohipofisaria de TSH:** El ascenso de la concentración de hormona tiroidea en los líquidos corporales reduce la secreción de TSH por la adenohipófisis, cuando la secreción de hormona tiroidea aumenta hasta 1,75 veces los valores normales, la secreción de TSH cae hasta casi desaparecer. Este efecto depresor mediante retroalimentación apenas disminuye cuando se separa la adenohipófisis del hipotálamo. Por consiguiente, como se demuestra en la Figura 2, es probable que la elevación de las hormonas tiroideas inhiba la secreción adenohipofisaria de TSH principalmente por un efecto directo sobre la propia adenohipófisis. (Hall, 2010)

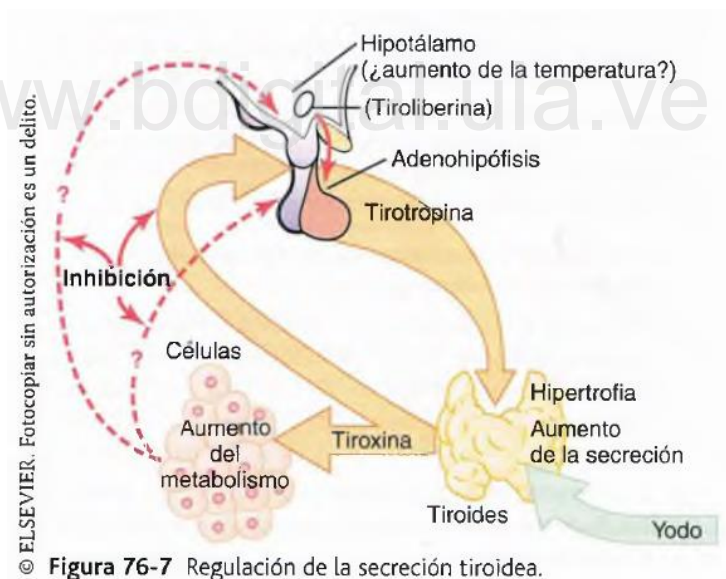


Figura 2 Regulación de la secreción tiroidea (Hall, 2010)

En conclusión, la función tiroidea es regulada de modo predominante por variaciones en el valor de hormona estimulante de tiroides hipofisaria (TSH) en la circulación. La secreción de dicha hormona se intensifica por la acción de la hormona liberadora de tiotropina (TRH) hipotalámica, y es inhibida por un mecanismo de retroalimentación negativa por las concentraciones circulantes de las formas libres de

tiroxina y triyodotironina. El efecto de la tiroxina es intensificado por la producción de triyodotironina en el citoplasma de las células hipofisarias. El estrés también impide la secreción de hormona estimulante de tiroides, (Barrett, 2010).

2.4 Trastornos tiroideos

La patología de la glándula tiroides es compleja y difícil de clasificar. Puede tener causa genética, inflamatoria, autoinmune o neoplásica. Las afecciones que causan una alteración de la secreción hormonal, tanto por exceso (hipertiroidismo) como por defecto (hipotiroidismo) se pueden resumir en:

- Trastornos que causan hipotiroidismo.
- Trastornos que causan hipertiroidismo.
- Tiroiditis, especialmente la tiroiditis posparto.
- Bocio.
- Nódulos tiroideos.
- Cáncer de tiroides.

HIPERTIROIDISMO (Esteva, 2010): Es un trastorno funcional de la tiroides, caracterizado por la secreción y el consiguiente paso a la sangre de cantidades altas de hormonas tiroideas en referencia a las necesitadas por el organismo. Las tres causas más frecuentes de hipertiroidismo son la enfermedad de Graves-Basedow, el bocio multinodular tóxico y el adenoma tóxico o nódulos tiroideos con funcionamiento autónomo.

ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW: Es una afección multisistémica, de patogénesis auto inmunitaria en la que los anticuerpos dirigidos contra el receptor de TSH dan lugar a una estimulación continuada de la glándula tiroidea, que produce y secreta hormonas.

BOCIO MULTINODULAR TÓXICO (BMNT): Se origina por la aparición de un bocio nodular de larga evolución en el que determinados nódulos aislados han desarrollado una función autónoma. El mecanismo por el que se produce esto no se conoce con exactitud, pero se cree que está relacionado con mutaciones del receptor de TSH que hacen que exista hiper estimulación de éste en ausencia de TSH.

ADENOMA TÓXICO: También conocidos como nódulos tiroideos con funcionamiento autónomo (NTFA) son tumores benignos que se caracterizan por la presencia de un adenoma folicular que adquiere autonomía funcional independiente de la TSH. Se cree que el mecanismo por el que esto ocurre es similar al anterior, es decir, por el desarrollo de mutaciones en el gen del receptor de TSH.

HIPOTIROIDISMO: Conjunto de manifestaciones clínicas causadas por la deficiencia de tiroxina (T_4) y la consiguiente acción insuficiente de triyodotironina (T_3) a nivel tisular. Esto lleva a una ralentización generalizada de los procesos metabólicos y en estados avanzados al desarrollo de mixedema debido a acumulación de fibronectina y glucosaminoglucanos hidrofílicos en la hipodermis, músculos y otros tejidos (Barrett, 2010).

Los síntomas asociados con el hipotiroidismo son: fatiga, intolerancia al frío, depresión, aumento de peso, debilidad, dolores articulares, estreñimiento, sequedad de la piel, pérdida de pelo e irregularidades menstruales (Esteve, 2010).

El hipotiroidismo, al igual que el hipertiroidismo, a menudo se inicia por autoinmunidad contra la glándula tiroides (*enfermedad de Hashimoto*), aunque esta inmunidad no estimula a la glándula, sino que la destruye. En primer lugar, la glándula tiroides de casi todos estos pacientes sufre una “tiroiditis” autoinmunitaria, es decir, una inflamación del tiroides, que provoca su deterioro progresivo y, en última instancia, la fibrosis de la glándula, con una secreción escasa o nula de hormonas tiroideas. Se conocen otros tipos de hipotiroidismo, asociados a menudo al aumento de tamaño de la glándula tiroides, denominados *bocio tiroideo* (Hall, 2010).

2.5 Modelado de sistemas de control fisiológicos

Un sistema de control puede ser definido como una colección de componentes interconectados diseñados para lograr una respuesta deseada ante perturbaciones externas, esa respuesta deseada puede ser el seguimiento de una trayectoria dinámica especificada, en cuyo caso el control del sistema toma la forma de un servomecanismo. Hay una segunda clase de sistema de control denominado el regulador, para lo cual esa “respuesta deseada” es mantener una cierta cantidad física dentro de los límites especificados. (Khoo, 2000).

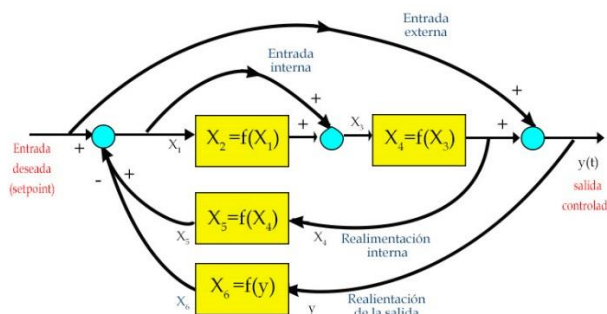


Figura 3 Diagrama de bloques del sistema de control con retroalimentación. (DiStefano III, 2013)

Los procesos de regulación y control han sido focos principales de investigación desde la génesis de la biología, específicamente para la fisiología, rama de la misma dedicada al estudio de los órganos de los seres vivos y su funcionamiento. El paradigma de sistemas de control realimentados (FBCS por sus siglas en inglés) de la ingeniería es natural para modelar sistemas de control fisiológico que implican la retroalimentación de bioseñales: neuronal, endocrina, metabólica, etc.; la mayoría con el objetivo de mantener la homeostasis que es el patrón de comportamiento rítmico estable o controlado; en la Figura 3 se ilustra la topología y nomenclatura para modelos de sistemas de control en biología desarrollada como ingeniería FBCS. Los bloques generalmente incluyen descripciones matemáticas de subsistemas biológicos (órganos específicos, células, vías, redes, etc.), como sub modelos interconectados por señales a otros sub modelos. La representación matemática frecuentemente es una función de transferencia, por ejemplo, $G(s)$; si el modelo es lineal e invariante en el tiempo; la retroalimentación puede ser positiva o negativa. Las vías de retroalimentación positiva generalmente están asociadas con funciones de saturación no lineales, que podrían representar un comportamiento tipo interruptor, o fenómenos de umbral; de lo contrario, será inestable. Combinaciones de las vías de retroalimentación positivas y negativas son comunes en algunos sistemas biológicos y sus modelos, que representa una regulación compleja de redes biomoleculares (DiStefano III, 2013).

2.6 Modelos de sistemas fisiológicos neuroendocrinos:

Los sistemas neuroendocrinos son aquellos que incluyen interacciones funcionales entre el sistema nervioso y sistemas endocrinos en la regulación de procesos fisiológicos. Sus interacciones primarias ocurren en el hipotálamo, en el cerebro y en la glándula pituitaria o adenohipófisis. Los más importantes incluyen los sistemas que regulan las hormonas tiroideas, esteroide, hormonas sexuales, hormona del crecimiento y citocinas del sistema inmune (DiStefano III, 2013).

2.6.1 Regulación de las hormonas tiroideas (TH): Modelo de Simulación tipo (FBCS)

El desarrollo de este tipo modelo de biosistemas dinámico tiene una larga historia. Las primeras versiones datan de fines de la década de 1960 (DiStefano III 1968, 1969a, 1969b, 1969c, 1973); DiStefano III and Fisher 1979; DiStefano III 1985, 1991). Algunos modelos actuales (Eisenberg et al 2006, 2008) fueron motivados principalmente por aplicaciones clínicas que involucran los compuestos comerciales de

la hormona, utilizados en el reemplazo después de la tiroidectomía (extirpación de la glándula) para el cáncer de tiroides o nódulos tiroideos; o en el tratamiento del hipotiroidismo en adultos y niños. La disponibilidad de datos de farmacocinética (PK) humana de alta calidad desde hace más de una década también hizo posible el modelado humano y facilitó su desarrollo (DiStefano III, 2013).

Modelo de Eisenberg et al. (2008)

En este trabajo los investigadores realizaron la actualización de su simulador anterior del sistema de control realimentado (FBCS) con regulación de las hormonas tiroideas (TH) humana para incluir una representación explícita de la dinámica hipotalámica y pituitaria, actualizando parámetros de distribución y eliminación de TH (D & E). Este modelo amplía en gran medida el rango de aplicaciones clínicas y escenarios explorables mediante simulación por computadora.

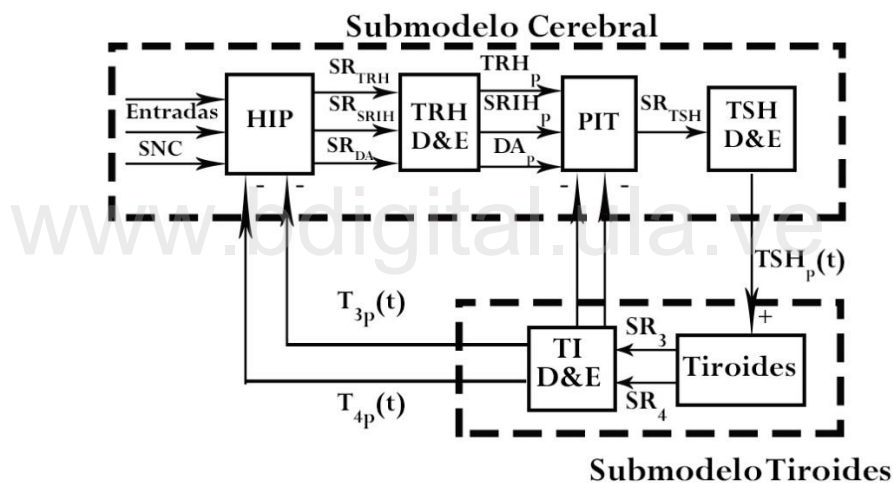


Figura 4 Modelo de sistema de control realimentado de tiroides con regulación hormonal (Eisenberg et al. 2008)

El modelo planteado y desarrollado por estos investigadores, el cual se muestra en Figura 4, originalmente tuvo capacidad de predicción limitada, ya que no incluía explícitamente la dinámica de los componentes del cerebro. En él se reemplazaban la hormona estimulante de la tiroides (TSH), la hormona liberadora de tirotropina (TRH), la dopamina (DA) y la somatostatina (SRIH), las cuales están relacionadas a los sub modelos mostrados en el recuadro de líneas punteada denominado Sub modelo cerebral con datos de TSH humano en función del tiempo, desarrollando un modelo cuantificado del resto de los sub modelos de hormona tiroidea (TH), que utilizaba valores de TSH fijo que junto con Levotiroxina (L-T4) a dosis orales actuaban como entradas en el modelo, determinando la salida de este grupo de subsistemas.

Esto permitió la simulación de tiroxina y triyodotironina libre y unida, variable en el tiempo ($FT_4(t)$, $FT_3(t)$) y $T_4(t)$, $T_3(t)$, pero no los niveles de TSH (t) en plasma y tejidos.

Buscando mejorar los resultados obtenidos, Eisenberg et al., (2008) desarrollaron, cuantificaron y validaron una representación de cuatro bloques del sub modelo cerebral, donde usaron de igual modo datos humanos para la cuantificación y la validación de un agregado simplificado del hipotálamo con componentes pituitarios combinados, esquematizados en la Figura 5. Los datos usados para la cuantificación al igual que en la versión previa del simulador fueron tomados del estudio realizado por Blakesley et al., (2004), en el cual se tomaban muestras de sangre a un grupo de voluntarios eutiroides y se estudiaban los valores de las hormonas T_4 , T_3 y TSH en plasma ante el suministro de dosis únicas de 400, 450 y 600 μg de Levotiroxina sódica LT_4 , en un periodo que incluía las 24 horas previas al suministro del medicamento y las 96 horas posteriores a la ingestión del mismo.

El nuevo sub modelo cerebral se incorpora al conjunto desarrollado previamente del simulador del sistema de control realimentado (FBCS) del eje hipotálamo-pituitaria-tiroides (H-P-T), por lo que con este avance es capaz de simular una variedad más amplia de escenarios clínicos y experimentales, porque caracteriza la dinámica de secreción, distribución y eliminación (D&E) (metabolismo y excreción) de las tres variables del FBCS, a saber: TSH (t), $T_3(t)$ y $T_4(t)$, en plasma.

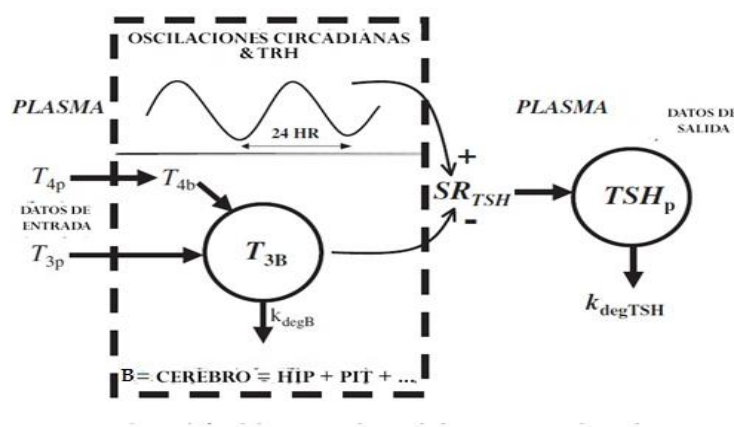


Figura 5 Sub modelo simplificado del Cerebro (Eisenberg et al. 2008).

Sub modelo cerebral

La secreción de TSH se representa como oscilador armónico amortiguado por señales de T_3 en la hipófisis y otras regiones del cerebro. En esta representación del modelo de entrada-salida, la identificación para todas las vías de esas señales de T_3 son desconocidas, por lo que se define una sola variable, T_{3b} , que agrupa

a las cantidades T_3 equivalentes en porciones relevantes del cerebro, es decir, la hipófisis anterior, el hipotálamo, y así sucesivamente; que afectan la secreción de TSH, directamente y a través de caminos intermedios.

La TSH plasmática (TSH_p) es la medida clínica primaria de la función tiroidea y por lo tanto se representa como una variable controlable, así el objetivo principal del modelo extendido es predecir las respuestas de TSH a las variables del sistema que lo afectan como lo son las salidas del sub modelo tiroideo (TH). La secreción hormonal del hipotálamo que estimula la producción de TSH hipofisaria y la secreción de la hormona liberadora de tirotropina (TRH) son inaccesibles para las sondas experimentales y no está explícitamente representada en el modelo, ni su distribución o degradación, esto por falta de datos cuantitativos para modelar los componentes hipotalámicos; por lo que el hipotálamo y la glándula pituitaria anterior se presentan de forma independiente, integrados funcionalmente en el sub modelo cerebral, como se ilustró en la Figura 5.

El mecanismo de secreción circadiano de TSH está bien documentado y por ello la secreción de TSH se representa como un oscilador armónico amortiguado. La T_4 que ingresa al cerebro desde el plasma (T_{4p}) es convertida a T_3 en las células cerebrales y ésta, junto con el T_3 que entra del plasma (T_{3p}), se muestra como la variable designada T_{3B} (T_3 cerebral) y se incorpora en el sub modelo combinado, tal como se muestra en las ecuaciones (1) y (3). El efecto inhibitorio no lineal de T_{3B} sobre la secreción de la TSH en la pituitaria se implementa en la función que determina la velocidad de secreción de TSH (SR_{TSH}) como un factor exponencial decreciente. La Dinámica inconmensurable y equivalente de T_{3B} que incluye la conversión enzimática de T_4 a T_3 en estos órganos (por medio de las enzimas D1 o D2) se expresa en la ecuación (3). La ecuación (2) describe de manera simple la dinámica de distribución y eliminación (D&E) de TSH (Eisenberg et al. 2008)

$$SR_{TSH}(t) = (B_0 + A_0 \sin\left(\frac{2\pi}{24} - \phi_{phase}\right))e^{-T_{3B}(t)} \quad (1)$$

$$T\dot{S}H_p = SR_{TSH} - k_{degTSH}TSH_p \quad (2)$$

$$\dot{T}_{3B} = \frac{k_4}{T_{4pSS}}T_{4p}(t) + \frac{k_3}{T_{3pSS}}T_{3p}(t) - k_{degT3B}T_{3B} \quad (3)$$

Donde:

B_0 : Secreción basal TSH (sin hormonas tiroideas)

A_0 : Magnitud oscilaciones circadianas

T_{4pSS} : T_4 en plasma en estado estacionario

T_{3pSS} : T_3 en plasma en estado estacionario

k_4 : coeficiente de tasa de aporte de T_4 en el cerebro
cerebro

k_{degTSH} : coeficiente de degradación TSH

k_3 : coeficiente de tasa de aporte de T_3 en el

\emptyset_{phase} : fase ritmo circadiano

k_{degT3B} : coeficiente de degradación T_{3B}

Sub modelo de Hormonas tiroideas (TH)

Este modelo formado por dos sub modelos, el sub modelo de la glándula tiroides y el sub modelo D&E (distribución y eliminación) de seis compartimientos de las hormonas tiroideas (T_4 y T_3) (Eisenberg et al. 2008).

Sub modelo Glándula tiroides

Este sub modelo muy simple consta de 3 parámetros con retardo en el tiempo, el cual fue desarrollado para la glándula tiroides, y esta descrito por las Ecuaciones (4)(a) y (4)(b).

$$(a) \quad SR_4(t) = S_4 TSH(t - \tau) \quad (b) \quad SR_3(t) = S_3 TSH(t - \tau) \quad (4)$$

En este modelo, S_3 y S_4 son coeficientes constantes que representan las respuestas secretoras lineales ante las concentraciones plasmáticas de TSH, manifestadas a través del receptor de TSHR y el inicio de respuestas de los segundos mensajeros acopladas a las proteínas G, estimulando la secreción de T_3 y T_4 . El parámetro τ se aproxima a un retraso de 6-8 horas para la secreción tiroidea en respuesta a la estimulación de TSH (Eisenberg et al. 2008).

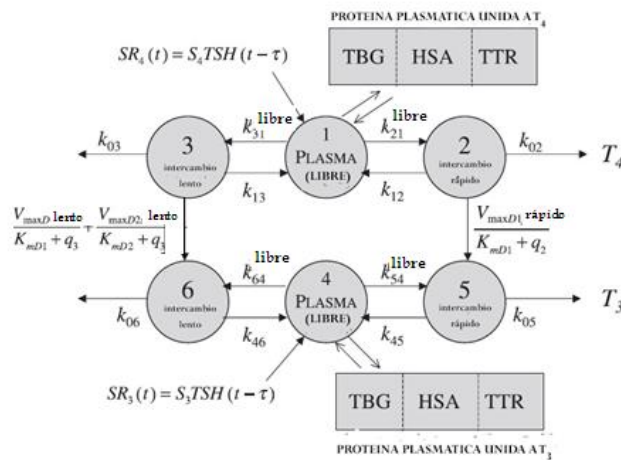


Figura 6 Sub modelo distribución y eliminación de hormonas tiroideas. (Eisenberg et al. 2008)

Sub modelo de Distribución y Eliminación (D&E) de Hormonas Tiroideas (T_3 y T_4)

Este sub modelo de seis compartimientos multiescala, no lineal (Figura 6), representa esencialmente la dinámica distribución y eliminación de hormonas tiroideas para todo el organismo. En el sub modelo, las entradas son las tasas de secreción tiroidea T_3 y T_4 dada por el sub modelo de la glándula tiroides y las salidas son el total de la concentración plasmática de T_3 y de T_4 . El intercambio de las hormonas tiroideas en tejidos no tiroideos hacia compartimientos plasmáticos se clasifica dinámicamente como intercambio lento e intercambio rápido.

Para hacer el modelo robusto a una amplia gama de concentraciones hormonales se incluyeron dos tipos de no linealidades (Eisenberg et al. 2008), las cuales se explican a continuación:

Cinética Michaelis- Menten(M-M) para la inter conversión enzimática celular (conversión de T_4 a T_3 a través de las enzimas desyodasa D1 o D2): Sub modelo donde se caracterizan las dos vías de conversión enzimática en los compartimientos de T_3 y T_4 para intercambio lento e intercambio rápido. Los datos de la literatura indican que para el compartimiento de intercambio rápido la conversión se realiza solo a través de D1 y se refleja en el modelo en las Ecuaciones (6) y (9); A diferencia del compartimiento de intercambio lento donde 80% aproximadamente de la conversión ocurre a través de D2 y solo el 20% lo hace por medio de D1, incluido en el mismo por los dos últimos términos de las ecuaciones (7) y (10) (Eisenberg et al., 2008).

$$\dot{q}_1(t) = \dot{T}_{4p}(t) = SR_4(t) + k_{12}q_2(t) + k_{13}q_3(t) - (k_{31}^{free} + k_{21}^{free})FT_4 + gut3T_{4dissolv} + k_{SC}T_{4SC} + k_{IM}T_{4IM} \quad (5)$$

$$\dot{q}_2(t) = k_{21}^{free}FT_4 - (k_{12} + k_{02} + \frac{V_{maxD1fast}}{K_{mD1fast} + q_2(t)})q_2(t) \quad (6)$$

$$\dot{q}_3(t) = k_{31}^{free}FT_4 - k_{13}q_3(t) + k_{03}q_3(t) + (\frac{V_{maxD1slow}}{K_{mD1slow} + q_3(t)} + \frac{V_{maxD2slow}}{K_{mD2slow} + q_3(t)})q_3(t) \quad (7)$$

$$\dot{q}_4(t) = \dot{T}_{3p}(t) = SR_3(t) + k_{45}q_5(t) + k_{46}q_6(t) - (k_{64}^{free} + k_{54}^{free})FT_3 + k_{T3absorp}T_{3dissolv} \quad (8)$$

$$\dot{q}_5(t) = k_{54}^{free}FT_3 + \frac{V_{maxD1fast}q_2(t)}{K_{mD1fast} + q_2(t)} - (k_{45} + k_{05})q_5(t) \quad (9)$$

$$\dot{q}_6(t) = k_{64}^{free}FT_3 - (k_{46} + k_{06})q_6(t) + \frac{V_{maxD1slow}q_3(t)}{K_{mD1slow} + q_3(t)} + \frac{V_{maxD2slow}q_3(t)}{K_{mD2slow} + q_3(t)} \quad (10)$$

Donde:

k_{ij} : constantes de absorción de las hormonas tiroideas entre tejidos de intercambio de o rápido y el plasma

k_{ij}^{free} : constantes de absorción de las hormonas tiroideas libres entre tejidos de intercambio de o rápido y el plasma

k_{SC} : constante de absorción subcutánea k_{IM} : constante de absorción intramuscular

$k_{T3absorp}$: constante de absorción T3 oral $gut3$: constante de absorción T4 oral

$V_{maxD1fast}$: velocidad máxima para la reacción enzima Desyodasa D1 en tejido de intercambio rápido

$V_{maxD1slow}$: velocidad máxima para la reacción enzima Desyodasa D1 en tejido de intercambio lento

$V_{maxD2slow}$: velocidad máxima para la reacción enzima Desyodasa D2 en tejido de intercambio lento

$K_{mD1fast}$: constante de Michaelis para enzima Desyodasa D1 en tejido de intercambio rápido

$K_{mD1slow}$: constante de Michaelis para enzima Desyodasa D1 en tejido de intercambio lento

$K_{mD2slow}$: constante de Michaelis para enzima Desyodasa D2 en tejido de intercambio lento

Unión de proteínas plasmáticas: La unión de proteínas plasmáticas de TH es no lineal y está representada en el sub modelo debido a que la hormona libre (no unida a proteínas) es la que entra en las células. El modelo algebraico (QSSA) de unión a proteínas plasmáticas desarrollado por Mak y DiStefano III (1979) expresa las hormonas libres en el plasma como funciones polinomiales de la concentración de la hormona total en el plasma, Ecuaciones (11) y (12). Este modelo polinomial representa la unión reversible y competitiva de T_3 y T_4 a tres proteínas plasmáticas: globulina fijadora de hormona tiroidea (TBG), albúmina (HSA) y transtirretina (TTR). Las reacciones enzimáticas se consideran instantáneas en relación con otras dinámicas hormonales, el modelo que funciona como enlace de los parámetros, se estimó originalmente ajustando las ecuaciones a las soluciones de equilibrio basado en la relación M-M para estas reacciones; utilizando las constantes de proteína disponible para la unión con respecto la concentración de proteína total. El modelo actual se reacondicionó usando constantes de unión (a, b, c, d para FT3 y A, B, C, D para FT4) y concentraciones de proteínas. El sub modelo luego se utilizó para convertir las constantes de la tasa total de absorción de hormonas, expresadas como: k_{21} , k_{31} , k_{54} y k_{64} en las constantes de tasa de absorción de las hormonas libres, lo que requirió definir el punto de estado estable para la fracción libre, tomando los valores de f_3 y f_4 , resultando en la expresión: $k_{54}^{free} \equiv k_{54}/f_3$, donde $f_3 \equiv FT_3/T_3 = a + bT_{4p} + cT_{4p}^2 + dT_{4p}^3$ en la ecuación (11), lo que resulta en que $k_{54}T_3 \equiv k_{54}^{free}k_{54}$, de manera similar se repite el cálculo para las tres constantes de absorción de T_4 que

se muestran en la Ecuación (12). Las no linealidades en los sub modelos TH proporcionan la robustez necesaria para manejar un buen ancho del espectro de datos, tanto dentro como fuera del rango fisiológico (Eisenberg et al. 2008).

$$FT_3 = (a + bT_{4p} + cT_{4p}^2 + dT_{4p}^3)T_{3p} \quad (11)$$

$$FT_4 = (A + BT_{4p} + CT_{4p}^2 + DT_{4p}^3)T_{4p} \quad (12)$$

Sub modelo de absorción intestinal y otras entradas exógenas

Para representar el ingreso de medicamentos al organismo, en especial la dosificación oral se requirió un sub modelo de absorción intestinal y otras entradas exógenas al sistema que aumenta el número de sub modelos originales quedando conformado el diagrama de bloques como se muestra en la Figura 7. Este sub modelo es necesario ya que para la cuantificación del modelo se usaron dosis orales con datos primarios de farmacocinética (PK). Las ecuaciones asociadas a este sub modelo se presentan a continuación:

$$\dot{T}_{4solid}(t) = u_{exog} - gut1T_{4solid} \quad (13)$$

$$\dot{T}_{4dissolv}(t) = gut1T_{4solid} - (gut2 + gut3)T_{4dissolv} \quad (14)$$

$$\dot{T}_{3solid}(t) = u_{exog} - k_{T3dissolv}T_{3solid} \quad (15)$$

$$\dot{T}_{3dissolv}(t) = k_{T3dissolv}T_{3solid} - (k_{T3absorp} + k_{T3deg})T_{3dissolv} \quad (16)$$

$$\dot{T}_{4SC}(t) = u_{exog} - k_{SC}T_{4SC} \quad (17)$$

$$\dot{T}_{4IM}(t) = u_{exog} - k_{SC}T_{4IM} \quad (18)$$

Donde:

u_{exog} : dosis de medicamento de remplazo hormonal para T_4 o T_3 .

$gut1$: Tasa de disolución del sustituto hormonal para T_4 .

$gut2$: Tasa de degradación y excreción del sustituto hormonal para T_4 disuelto.

$gut3$: Tasa de absorción del medicamento del sustituto hormonal para T_4 .

$k_{t3dissolv}$: tasa de disolución del sustituto hormonal para T_3

k_{t3deg} : Tasa de degradación y excreción del sustituto hormonal para T_3 disuelto.

$k_{t3absorp}$: Tasa de absorción del medicamento del sustituto hormonal para T_3 .

K_{SC} : Tasa de absorción del medicamento del sustituto hormonal para T_4 por vía subcutánea.

K_{IM} : Tasa de absorción del medicamento del sustituto hormonal para T_4 por vía intramuscular.

La Ecuación (13) representa la dinámica de la ingestión de la dosis oral del medicamento y como este se va digiriendo hasta diluirse para pasar de un estado sólido expresado por la variable $T4_{solid}$ a un estado acuoso expresado por la variable $T4_{dissolv}$, ya que luego en este estado cuya dinámica está determinada por la Ecuación (14), el medicamento es absorbido y se excretado mediante las tasas relacionadas con dicha variable. Aquí se asume la tasa de absorción ($gut3$) del LT_4 disuelta en sangre por ser desconocida y se estima simultáneamente junto a la PK todos los demás parámetros del modelo, desde sus propios conjuntos de datos. En el caso que la sustitución hormona sea por el sustituto hormonal de T_3 , se plantea una dinámica similar a la de T_4 y la cual está planteada en las Ecuaciones (15) y (16). Por último, este sub modelo también incluye ecuaciones para las dinámicas de otras vías de ingreso de T_4 , como lo son por vía subcutánea (Ecuación (17)) e intramuscular (Ecuación (18)) (Eisenberg et al. 2008).

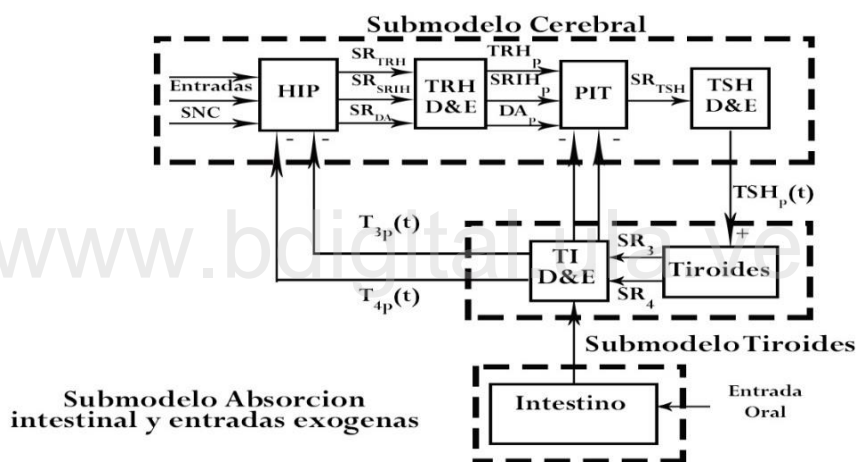


Figura 7 Diagrama de bloques completo del modelo FBSC del eje hipotálamo- pituitaria- tiroides. (Eisenberg et al. 2008)

En resumen Eisenberg et al. (2008), demostraron que el nuevo modelo FBSC captura las características esenciales de la dinámica del eje H-P-T en un rango amplio de operación lineal y no lineal, tanto fisiológico como fisiopatológico, la validación independiente contra los datos no utilizados en el desarrollo del modelo sugiere su capacidad de predicción y por lo tanto, es potencialmente útil para explorar otras incógnitas sobre la regulación de las hormonas tiroideas en salud y enfermedad (Eisenberg et al. 2008).

2.6.2 Modelo SIHP de Goede et al. (2014):

Goede et al., desarrollaron un modelo matemático sencillo que integra el complejo hipotálamo-pituitaria (HP) como unidad neuroendocrinológica basado en una función exponencial negativa parametrizada entre la tiroxina libre (FT_4) como estímulo y la tirotrópina (TSH) como respuesta (Goede et al. 2014).

La validación del modelo se realizó con datos clínicos obtenidos de hospitales geográficamente diferentes, que revelaron una bondad de ajuste, entre $90\% < R^2 < 99\%$. Cada curva característica de HP se define de forma única para cada individuo.

A efectos de modelado, se consideró el complejo hipotálamo-pituitaria (HP) como unidad reguladora maestra, calibrando su respuesta de tirotrópina (TSH) como función de tiroxina libre circulante (FT_4). Para obtener las propiedades de la respuesta de HP, se analiza la función en lazo abierto independiente de la influencia simultánea de la tiroides. Aunque la triyodotironina (T_3) es la principal hormona activa, el análisis de las características de respuesta está limitado a la relación entre FT_4 y TSH.

Esto es válido ya que se determina TSH por la acción de retroalimentación negativa de la suma de FT_3 y FT_4 combinados. Este es un modelo con dos grados de libertad lo que permite que el factor contributivo ejercido por FT_3 esté completamente inmerso dentro de los dos parámetros estructurales de tal manera que solo FT_4 sigue siendo la variable de estímulo que conecta TSH como respuesta. Estos dos grados de libertad están representado por un factor S (multiplicador) y φ (pendiente del coeficiente exponencial), como se muestra a continuación:

$$TSH = S e^{-\varphi FT_4} \quad (19)$$

El factor S , componente lineal del sistema tirotrópico, está relacionado con el valor de FT_4 ya que cuando se mantiene un valor fijo para φ , la curva de la función característica de HP se desplaza a lo largo del eje FT_4 horizontalmente tal y como se observa en la Figura 8.

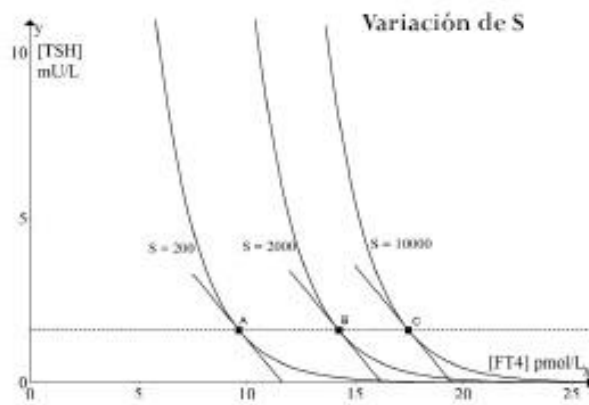


Figura 8 Desplazamiento de la curva de HP a lo largo del eje FT_4 en función de S con un valor fijo para φ . (Goede et al. 2014)

Cuando se asume un valor conocido fijo para φ , el valor de S puede inferirse de diferentes pares de FT_4 - TSH según lo dado por la siguiente ecuación (Goede et al. 2014).

$$S = TSH e^{\varphi FT_4} \quad (20)$$

El parámetro φ representa el factor exponencial y su variación tiene efecto en la forma de la curva característica de HP centrándola en un par de coordenadas elegida.

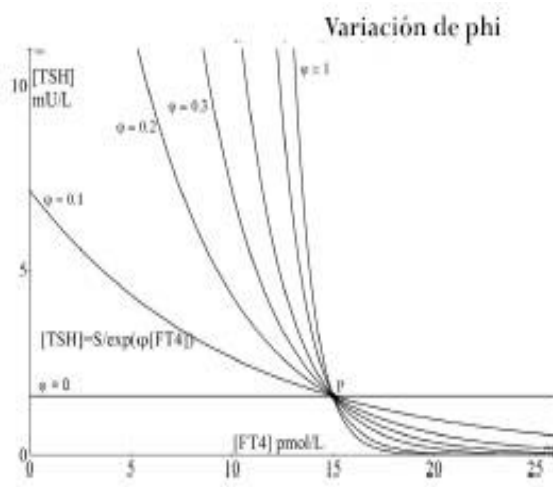


Figura 9 Diferentes curvas de HP en función de φ para un valor fijo de S . (Goede et al. 2014)

Es evidente que S y φ están interrelacionados de acuerdo con cualquier par de coordenadas FT_4 - TSH por la Ecuación (21). La variación del parámetro φ ante un valor fijo de S permite generar una familia de curvas HP que 'giran' alrededor de un punto definido P como se muestra en la Figura 9 (Goede et al. 2014).

$$\varphi = \frac{1}{FT_4} \ln\left(\frac{S}{TSH}\right) \quad (21)$$

Adicionalmente, φ y S siempre forman un conjunto de parámetros que describe una curva específica para una persona en particular. De la Ecuación (22), se puede apreciar fácilmente que la primera derivada con respecto a FT_4 en el punto de intersección, P , solo depende de φ (Goede et al. 2014).

$$\frac{dTSH}{dFT_4} = \varphi S e^{-\varphi FT_4} = -\varphi TSH \quad (22)$$

También es evidente que un punto medido en el plano FT_4 - TSH no se puede usar para generar una curva característica válida del HP. Las funciones exponenciales tienen la propiedad de que están completamente definidas por dos coordenadas diferentes. Con un conjunto de al menos dos mediciones FT_4 - TSH de una persona en proceso de tratamiento para el hipotiroidismo o hipertiroidismo, claramente separadas, es posible trazar la curva característica de HP en función de los parámetros S y φ según las Ecuaciones (23) y (24).

$$\varphi = \frac{1}{FT_{41} - FT_{42}} \ln\left(\frac{TSH_2}{TSH_1}\right) \quad (23)$$

$$S = TSH_1 e^{\varphi FT_{41}} = TSH_2 e^{\varphi FT_{42}} \quad (24)$$

Con la disponibilidad de puntos adicionales, es posible ajustar el valor de los parámetros, S y φ , simplemente iterando el mismo procedimiento de cálculo entre los otros puntos (Goede et al. 2014).

Curiosamente, los valores de los intervalos de referencia normal para TSH y FT_4 se encuentra dentro de la región de la curva HP que abarca la mayor curvatura (es decir, el radio mínimo de curvatura). La curva característica de HP contiene un conjunto de posibles puntos de homeostasis sobre un rango de FT_4 y TSH, en que el punto de ajuste eutiroideo homeostático normal TSH - FT_4 también se encuentra, lo que sugiere una ventaja de supervivencia evolutiva otorgada por la naturaleza para que los organismos respondan y calibren su salida de TSH de manera robusta para lograr la homeostasis estricta de sus niveles FT_4 dentro de una estrecha ventana fisiológica. (Goede et al. 2014).

Los resultados de validación muestran que el área de homeostasis se encuentra en la intersección de las curvas características de secreción tiroideas con las curvas HP. Esto permite deducir si los valores TSH - FT₄ de un paciente están cerca de la posible posición de la homeostasis, o si los valores son relativamente más "hipotiroideos" o "tirotóxicos" para el individuo. (Goede et al. 2014).

Punto de ajuste homeostático Leow et al. (2014):

El funcionamiento normal de un lazo de retroalimentación negativa implica la existencia de un punto de referencia, o un punto de ajuste intrínseco al sistema. La unidad HP actúa como un sensor metabólico sensible y controlador maestro para regular la salida de la tiroides a un 'rango' fisiológico muy estrecho (denominado punto de referencia homeostático) apropiado para cada individuo en estado eutiroideo. Cualquier salida de FT₄ y TSH fuera de este punto de ajuste lleva a un desequilibrio.

Considerando que la dosis-respuesta de la unidad hipotálamo-pituitaria (HP) a los niveles de hormona tiroidea circulante sigue una curva exponencial negativa, lo cual resulta en el hallazgo que los intervalos de referencia normal de TSH y FT₄ caen dentro de la región de la curva característica HP donde se produce la máxima curvatura (Goede et al. 2014), se desarrolla el marco teórico para localizar el punto de homeostasis eutiroidea como el punto de curvatura máxima de la curva HP. En este punto la sensibilidad máxima para el cambio se puede encontrar de acuerdo con la teoría estándar de curvatura.

Así, el radio de curvatura en un punto de una función se define como R y la curvatura se define como K como se expresa en la ecuación:

$$K = \frac{1}{R} \quad (25)$$

Para la función $y = f(x)$ a examinar, la curvatura K se define como:

$$K = \frac{\frac{d^2y}{dx^2}}{\left(1 + \left(\frac{dy}{dx}\right)^2\right)^{3/2}} \quad (26)$$

Usando la función HP de la unidad hipotalámica-hipofisaria dada por la Ecuación (20), y reescribiendo FT₄ = x y TSH = y; ahora tenemos que:

$$y = Sexp(-\phi x) \quad (27)$$

Sustituyendo la ecuación (27) en la ecuación (26) y operando, encontramos que:

$$K = \frac{\phi^2 Sexp(-\phi x)}{1 + \phi^2 S^2 exp(-2\phi x)^{3/2}} \quad (28)$$

Para hallar el valor de x donde K es un máximo, se plantea la conocida condición:

$$\frac{dK}{dx} = \frac{\varphi^3 S \exp(-\varphi x) \{1 + \varphi^2 S^2 \exp(-2\varphi x)\}^{0.5} [2\varphi^2 S^2 \exp(-2\varphi x) - 1]}{\{1 + \varphi^2 S^2 \exp(-2\varphi x)\}^3} = 0 \quad (29)$$

Operando y simplificando el numerador, obtenemos:

$$2\varphi^2 S^2 \exp(-2\varphi x) - 1 = 0 \quad (30)$$

Así

$$x = \frac{\ln(\varphi S \sqrt{2})}{\varphi} \quad (31)$$

Y sustituyendo en la Ecuación 27 hayamos:

$$y = \frac{1}{\varphi \sqrt{2}} \quad (32)$$

En particular, el punto de ajuste eutiroides se deriva de los parámetros del modelo de Función de HP con coordenadas en el plano FT_4 -TSH por las ‘Ecuaciones de Leow-Goede’ como sigue:

$$FT_4 = \frac{\ln(\varphi S \sqrt{2})}{\varphi} \quad (33)$$

$$TSH = \frac{1}{\varphi \sqrt{2}} \quad (34)$$

2.7 Validación de Modelos

La validación se considera como un paso esencial en la aceptación de un modelo y obligatorio al momento de completar cualquier tarea de simulación. Para el éxito de esto puede ser necesario la combinación de distintas pruebas. Se ha propuesto y utilizado una amplia gama de métodos en diferentes campos de estudio. En muchos casos, la elección de la técnica está restringida por usos potenciales y requisitos de prueba del modelo, el tipo de datos que el modelo genera, o la disponibilidad de datos del mundo real. Es por ello que las técnicas de validación se pueden agrupar en 4 grandes categorías: Juicio de expertos, técnicas visuales, medidas de desviación y pruebas estadísticas (Mayer y Butler 1993).

Juicio de expertos

Estas técnicas implican la evaluación de varios expertos en el campo de interés. Incluyen las pruebas tipo Test de Turing, donde se presentan datos simulados y datos medidos y se pide a los expertos distinguir entre estos.

Técnicas visuales

Recomendada como técnica informativa de presentación de datos, en ella se muestran los datos simulados de forma continua a través de una línea y los datos observados en forma discreta representados por puntos, cuya variable independiente es generalmente el tiempo. Al usar este tipo de técnica se recomienda graficar los valores observados (y) versus los simulados (\hat{y}) directamente, donde la recta $y = \hat{y}$, indica un ajuste perfecto entre los datos.

Medidas de desviación

Esta técnica se aplica cuando los datos observados y los simulados se pueden emparejar en el tiempo, ubicación o tratamiento. Se basan en la diferencia entre los valores medidos y los calculados y normalmente se usa el promedio de todas las diferencias calculadas. Para datos numéricos las medidas de desviación más utilizadas son el error absoluto promedio y el error porcentual absoluto promedio (MAE y MAPE por sus siglas en inglés respectivamente) y cuyas ecuaciones se presenta a continuación:

$$MAE = \frac{\sum |y_i - \hat{y}_i|}{n} \quad (35)$$

$$MAPE = \frac{100}{n} \left(\frac{\sum |y_i - \hat{y}_i|}{y_i} \right) \quad (36)$$

Donde y_i representa los valores observados, \hat{y}_i los valores simulados y n el número de pares de datos comparados.

De ellas, Kleijnen (1987) recomienda MAPE, y sugiere 10% como límite superior de aceptación. Dado que la validez del modelo depende mucho de tanto el tipo de modelo como sus usos previstos (Bratley et al., 1987), considera que es poco práctico para establecer un único límite absoluto (ambos citados por Mayer y Butler, 1993).

Pruebas estadísticas

La aplicabilidad de las pruebas estadísticas depende mucho de los tipos de datos disponibles. Por ejemplo, si se miden muestra de distribuciones poblacionales y simulaciones, son aplicables las pruebas de población general, como la prueba T no emparejada o una prueba de distribución no paramétrica. Sin embargo, si hay muestras emparejadas disponibles, los métodos apropiados incluyen prueba T pareada, análisis de regresión o prueba de signos no paramétricos.

Existe una amplia gama de pruebas estadísticas potenciales, como lo describe **McCarl (1984, citado por Mayer y Butler, 1993)**, de ellas muchas son aplicaciones especializadas para disciplinas particulares y tipos de modelos, es por ello que de las pruebas estadísticas 'generales' disponibles, se prefieren las más simples y fácilmente comprensibles.

2.8 Control por lógica difusa

El objetivo principal de este paradigma de control es utilizar el conocimiento y la experiencia del operador humano para construir controladores de manera intuitiva para que puedan emular el comportamiento humano (Ying, 2000). Las bases teóricas de la lógica difusa se presentan a continuación:

Conjuntos difusos

A diferencia de la teoría clásica de conjuntos donde la membresía de un objeto en un conjunto tiene dos valores posibles, 1 o 0, pertenece o no, la teoría de conjuntos difusos plantea que las clases de objetos encontrados en el mundo físico no tienen criterios de membresía definidos con precisión. Es por ello que Zadeh(1965), en búsqueda de definir la pertenencia de estos objetos dentro de un conjunto extendió la noción de membresía binaria para acomodar varios "grados" de pertenencia en el intervalo continuo real $[0, 1]$, donde los puntos finales de 0 y 1 se ajustan a la no membresía y membresía completa respectivamente, pero donde el número infinito de valores entre los puntos finales puede representar varios grados de membresía para un elemento x en algún conjunto del universo de discurso, dicho conocimiento se expresa de manera formal en la siguiente definición:

Sea X un espacio de puntos (objetos), con un elemento genérico denotado por x , entonces, $X = \{x\}$. Un conjunto difuso A en X se caracteriza por una función de membresía $f_A(x)$ que se asocia con cada punto en X a un número real en el intervalo $[0, 1]$, con el valor de $f_A(x)$ en x el cual representa el "grado de membresía" de x en A . Por lo tanto, cuanto más cercano sea el valor de $f_A(x)$ a la unidad, mayor es el grado de membresía de x en A . Cuando A es un conjunto en el sentido ordinario del término, su función de membresía puede tomar solo dos valores 0 y 1, con $f_A(x) = 1$ o 0 según x pertenece o no a A . Entonces, un conjunto difuso A en X , se define como un conjunto de pares ordenados:

$A = \{(x, f_A(x)) / x \in X\}$ Donde $f_A(x)$ es una función de membresía cuya etiqueta es A y su dominio es x .

Según esta definición cualquier función, continua o discreta, puede ser una función de membresía siempre que su valor caiga en $[0,1]$. Numerosas aplicaciones han demostrado que solo cuatro tipos de

funciones de membresía son necesarias en la mayoría de circunstancias: trapezoidal, triangular (un caso especial de trapecio), Gaussiana y Singleton (Ying, 2000).

Las etiquetas de estas funciones son variables lingüísticas, las cuales son expresiones en lenguaje natural que se refieren al significado contextual de la variable. En los conjuntos difusos representan restricciones asociadas a los valores posibles de una variable lingüística y pueden ser vistas como resúmenes de varias subclases de elementos en un universo de discurso. (Zadeh 1975, citado por Ross 2010).

Control difuso

Los controladores difusos son sistemas basados en reglas, donde se expresa el conocimiento humano con expresiones en lenguaje natural del tipo: **SI premisa (antecedente) ENTONCES conclusión (consecuente)**. Al estar basado en reglas difusas permiten modelar sistemas complejos tal y como lo haría un operador humano porque hacen uso de variables lingüísticas como sus antecedentes y consecuentes, estas variables lingüísticas pueden ser naturalmente representado por conjuntos difusos y conectivos lógicos de estos conjuntos (Ross, 2010).

Los principales controladores difusos son el tipo Mamdani y el tipo *Takagi-Sugeno* (TS, para abreviar). La clasificación depende de las reglas difusas utilizadas. El esquema general de un controlador MISO tipo Mamdani, se presenta en la Figura a continuación:

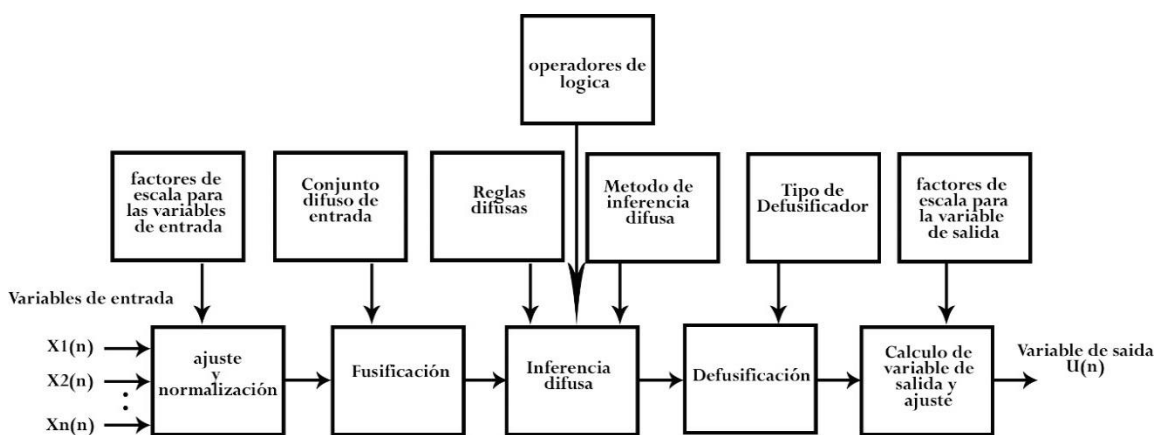


Figura 10 Estructura típica de un controlador Mamdani MISO por lógica difusa (Ying, 2000)

En él se muestran los componentes principales del controlador difuso típico como la fusificación, las reglas difusas, la inferencia difusa y la defusificación. A continuación, se explica cómo actúan cada uno para hacer que un controlador difuso funcione.

Fusificación

Es un procedimiento matemático para convertir un elemento del universo de discurso en un valor de membresía dado por la función o funciones de pertenencia dentro del conjunto difuso. Supongamos que ese conjunto difuso está definido en $[a, b]$; es decir, el universo del discurso es $[a, b]$; para cualquier $x \in [a, b]$, el resultado la fusificación es simplemente $f_A(x)$.

En la Figura 11, la salida del sistema se designa con $U(n)$, donde n es un entero positivo, La trayectoria de salida del sistema deseada se denota como $S(n)$, que puede ser constante o variante en el tiempo. En el momento n , $U(n)$ y $S(n)$ se utilizan para calcular las variables de entrada del controlador difuso. En muchos casos el error de $U(n)$ con respecto a la trayectoria $S(n)$ es utilizado como una de las variables de entrada y viene dada por:

$$E(n) = S(n) - U(n) \quad (37)$$

Asumimos además que $E(n) \in [a, b]$ el cual es el universo de discurso y las funciones de pertenencia dada en la Figura 11, la fusificación nos da como resultado los distintos grados de membresía de $E(n)$ en un instante n . Se pueden usar factores de escala como paso previo a la fusificación con el propósito de normalizar y facilitar el diseño del controlador difuso (Ying, 2000).

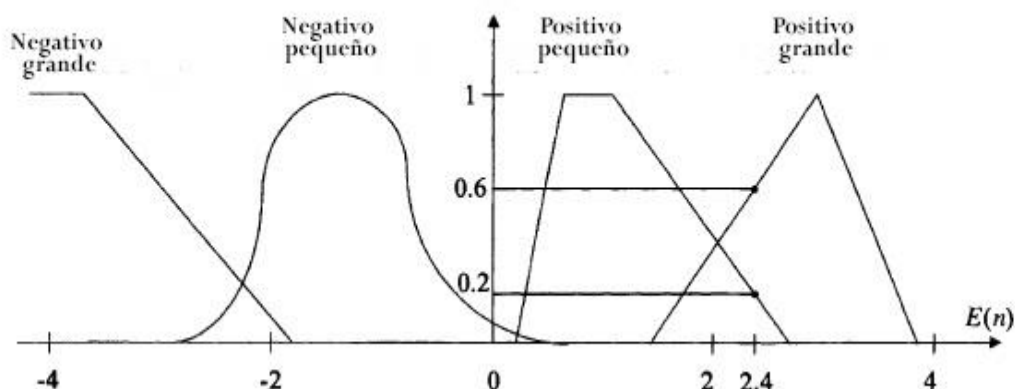


Figura 11 Ejemplo de fusificación para un conjunto difuso de entrada (Ying, 2000)

Por ejemplo, la Figura 11 muestra como para un valor de $E(n) = 2.4$ se tienen dos posibles valores de membresía dado por las dos variables lingüísticas a las que pertenece dicho valor, donde se tiene un valor de 0.6 cuando se evalúa dentro de la variable etiquetada Positivo grande y de 0.2 evaluada para la variable etiquetada Positivo pequeño.

Reglas difusas

Son declaraciones lingüísticas SI-ENTONCES que involucran conjuntos difusos, lógica difusa e inferencia difusa. Las reglas difusas juegan un papel clave en la representación del control experto basado en el conocimiento y la experiencia y en el enlace de las variables de entrada del controlador difuso o antecedentes para generar la variable (o variables) de salida o consecuentes. En teoría, estas variables pueden ser continuas o discretas, sin embargo, en la práctica estas deberían ser discretas ya que virtualmente todos los controladores y modelos difusos se implementan utilizando equipos digitales.

Existen dos tipos principales de reglas difusas, a saber, las reglas difusas de Mamdani y reglas difusas de Takagi-Sugeno.

Reglas difusas de Mamdani

Una regla general de Mamdani para el control difuso se puede expresar como:

$$\text{SI } V_1 \text{ es } S_1 \text{ Y ... Y } V_M \text{ es } S_M \text{ ENTONCES } Z_1 \text{ es } W_1, \dots, Z_p \text{ es } W_p$$

Donde V_i , con $i = 1, \dots, M$, es una variable de entrada y Z_j , $j = 1, \dots, p$, es una variable de salida. S_i es un conjunto difuso de entrada y W_j un conjunto difuso de salida. Para la mayoría de los controladores difusos, los conjuntos difusos de entrada son continuos, normales y convexos, y generalmente son de los cuatro tipos comunes.

La cantidad, los nombres lingüísticos, los nombres simbólicos y las funciones de pertenencia de la salida de los conjuntos difusos son todos parámetros de diseño determinados por el desarrollador del controlador. Los nombres lingüísticos son similares a los de los conjuntos difusos de entrada, también se pueden simbolizar de manera similar.

En teoría, los conjuntos difusos de salida pueden ser de cualquier forma. Sin embargo, numerosas aplicaciones exitosas del control difuso han llevado al uso extensivo de conjuntos difusos singleton. La Figura 12 muestra cinco ejemplos de conjuntos difusos Singleton de salida.

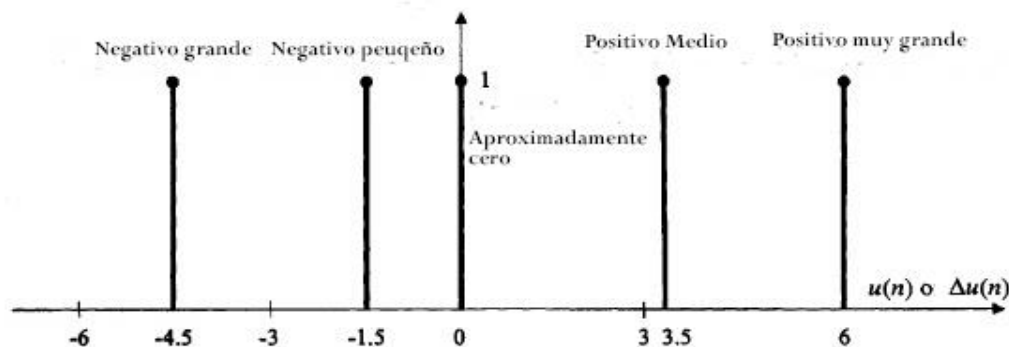


Figura 12 Conjunto difuso Singleton de salida (Ying, 2000).

En estos casos, la regla general difusa de Mamdani puede ser reducida a:

SI V_1 es S_1 Y ... Y V_M es S_M ENTONCES Z_1 es β_1 , ..., Z_p es β_p

Donde β_j representa el conjunto difuso de singleton W_j que es distinto de cero solo en $Z_j = \beta_j$.

Dada una aplicación particular, el desarrollador del controlador y/o el experto que opera el sistema pueden diseñar reglas difusas. El diseño de la regla es un proceso empírico que depende parcialmente del esfuerzo de prueba y error (Ying, 2000).

Inferencia difusa

La inferencia difusa a veces se denomina razonamiento difuso o razonamiento aproximado. Se utiliza en una regla difusa para determinar el resultado a partir de la información de entrada de la regla dada. Cuando la información específica es asignada a las variables de entrada o antecedente de la regla, se necesita una inferencia difusa para calcular el resultado para la(s) variable(s) de salida en la regla o consecuente.

Las reglas difusas de Mamdani y las reglas difusas de TS utilizan diferentes métodos de inferencia difusa. Para la regla difusa general de Mamdani, la pregunta sobre la inferencia difusa es la siguiente: Dado $V_i = \mu_i$ para todo i , donde son μ_i números reales, ¿qué debería ser Z_j ? Para el control, después de la fusificación de V_i en μ_i y aplicación de operaciones de lógica difusa AND los valores de membresía resultantes en la regla difusa, alcanzamos un valor de membresía combinado, μ_i , el cuál es el resultado para el antecedente de la regla. Entonces, la pregunta es cómo calcular "ENTONCES" en la regla. El cálculo de "ENTONCES" se llama inferencia difusa.

Se pueden utilizar varios métodos de inferencia difusa para realizar esta tarea, pero solo cuatro de ellos son habitualmente usados en el control y modelado y son los siguientes: el método de inferencia mínimo de Mamdani, el método de inferencia de productos de Larsen, el método de inferencia drástico

del producto y el método de inferencia del producto acotado (Ying, 2000). Las definiciones de estos métodos se proporcionan en la siguiente tabla

Tabla 1. Definición de métodos de inferencia difusa

Método de inferencia	Definición
Método de inferencia mínimo de Mamdani	$\text{Min}(\mu, \mu_w(z)) \quad \forall z$
Método de inferencia de productos de Larsen	$\mu \times \mu_w \quad \forall z$
Método de inferencia drástico del producto	$\left\{ \begin{array}{ll} \mu & \text{para } \mu_w(z)=1 \\ \mu_w(z) & \text{para } \mu=1 \\ 0 & \text{para } \mu_w(z)<1 \text{ y } \mu<1 \end{array} \right.$
Método de inferencia del producto acotado	$\text{Max}(\mu_w(z) + \mu - 1, 0)$

Fuente: (Ying, 2000)

Defusificación

La defusificación es un proceso matemático utilizado para convertir uno o más conjuntos difusos en un número real. Es un paso necesario porque los conjuntos difusos generados por la inferencia difusa en las reglas difusas deben combinarse matemáticamente de alguna manera para obtener un solo número como salida del controlador difuso. Después de todo, los actuadores para sistemas de control solo pueden aceptar un valor como su señal de entrada, mientras que los datos de medición de los sistemas físicos que se están modelando son siempre fluctuantes. Cada controlador difuso usa un defusificador, que es simplemente una fórmula matemática, para lograr la defusificación. Para controladores difusos con más de una variable de salida, la defusificación se lleva a cabo para cada uno de ellos por separado, pero en una manera muy similar. El defusificador más frecuente es el defusificador centroide.

Defusificador generalizado

El defusificador generalizado representa muchos defusificadores diferentes en una simple fórmula matemática. Supongamos que la variable de salida de un controlador o modelo difuso es z . Suponer que la evaluación de las N reglas difusas de Mamdani usando algún método de inferencia difusa produce la N valores de membresía μ_1, \dots, μ_N para N conjuntos Singleton de salida (un valor para cada regla). Digamos que estos conjuntos difusos son distintos de cero solo en $z = B_1, \dots, B_N$. El defusificador generalizado produce el resultado dado por:

$$z = \frac{\sum_{k=1}^N \mu_k^{\alpha} \beta_k}{\sum_{k=1}^N \mu_k^{\alpha}} \quad (38)$$

Donde α es un parámetro de diseño. Los diferentes tipos de defusificadores se realizan utilizando diferentes valores α . En el defusificador generalizado α varia en el intervalo $0 \leq \alpha \leq +\infty$. Cuando $\alpha = 1$, el defusificador de centroide es obtenido. El defusificador es del tipo centroide porque calcula, en cierto sentido, el centroide de los conjuntos difusos singleton de diferentes reglas difusas. Existe otros métodos como el defusificador lineal o el defusificador de media máximo utilizado ocasionalmente que corresponde a un valor para $\alpha = +\infty$ (Ying, 2000).

www.bdigital.ula.ve

Capítulo 3

Diseño del simulador para el control del eje hipotálamo- pituitaria- tiroides

En el presente capítulo se explica el desarrollo y obtención del simulador individualizado para el control del eje hipotálamo- pituitaria- tiroides el cual permitirá obtener dosis individuales a partir de los datos propios de cada paciente. Los procedimientos para cumplir con cada uno de esos pasos son objeto de revisión en el presente capítulo.

3.1 Modelo FBCS del eje hipotálamo-pituitaria-tiroides Eisenberg et al. (2008).

El modelo completo representa el sistema de control realimentado del eje hipotálamo- pituitaria- tiroides en lazo cerrado. La implementación del mismo se desarrolló completamente en la herramienta de simulación SIMULINK®. En él se representan como compartimientos o subsistemas las ecuaciones que conforman dicho modelo, dividiéndolo en tres grandes sub modelos: Cerebral, Ecuaciones del (1) al (3), tiroideo, ecuaciones del (4) al (12) y el de absorción intestinal además de otras entradas exógenas, ecuaciones del (13) al (18). En primer lugar se trabaja en lazo abierto, para ello se usan como entrada los datos medidos de T_3 , T_4 y TSH proporcionados por la investigación.

Se realiza el ajuste de las condiciones iniciales, las mismas se hallan por separado para cada segmento del sistema. Para el sub modelo de tiroides se plantean las condiciones iniciales según lo propuesto por J. Diestefano III (1979) en un modelo predecesor del actual sub modelo de tiroides, donde se toman los valores basales como condiciones iniciales para las Ecuaciones (5) y (8) que representan las dinámicas de T_4 y T_3 , el resto de ecuaciones del sistema se igualan a cero para hallar los valores de las condiciones iniciales restantes a partir de los puntos de equilibrio del sistema. De igual modo se procede con el sub modelo del Cerebro usando el valor basal de TSH en la Ecuación (2) e igualando el resto a cero para hallar los valores en el punto de equilibrio. En el caso del sub modelo de absorción intestinal y otras entradas exógenas se consideran las condiciones iniciales teóricas a partir de su punto de equilibrio.

Las dosis suministradas en el sub modelo de absorción intestinal y entradas exógenas, 400, 450 y 600 microgramos (μg) se entrega como una dosis única en forma de pulso, con altura correspondiente a

cada dosis en micromoles (μmol) por unidad de tiempo. Un ejemplo de la misma se presenta en la figura a continuación

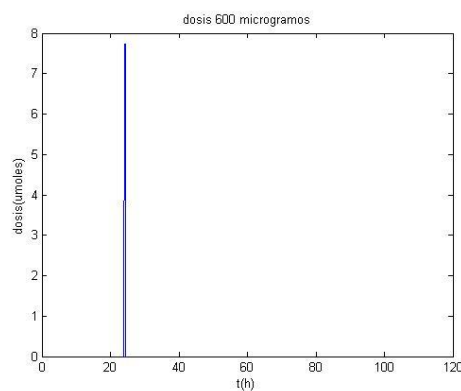


Figura 13 Pulso dosis unica 600 μg

Los parámetros usados en la implementación del modelo son los mismo usados por Eisenberg et al (2008) (Ver Apéndice B)

3.2 Modelo SIHP Goede et al (2014)

Este modelo parametrizable del eje hipotálamo- pituitaria tiene un comportamiento que se puede considerar como propio y único de cada persona, así como una huella dactilar. La implementación de este modelo se desarrolló por medio de un script de MATLAB®, en él se toman los conjuntos de valores de TSH y FT_4 de cada uno de los pacientes descritos en la investigación de Goede 2014, los mismos se ordenan de menor a mayor tomando como criterio el valor de FT_4 y luego se efectuó el cálculo de los parámetros S y φ de cada paciente de la forma descrita por las Ecuaciones (23) y (24), de forma iterativa para cada uno de los posibles combinaciones de $([\text{FT}_4]_i, [\text{TSH}]_i)$ y $([\text{FT}_4]_j, [\text{TSH}]_j)$ que cumplieron con las condiciones de validación del modelo, es decir, rango de validez de FT_4 definido como $5 < [\text{FT}_4] < 40$ pmol / L. El rango de validez de TSH definido como $0.05 < [\text{TSH}] < 100$ mU / L.

Los puntos que transgredan algunas condiciones del modelo, como derivadas positivas entre dos puntos consecutivos o fuera de la trayectoria promedio de los datos se consideran atípicos y se eliminan también del espacio de observación. Los datos presentados por Goede et al. (2014) se presentan en la tabla a continuación:

Tabla 2. Datos clínicos usados en el cálculo de los parámetros del modelo SIHP de Goede et al. 2014.

Paciente	Valores para TSH y FT ₄								
Alemania 1	FT ₄ (pmol/L)	9.000	10.000	12.000	14.000				
	TSH(mU/L)	7.840	3.630	0.700	0.210				
Alemania 2	FT ₄ (pmol/L)	3.000	4.000	3.000	14.000	5.000			
	TSH(mU/L)	90.000	69.470	81.680	9.240	19.660			
Alemania 3	FT ₄ (pmol/L)	5.000	8.000	10.000	11.000				
	TSH(mU/L)	63.730	24.800	11.630	0.860				
Alemania 4	FT ₄ (pmol/L)	26.000	6.000	8.000	8.000	40.000			
	TSH(mU/L)	0.010	1.540	0.920	1.710	0.020			
Singapur 1	FT ₄ (pmol/L)	23.000	15.000	7.930	15.000	11.000	20.000		
	TSH(mU/L)	0.050	1.710	25.330	0.890	7.450	0.040		
Singapur 2	FT ₄ (pmol/L)	43.000	11.000	15.000	16.000	39.000	13.000	10.000	9.000
	TSH(mU/L)	0.005	6.210	3.250	1.740	0.004	4.970	0.870	0.020
Singapur 3	FT ₄ (pmol/L)	10.600	12.000	16.000	14.000	13.000	18.000		
	TSH(mU/L)	8.710	4.960	1.100	2.180	3.120	0.410		
Singapur 4	FT ₄ (pmol/L)	8.700	7.700	11.000	6.700				
	TSH(mU/L)	6.300	9.600	1.400	6.300				

Fuente: Goede et al. (2014)

Cada combinación de pares genera un valor para los parámetros S y φ los cuales son promediados para conseguir el valor final de S y φ que describe de forma única a cada paciente.

3.3 Validación por medio de simulación ambos modelos

Para validar que se han implementado ambos modelos de forma adecuada se procedió a comparar los cálculos y gráficas obtenidas por cada uno de ellos, con los resultados provenientes del material bibliográfico que ha servido de fuente principal en la presente investigación.

En el caso de la implementación del modelo propuesto por Eisenberg et al (2008) los resultados obtenidos por la simulación se confrontaron a los conjuntos de datos de T₃, T₄ y TSH correspondientes a las distintas dosis de Levotiroxina, es decir, 400, 450 y 600 µg. Se evaluó de forma cualitativa los datos y gráficas presentadas por Eisenberg con las curvas obtenidas en la simulación usando técnicas visuales

tomando en cuenta características como el valor máximo, valor final, forma y tendencia. Además, también se evaluó la implementación del modelo de manera cuantitativa midiendo la desviación de los datos con el correspondiente valor obtenido en la simulación usando MAPE, donde el modelo se considera válido si el error promedio general de la aplicación del criterio no supera el 10 %.

En el caso del modelo de Goede et al. (2014), se contrastó la simulación con los conjuntos de datos de FT_4 y TSH de los mismos 8 pacientes a los que se le realizó el cálculo de los parámetros en la implementación, comparando visualmente las curvas obtenidas a partir de los valores de los parámetros S y φ tanto calculados como los aportados en la investigación. Se compararon también los valores de los parámetros obtenidos con los presentados midiendo el error porcentual para cada uno de ellos y promediándolos, donde se consideró válido el modelo si dicho error promedio no supera el 10% para ambos parámetros.

3.4 Obtención valores de punto de ajuste eutiroides individualizados

Con el previo cálculo de los parámetros S y φ para el modelo SIHP de Goede y la validación de los cálculos realizados en la implementación del modelo para cada uno de los 8 pacientes que sirven de referencia para dicha investigación entonces se procedió a calcular el punto de ajuste tiroideo homeostático individualizado para cada uno de ellos aplicando las “ecuaciones de Leow-Goede” (Ecuaciones (33) y (34)) las cuales definen el punto de ajuste tiroideo a partir de los parámetros S y φ del modelo SIHP. Los valores de TSH obtenidos en dicho punto de ajuste serán la referencia a usar por el controlador para el cálculo de una dosis individual apropiada a los pacientes que serán tomados como muestra para la aplicación del mismo.

3.5 Controlador por lógica difusa para el sistema de control realimentado para el eje hipotálamo- pituitaria – tiroides.

En este paso se procede al desarrollo del controlador por lógica difusa capaz de llevar hacia el punto de ajuste tiroideo homeostático de referencia individual a aquellos pacientes que puedan conseguirlo mediante el suministro del medicamento de sustitución hormonal, en este caso Levotiroxina Sódica (LT_4), para ello el controlador debe ser capaz de establecer un valor de dosis apropiado que permita alcanzar dicho objetivo terapéutico.

Dado que ninguno de los modelos revisados permite aplicar estrategias de control que generen estas dosis personalizadas, se procede a sustituir en la implementación en Simulink del modelo de Eisenberg(2008) al compartimiento que representa al sub modelo del Cerebro y cerrar el lazo con un subsistema que representa al modelo SIHP de Goede(2014), en donde el valor de FT_4 generado por el sub modelo de tiroides será la entrada del modelo SIHP, cuya relación parametrizada individual permite generar el valor de salida de TSH propio de cada paciente que servirá para realimentar al sub modelo de tiroides.

Así, se tiene un modelo que permite ingresar dosis de medicamento y donde hay una dinámica para el eje hipotálamo- pituitaria- tiroides individual a partir de los parámetros personalizados de cada paciente, así se puede aplicar un controlador y generar dosis individuales.

Por otro lado, ya que en este modelo matemático para el eje hipotálamo-pituitaria-tiroides existen relaciones no lineales, cambios de parámetros dados por los parámetros personalizados de cada paciente, cambios en la tasa de secreción de acuerdo a la patología del mismo y además se tiene la restricción para la señal de control representada por la dosis generada por el controlador la cual debe estar acotada en 0 y 200 $\mu\text{g}/\text{día}$, se considera adecuado seleccionar para el simulador un controlador no lineal por lógica difusa incremental, ya que el mismo permite simular el comportamiento experto de un médico en su búsqueda de ajustar la dosis que logre devolverle el estado óptimo de salud a un paciente y dicho controlador al ser independiente del modelo no se ve afectado para cumplir con su objetivo de control con las variaciones de los parámetros que son necesarias introducir en el modelo para lograr la personalización de las dosis.

El diseño del controlador se plantea con un lazo simple de realimentación negativa como se observa en la Figura 14, considerando que el punto de ajuste eutiroideo propio de cada paciente está conformado por un par $FT_4 - TSH$, se toma como variable a controlar el valor de TSH y como valor de referencia el valor del punto de ajuste homeostático para TSH del paciente sometido a la acción del controlador.

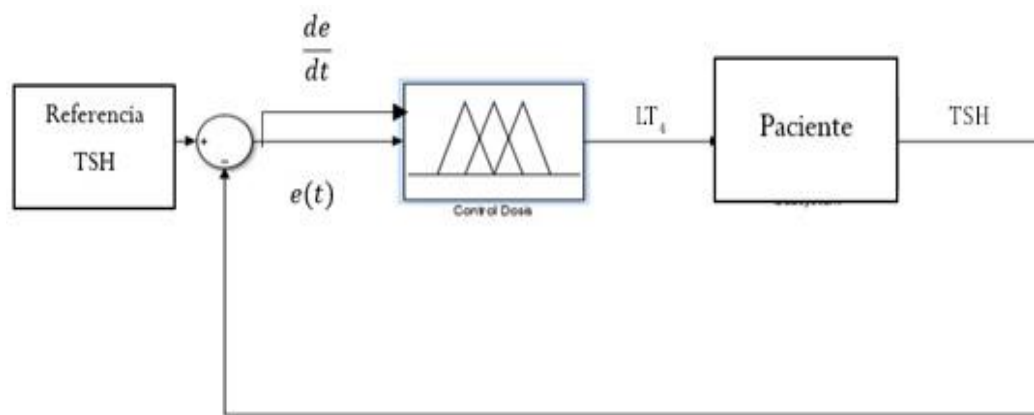


Figura 14 Esquema de control por lógica difusa

Como entradas al mismo se usan el error $e(t)$ de la salida de TSH con respecto al valor de referencia y la derivada de este error $\frac{de}{dt}$. Para facilitar el diseño y lograr un mejor desempeño, se normaliza el valor del error con respecto al valor de referencia de TSH de cada paciente.

Para la etapa de fusificación se definen valores de universos de discurso para el error normalizado y para la derivada del error. Se usan funciones de pertenencia de tipo triangular en el centro del intervalo del universo de discurso y tipo trapezoidales para los extremos en el caso del error normalizado. Se usan funciones de pertenencia tipo triangulares para todo el universo de discurso en el caso de la derivada del error.

Se definen las combinaciones entre las variables lingüísticas de los antecedentes y las del consecuente para así generar el conjunto de reglas difusas tipo Mandani que serán la base de la inferencia difusa.

Se conviene el universo de discurso para el conjunto difuso de salida el cual se corresponde a un incremento o decremento de la dosis diaria para el paciente. Se implantan funciones de pertenencia del tipo trapezoidal hacia los extremos y de tipo triangular para el resto del intervalo del universo de discurso. Se selecciona el método de centro de gravedad como método de defusificación para obtener el valor de salida del controlador.

La salida obtenida en la defusificación posteriormente pasa a una integral discreta saturada entre cero y uno. El valor de salida de esta integral indica el valor de la fracción total dosis diaria recomendada a entregar al paciente basada en la presentación comercial más alta disponible la cual es de 200 μg . Además, se asigna a dicha integral un valor inicial de dosis proporcional a la dosis comercial más pequeña, es decir 25 μg , y que variara entre este valor y 100 μg en función al valor resultante de dividir el valor

inicial de TSH y el valor de referencia. Por último, este resultado es transformado en el valor de dosis en μmol a suministrar al paciente.

Para su implementación en Simulink se agrega un subsistema en el sub modelo de absorción intestinal y otras entradas exógenas del modelo de Eisenberg. Este subsistema incluye al controlador por lógica difusa incremental implementado, cuya salida se corresponde al valor de dosis/día de medicamento. La misma será entregada al paciente como un escalón cuya magnitud se corresponde al valor de la dosis dividido durante 24 horas lo cual en este caso simulara una entrega de liberación prolongada y la salida que se genera es equivalente a la entrega diaria mediante un pulso de la misma magnitud. Para probar el desempeño del controlador el mismo es aplicado a los pacientes de la investigación de Goede cuyo valor de punto de referencia para TSH se encuentren por debajo del valor de TSH alcanzado a partir de las condiciones iniciales de equilibrio para el sub modelo de tiroides.

Como complemento, se implementa la simulación usando como entrada de control (fija), el valor final de dosis obtenida por el controlador, para corroborar el comportamiento del sistema y analizar si de esta manera se alcanza el objetivo terapéutico de ubicar el sistema alrededor del punto de ajuste homeostático individual de cada paciente.

En el desempeño del controlador se debe tener en cuenta una limitación propia de este sistema, la cual se refiere a que los valores de TSH y T_4 alcanzan niveles de estado estacionario aproximadamente entre 5 y 6 semanas después de iniciado el tratamiento ante una dosis fija prescrita por el medico (ATA [2014]), lo que para el presente simulador representan de 840 a 1008 horas en la simulación.

3.6 Modelo con controlador para distintas patologías tiroideas

Se implementan los casos de patologías que puedan ser reguladas mediante el uso de Levotiroxina Sódica (LT_4), el caso de los pacientes hipertiroides no puede ser tratado de forma directa ya que según las recomendaciones de la Asociación Americana de la Tiroides (ATA) en sus pautas para el diagnóstico y manejo del hipertiroidismo y otras causas de tirotoxicosis (2016), las opciones de tratamiento consisten en administración de medicamentos antitiroideos (ATD) como propiltiouracilo o metimazol las cuales nos son soportadas por el modelo, además el tratamiento también incluye en algunos casos la administración de yodo radioactivo o cirugía para extirpar la glándula tiroides. Sin embargo, luego de tener que ser sometido a tratamiento como la administración de yodo radioactivo y la cirugía para extirpar total o parcialmente la glándula tiroides (finalmente hipotiroideos), los incluiría en los casos planteados a continuación:

Caso 1: Paciente etiquetado como p45, se trata de una mujer previamente eutiroides que tras detectársele una inflamación sin dolor en la glándula tiroides es sometida a lobectomía derecha que mostro un bocio multi nodular con degradación quística, pero sin malignidad, posterior a la cirugía mostro signos de hipotiroidismo requiriendo tratamiento de sustitución hormonal con LT₄. Los parámetros calculados para dicho paciente son 2064 para **S** y 0.522 para φ y el punto de ajuste homeostático del mismo es de 14.00 pmol/L para FT₄ y 1.35 mU/L para TSH (**Leow et al. 2014**).

Caso 2: paciente etiquetado como P22 se trata de una mujer con síntomas de hipotiroidismo a la cual se le diagnosticó una tiroiditis de Hashimoto la cual generó una hipofunción tiroidea ameritando como en los casos anteriores tratamiento con LT₄. Para esta paciente los parámetros son 1899 para **S** y 0.4341 para φ , el punto de ajuste homeostático es de 16.26 pmol/L para FT₄ y 1.63 mU/L para TSH (**Leow et al. 2014**).

Caso 3: Se presentan dos pacientes para los cuales se asume una tiroidectomía debido a un diagnóstico de cáncer tiroideo, donde posterior a la cirugía la conducta terapéutica pasa la administración de yodo radioactivo para intentar eliminar tejido tiroideo del organismo y por la supresión casi total de la hormona TSH para inhibir el crecimiento de dichas células mediante el tratamiento con LT₄, la selección de dos pacientes ilustra cómo se pueden obtener dosis propias, individualizadas para cada paciente para condiciones patológicas similares. En este caso los pacientes seleccionados son el etiquetado como Alemania 1 cuyo parámetros fue calculado en el presente trabajo y el paciente p20 presentado por **Leow(2014)** y cuyos parámetros son 21803 para **S** y 0.6698 para φ . El punto de referencia para TSH de estos pacientes es 0.1 mU/L

Para simular todos estos casos dentro de la implementación del modelo en Simulink se agrega un parámetro al cual se denomina **tc**, que varía entre 0 y 1, el cual permite reducir la salida de las Ecuaciones (4)(a) y (4)(b) que determina la tasa de secreción de hormona tiroidea en respuesta a la acción estimulante de TSH.

En el caso de la paciente sometida a la cirugía para la extirpación parcial de la glándula tiroidea se asume que el resto de glándula tiene la función conservada por lo que se le da un valor de 0.5, se consideran valores de 0.05 y de 0.35 para la paciente para diagnosticada con la tiroiditis de Hashimoto para indicar que porcentaje de tiroides está aún en capacidad de producir hormona tiroidea y por último se asigna un valor 0.00 para simular el caso de los pacientes sometidos a tiroidectomía y posterior ablación con yodo 131. El valor asignado en cada caso indican la existencia o no de una fracción remanente de tejido tiroideo que aún puede producir hormonas tiroideas (**Ben Shachar,R et al. 2012**).

Capítulo 4

Resultados

Este capítulo presenta el conjunto de resultados obtenidos a lo largo de la aplicación de la metodología propuesta para la obtención del simulador individualizado para el control del eje Hipotálamo- Pituitaria- Tiroides

4.1 Implementación el modelo de sistema de control de realimentación del eje hipotálamo- pituitaria-tiroides propuesto por Eisenberg et al. (2008).

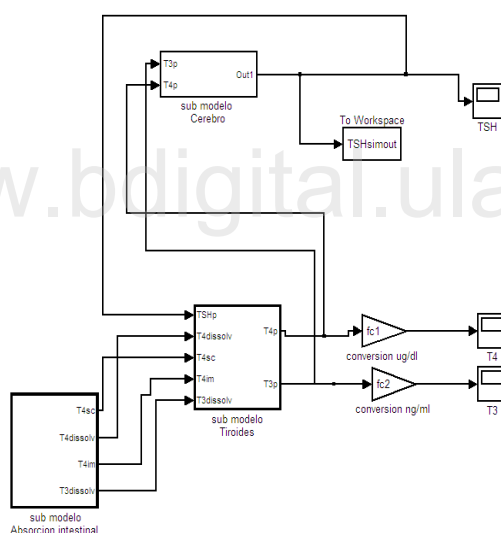


Figura 15 Esquema general de la implementación del modelo FBCS de Eisenberg et al. (2008) en SIMULINK®

La Figura 15 muestra implementación en SIMULINK® del modelo de FBCS del eje hipotálamo-pituitaria –tiroides en lazo cerrado. Cada subsistema representa un sub modelo. En la parte superior de la figura se encuentra el sub modelo del cerebro, las entradas del mismo se corresponden a los valores de las variables T_4 y T_3 en plasma provenientes del sub modelo de tiroides que se encuentran en la parte intermedia de la misma. La salida del sub modelo del cerebro es la variable TSH en plasma que alimenta una de las entradas del sub modelo de tiroides, cuyo resto de entradas provienen de las variables de salida

$T_{4dissolv}$, T_{4SC} , T_{4IM} , $T_{3dissolv}$ del sub modelo de absorción intestinal y otras entradas exógenas que se encuentran en la parte inferior de la misma.

La Figura 16 muestra en la implementación de las ecuaciones que representa el sub modelo del cerebro. La parte superior muestra la representación de las Ecuaciones (1) y (2) luego de sustituir la primera en la segunda, tiene como única variable de entrada a T_{3b} y la salida se corresponde a la salida del sub modelo, es decir, a la variable TSH. En la parte inferior se encuentra la implementación de la Ecuación (3), cuyas entradas son las variables T_{3p} y T_{4p} , la salida es la variable T_{3b} .

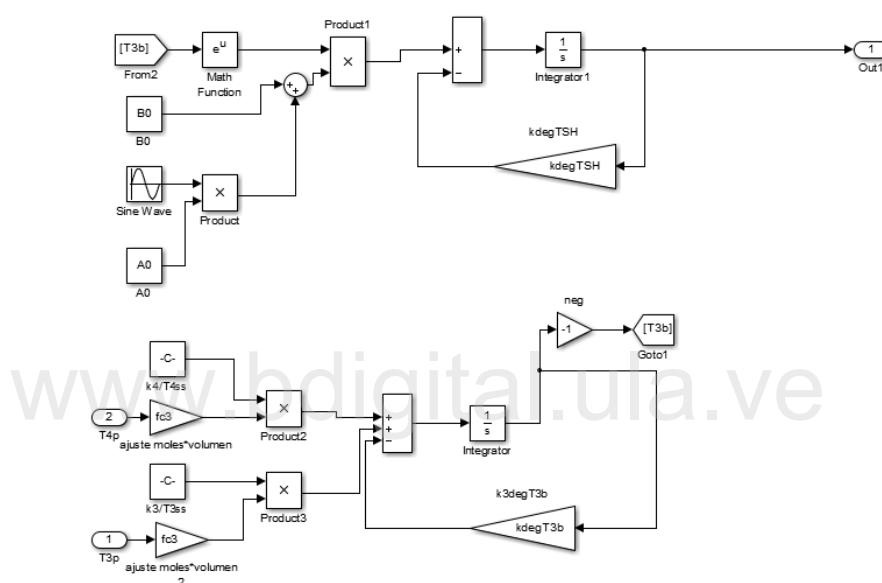


Figura 16. Detalle implementación en Simulink® del Sub modelo del Cerebro

La Figura 17, muestra de forma general la representación del sub modelo de tiroides completo, compuesto por una serie de subsistemas en Simulink(R) que representan las ecuaciones asociadas a cada una de las variables de estado de dicho sub modelo.

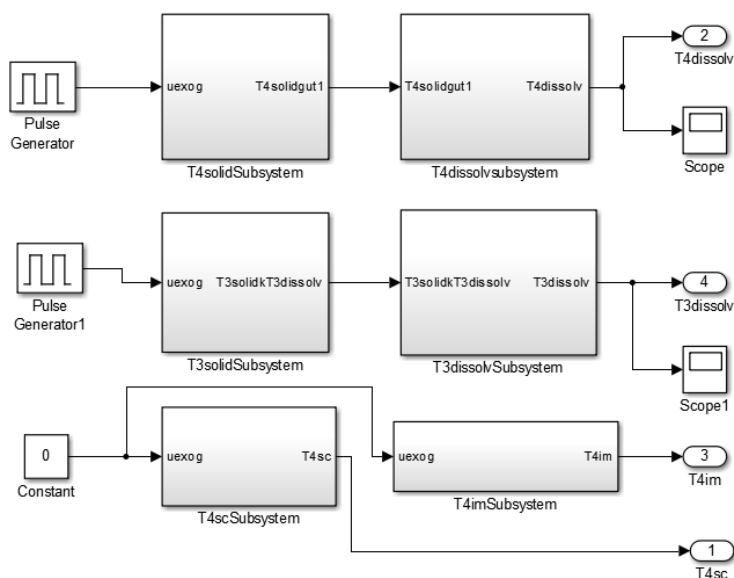


Figura 18 Vista general sub modelo absorción intestinal implementado en Simulink

Nota: (Los detalles de la implementación de cada subsistema se pueden apreciar en el apéndice A)

Siguiendo las indicaciones plasmadas en el capítulo anterior, se realizó el cálculo de las condiciones iniciales para cada uno de los casos de estudio, como paso previo a obtener las simulaciones para cada una de las dosis usadas en el desarrollo del modelo por Eisenberg, los valores obtenidos se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Condiciones iniciales para la implementación del modelo de Eiesenberg et al. (2008) para las dosis de 400, 450 y 600 μg .

	Dosis		
Estado(μmol)	400 μg	450 μg	600 μg
q1(T_4)	0.2992	0.3012	0.2857
q2	0.1843	0.1858	0.1741
q3	0.5782	0.5829	0.5457
q4(T_3)	0.0059	0.0058	0.0058
q5	9.8988e-3	0.0098	0.0097
q6	0.0667	0.0667	0.0660
q7(TSH)	1.6435	1.6577	1.9766
q8(T_{3b})	6.5319	6.5233	6.3474

Las Figuras 19, 20 y 21 muestran los resultados para cada una de las hormonas del eje hipotálamo-pituitaria-tiroides (T3, T4, TSH) obtenidos mediante simulación para las dosis de 400, 450 y 600 ug de Levotiroxina sódica

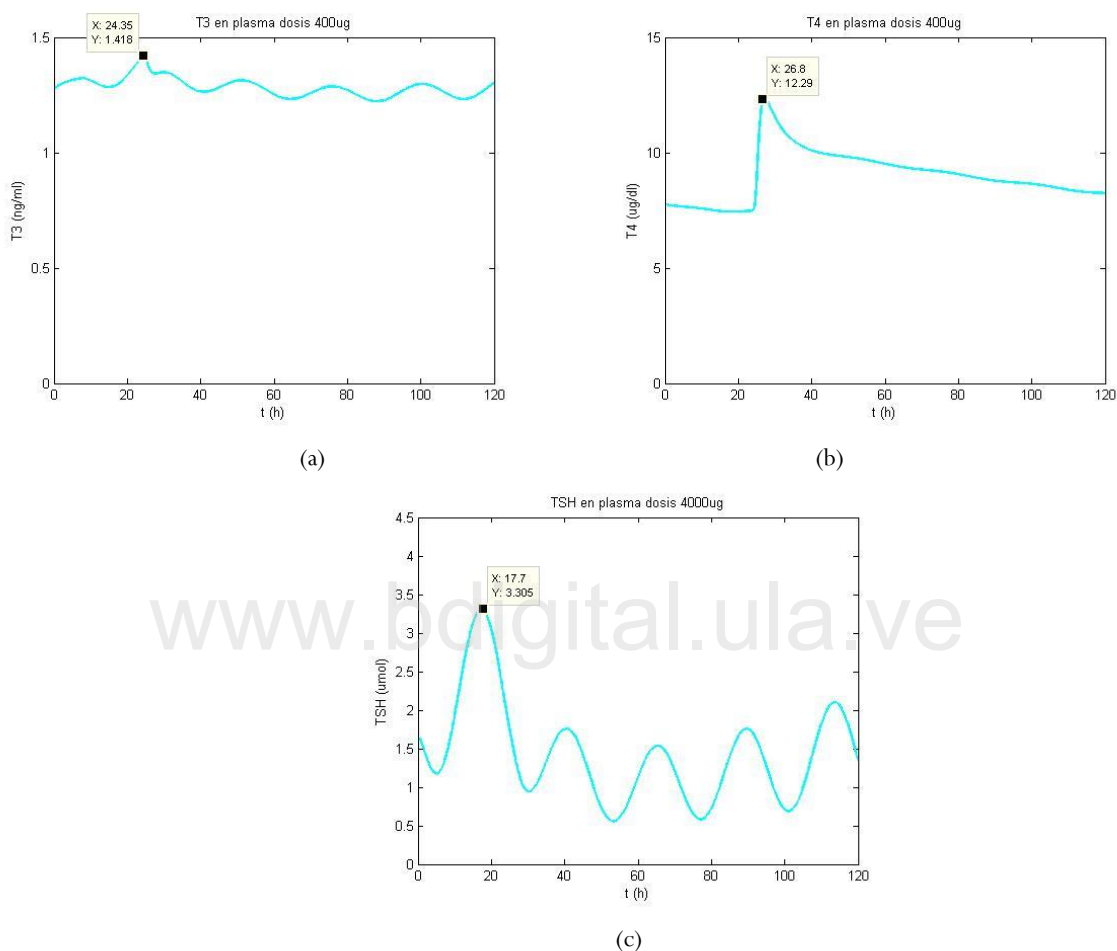


Figura 19 (a)-(c). Implementación del modelo de Eisenberg et al. (2008) dosis oral 400ug Levotiroxina (L-T₄)

Las Figuras 19(a), 20(a) y 21(a) detallan el comportamiento obtenido por simulación para la hormona T₃ en plasma, el cual es ligeramente oscilatorio y presenta un pico que alcanza un valor similar posterior al suministro de cualquiera de las dosis de L-T₄ que se degrada hasta buscar un estado estable para el final del periodo de simulación de 120 horas.

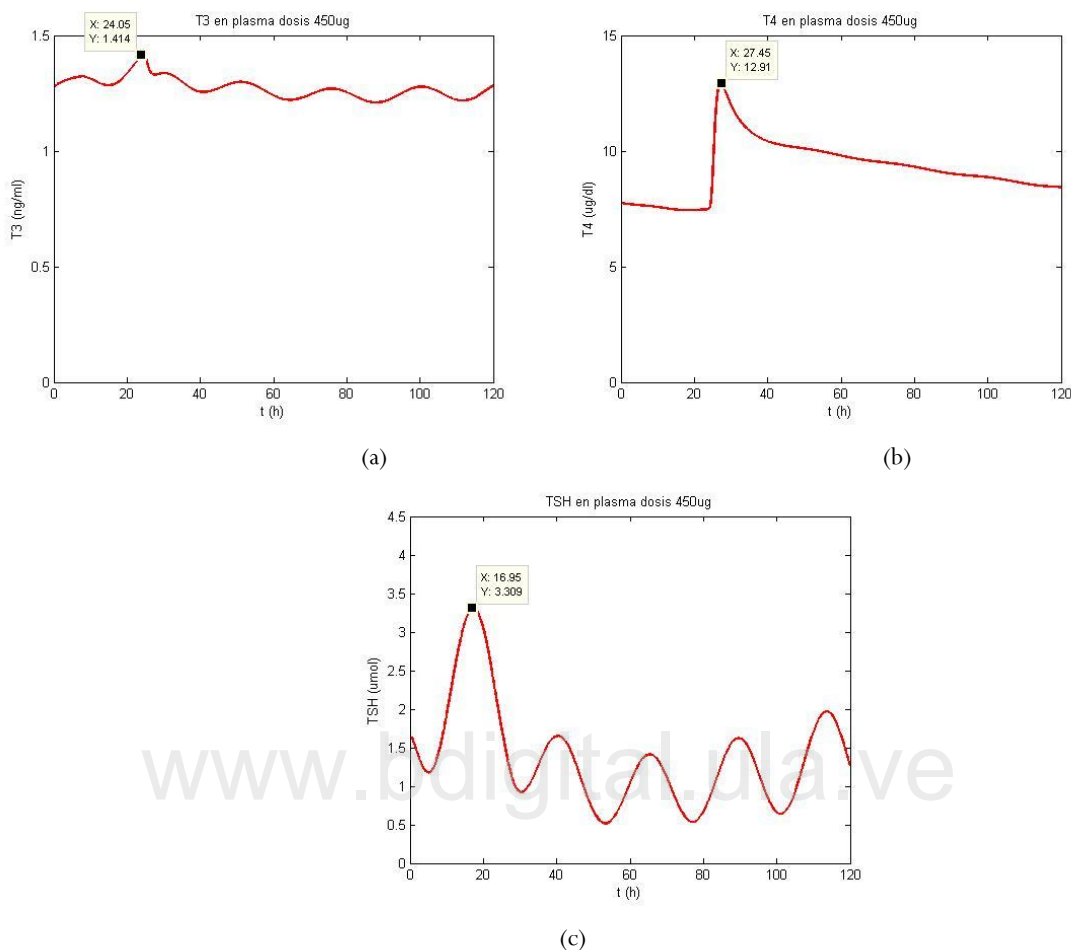


Figura 20 (a)-(c). Implementación del modelo de Eisenberg et al. (2008) dosis oral 450ug Levotiroxina (L-T₄)

Las Figuras 19(b), 20(b) y 21(b) muestran el comportamiento obtenido por simulación para la hormona T₄ en plasma, el cual inicia de forma lineal, presenta un pico posterior al suministro de la dosis, que alcanza un mayor valor a mayor dosis suministrada como se evidencia por la diferencia del valor de 12.29 $\mu\text{g/dL}$ para la dosis de 400 μg y de 14.51 $\mu\text{g/dL}$ para 600 μg . Las mismas luego caen y disminuyen progresivamente buscando el punto de equilibrio del sistema hacia el final del periodo de simulación.

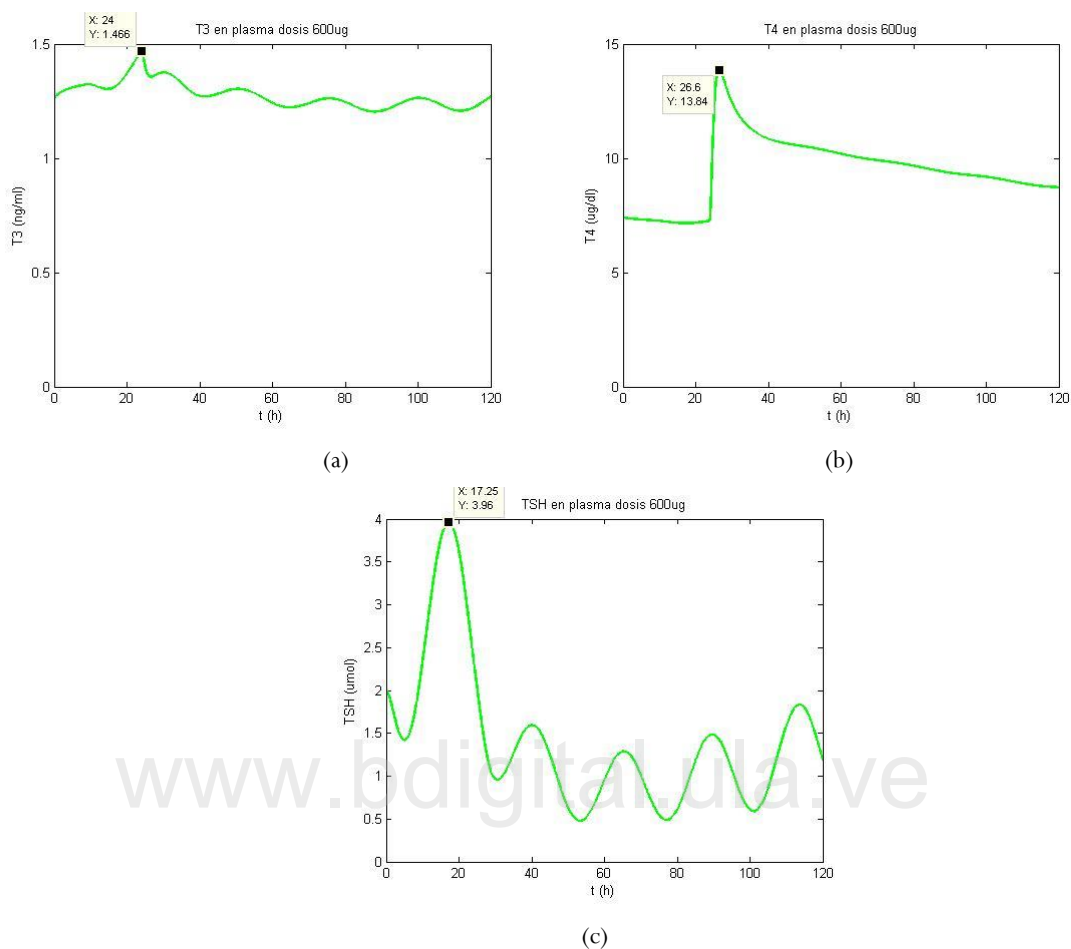


Figura 21(a)-(c). Implementación del modelo de Eisenberg et al. (2008) dosis oral 600ug Levotiroxina (L-T4)

Por último se puede detallar en las Figuras 19(c), 20(c) y 21(c) el comportamiento para la hormona TSH, en este caso las gráficas obtenidas mediante la simulación tiene un comportamiento oscilatorio el cual alcanza su mayor valor previo al suministro de la dosis de medicamento, posterior a ella, caen hasta alcanzar su menor valor entre el periodo de 40 y 60 horas de simulación, valores que va en aumento a medida que se degradan los valores para T_4 . Este comportamiento concuerda con la realimentación negativa existente entre las hormonas tiroideas y la hormona TSH. Todos estos resultados se muestran muy similares a los de la literatura.

4.2 Implementación del modelo SIHP propuesto por Goede et al. (2014).

Aplicando los criterios de validez enumerados en la metodología, a los datos presentados en la Tabla 2, obtenemos como resultado los conjuntos de datos para la obtención de los parámetros φ y S y se presentan en la tabla a continuación:

Tabla 4. Conjuntos de datos válidos para la obtención de parámetros φ y S del modelo SIHP para cada uno de los 8 pacientes

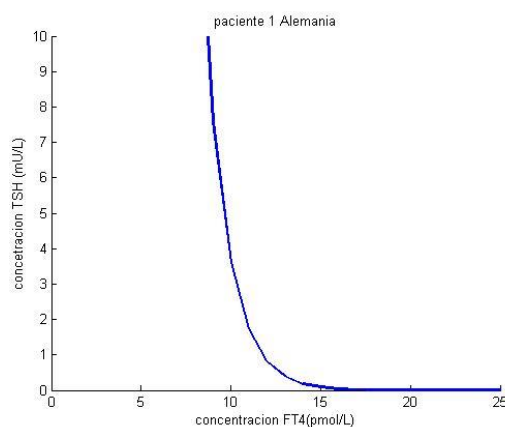
Paciente	Valores para TSH y FT ₄						
Alemania 1	FT ₄ (pmol/L)	9	10	12	14		
	TSH(mU/L)	7.84	3.63	0.7	0.21		
Alemania 2	FT ₄ (pmol/L)	3	4	3	14		
	TSH(mU/L)	90	69.47	81.68	9.24		
Alemania 3	FT ₄ (pmol/L)	5	8	10			
	TSH(mU/L)	63.73	24.8	11.63			
Alemania 4	FT ₄ (pmol/L)	26	6	8			
	TSH(mU/L)	0.01	1.54	0.92			
Singapur 1	FT ₄ (pmol/L)	23	7.93	15	11	20	
	TSH(mU/L)	0.05	25.33	0.89	7.45	0.04	
Singapur 2	FT ₄ (pmol/L)	43	11	15	16	39	13
	TSH(mU/L)	0.005	6.21	3.25	1.74	0.004	4.97
Singapur 3	FT ₄ (pmol/L)	10.6	12	16	14	13	18
	TSH(mU/L)	8.71	4.96	1.1	2.18	3.12	0.41
Singapur 4	FT ₄ (pmol/L)	8.7	7.7	11			
	TSH(mU/L)	6.3	9.6	1.4			

A partir de los datos presentados en la Tabla 4 y luego de aplicar de forma iterativa las Ecuaciones (23) y (24) se consiguen los parámetros φ y S del modelo SIHP para cada uno de los 8 pacientes los cuales se presenta en la Tabla 5

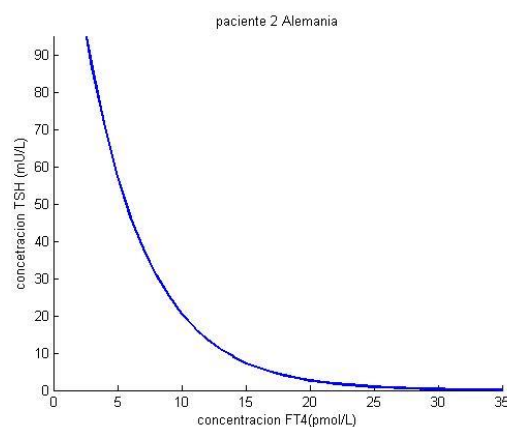
Tabla 5. Valores calculados para los parámetros del modelo SIHP

Pacientes	Parámetros	
	S	φ
Alemania 1	5.8930 e+3	0.7394
Alemania 2	160.0679	0.2055
Alemania 3	370.4770	0.3445
Alemania 4	7.1126	0.2535
Singapur 1	631.4123	0.4255
Singapur 2	105.9175	0.2426
Singapur 3	655.2136	0.4068
Singapur 4	687.8725	0.5529

En la Tabla 5 muestra que los valores más altos para el parámetro S corresponden a los pacientes etiquetados como Alemania 1 y Singapur 4 lo que se debe reflejar en las gráficas un desplazamiento hacia la derecha con valor similar de φ . Para el parámetro φ de igual manera los mayores valores son alcanzados por estos mismos pacientes, y deben mostrar en las gráficas mayor pendiente. La tabla también refleja una mayor variación del parámetro S para los pacientes ubicados en Alemania cuyos valores van de 7.1126 a 5.8930 e+3 con respecto a los de Singapur cuyos valores van de 105.9175 a 687.8725



(a)



(b)

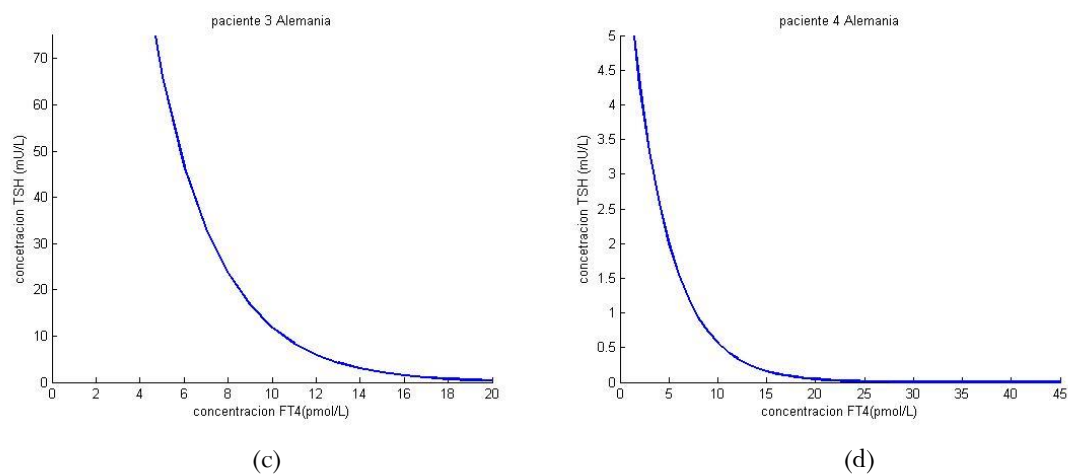


Figura 22(a)-(d) Curvas características HP de la implementación del modelo de Goede et al. (2014)

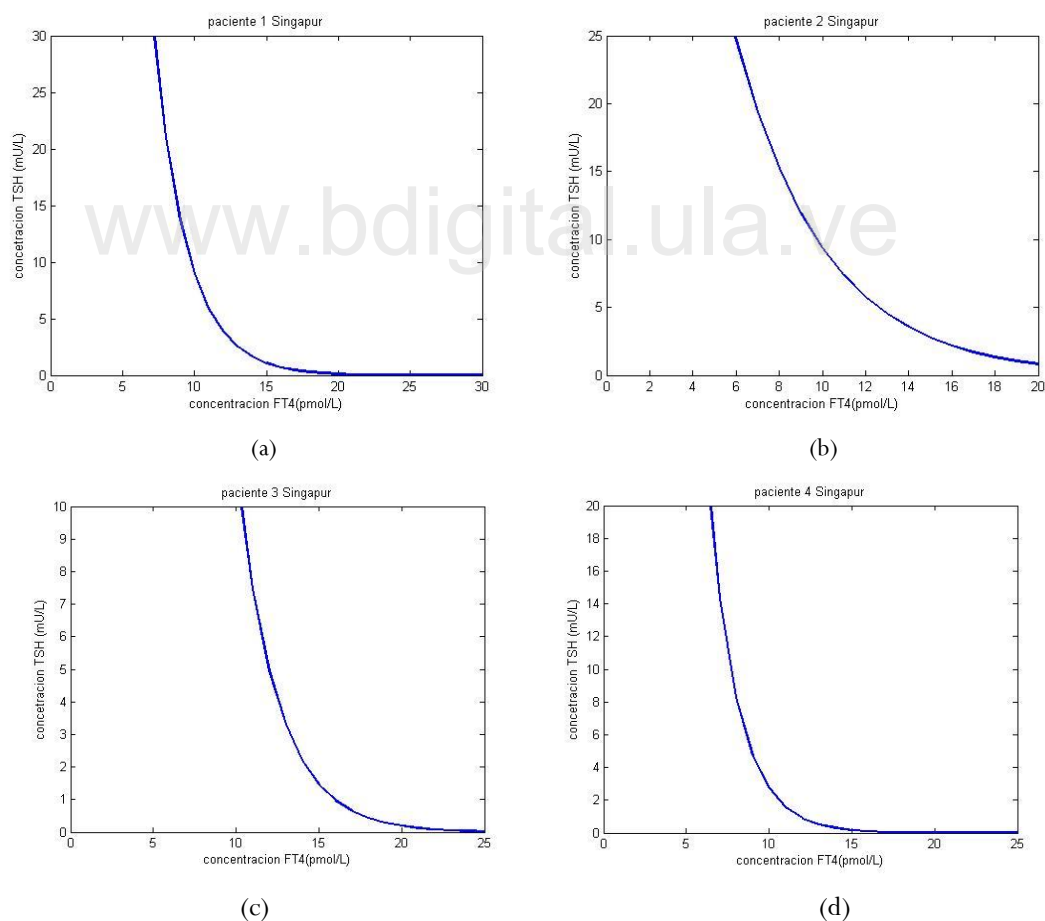


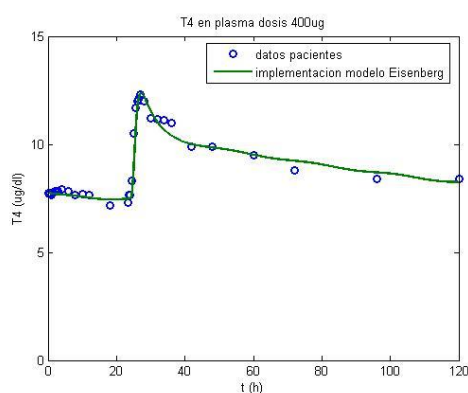
Figura 23 (a)-(d). Curvas características HP de la implementación del modelo de Goede et al. (2014)

Las Figura 22 y 23 muestran las curvas características HP individuales para cada paciente, a partir de los parámetros obtenidos en la Tabla 5. En ellas se puede observar curvas exponenciales negativas que tienden a cero. Tal y como se había concluido de los valores obtenidos en dicha tabla, los pacientes con mayor valor del parámetro ϕ tienen curvas que decrecen de manera más abrupta, como el caso de la Figura 22 (a) correspondiente al paciente etiquetado como Alemania 1 o la Figura 23(d) que pertenece al paciente etiquetado con Singapur 4, esto debido a que como se plantea en el modelo dicho parámetro representa la pendiente con la que decrecen dichas curvas exponenciales. Todos los resultados obtenidos de la implementación del modelo de Goede et al. (2014), muestran visualmente pendientes y curvaturas similares a los gráficos presentados en la literatura.

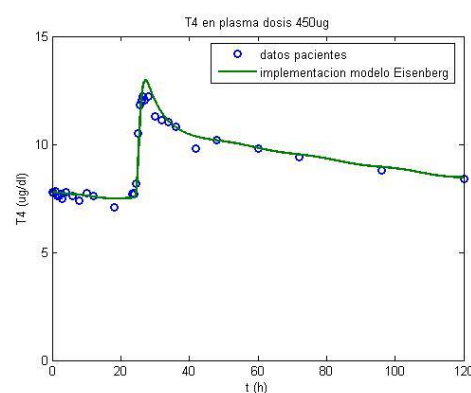
4.3 Validación por medio de simulación de ambos modelos con los datos descritos para cada uno de ellos.

En esta sección se presentan los resultados de comparar la implementación realizada del Simulador del sistema del sistema de control realimentado (FBCS) dado por el modelo de Eisenberg et al. (2008) y la implementación del modelo SIHP de Goede et al. (2014) con los resultados presentados por dichos investigadores en sus respectivos trabajos de investigación y así valorar la replicación adecuada de cada modelo.

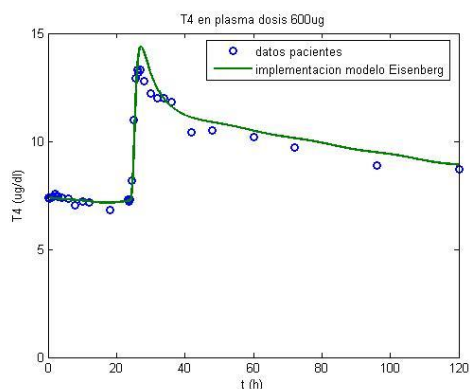
4.3.1 Validación del modelo de control realimentado del eje hipotálamo-pituitaria-tiroides de Eisenberg



(a)



(b)

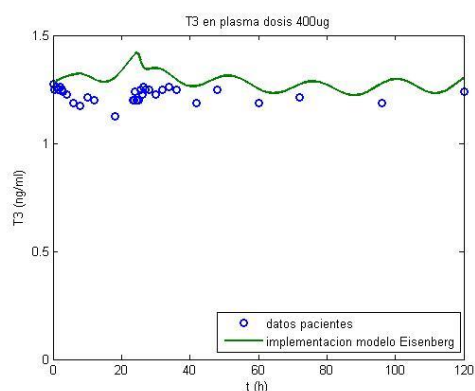


(c)

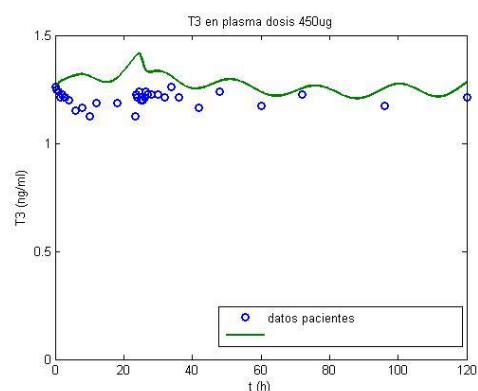
Figura 24 (a)-(c). Validación del modelo de Eisenberg et al. (2008) para valores de T_4 en plasma

Las Figuras 24 (a), (b) y (c) presenta los resultados que corresponde a los valores de T_4 en plasma para cada una de las dosis suministradas, es decir, 400, 450 y 600 μg respectivamente, donde los puntos azules muestran los datos de los pacientes presentado por Eisenberg en su investigación y la línea continua verde corresponde a la gráfica resultante de los datos arrojados por la simulación.

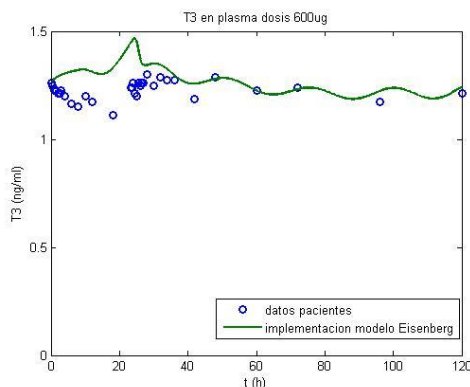
En ellas se puede apreciar visualmente que las gráficas generadas para T_4 a partir de la simulación pueden reproducir con exactitud los datos de los pacientes usados para la cuantificación del modelo, con valores máximos y finales muy cercanos, forma y tendencia similares a los que siguen estos datos usados por Eisenberg en su modelo.



(a)



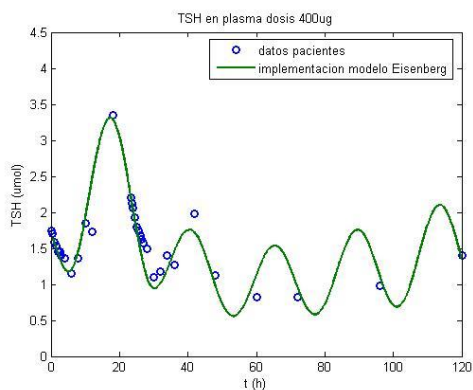
(b)



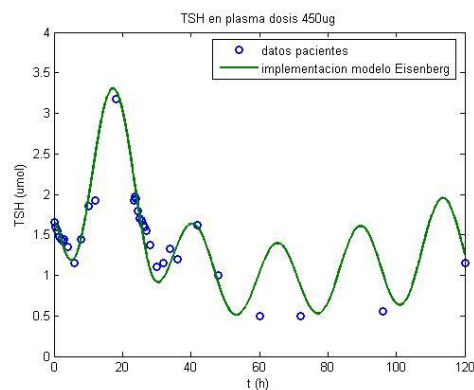
(c)

Figura 25 (a)-(c). Validación del modelo de Eisenberg et al. (2008) para valores de T_3 en plasma,

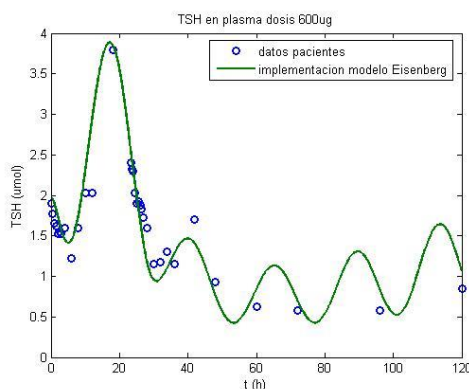
La Figura 25 (a), (b) y (c) las cuales representan los resultados de la implementación del modelo para la variable T_3 , visualmente muestran una ligera diferencia en la forma que siguen los datos de los pacientes usados en la investigación de Eisenberg y los resultados de la curva obtenida por la simulación, en especial hacia el segmento inicial de la gráfica. Sin embargo, las mismas mantienen una tendencia hacia el valor de los datos hacia el segmento posterior al suministro de la dosis, es decir, a partir de la hora 24 del periodo de simulación, llegando a ajustarse mejor la gráfica y reproducir el conjunto de los datos suministrados para la dosis de 600 μg dada en la Figura 25(c).



(a)



(b)



(c)

Figura 26 (a)-(c). Validación del modelo de Eisenberg et al. (2008) para valores de TSH en plasma,

La Figura 26 (a), (b) y (c) muestra que las trayectorias que siguen las curvas para cada una de las dosis se aproximan a la mayoría de los puntos que representan a los datos usados en la investigación por Eisenberg, logrando reproducir los mismos con mayor precisión en las 24 horas previas a la entrega de la dosis y alrededor de 12 horas después de proporcionar la misma, donde hay una mayor proximidad entre las gráficas generadas y los datos suministrados.

Cotejando de forma directa, la Figura 27 muestra del lado izquierdo de la misma la comparación entre las gráficas de T_4 en plasma obtenidas en la implementación y las presentadas por los Eisenberg et al., para todas las dosis y en ella es posible apreciar visualmente las semejanzas entre ambos resultados. Del mismo modo que se hizo con T_4 comparan los resultados para T_3 , las cuales se muestran en la parte derecha de dicha Figura 27, ella se observa como ocurre con los datos una mayor diferencia hacia el segmento de la gráfica anterior al suministro de la dosis y una tendencia oscilatoria asintótica de la implementación realizada en esta investigación con la curva presentada por Eisenberg et al., hacia el segmento posterior al suministro de las mismas.

En la Figura 28 se puede ver la comparación de estos resultados con las curvas presentadas por Eisenberg et al., y los resultados conseguidos en el presente trabajo para la variable TSH, en ellas se puede apreciar la similitud de ambas en forma y valores máximos alcanzado, con ligeras diferencias los picos de las oscilaciones y mejor coincidencia de las curvas hacia los valles de las mismas.

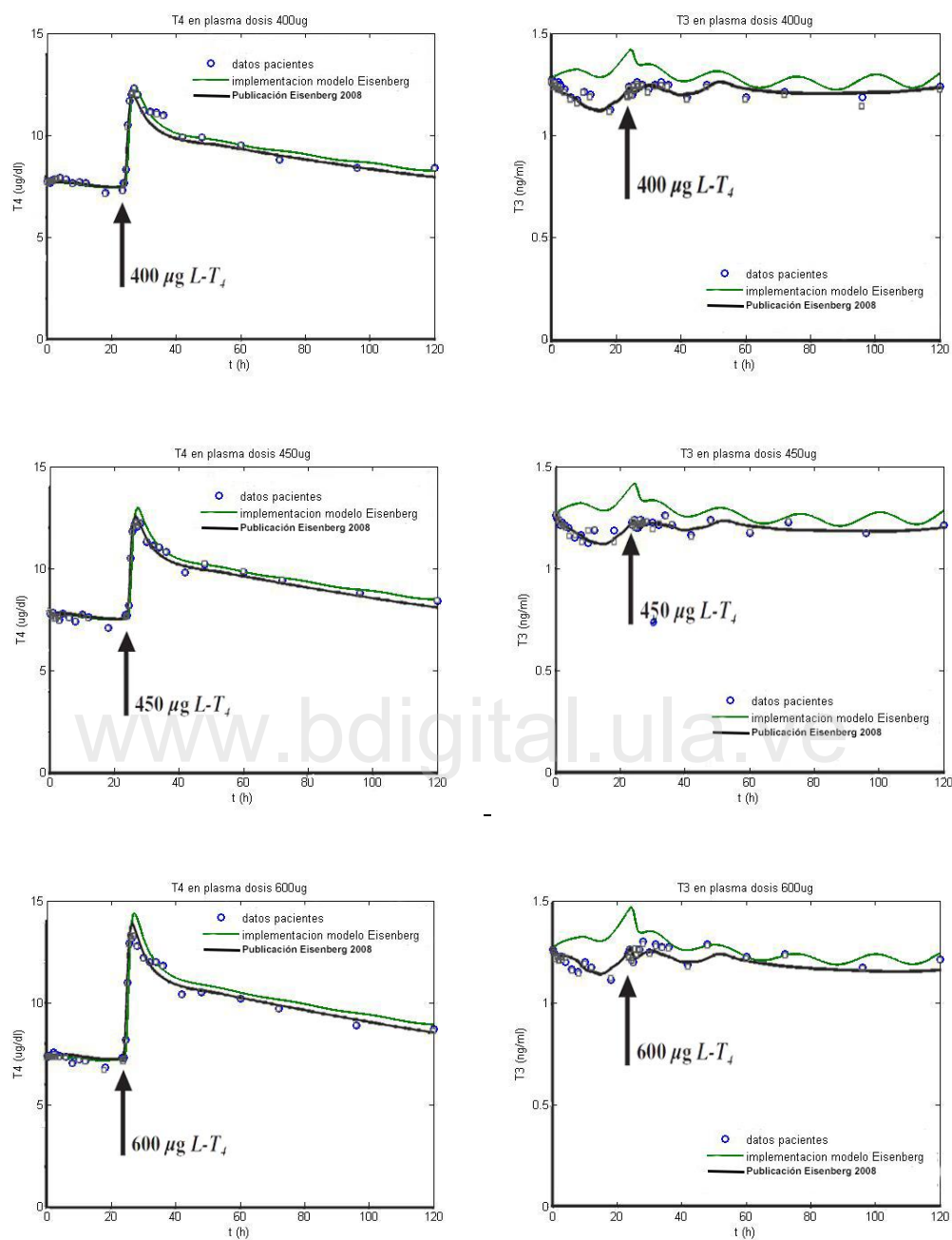


Figura 27 Comparación con el modelo publicado por Eisenberg et al. (2008) para T_4 en plasma (izquierda) y T_3 en plasma (derecha) ante las distintas dosis de $L-T_4$

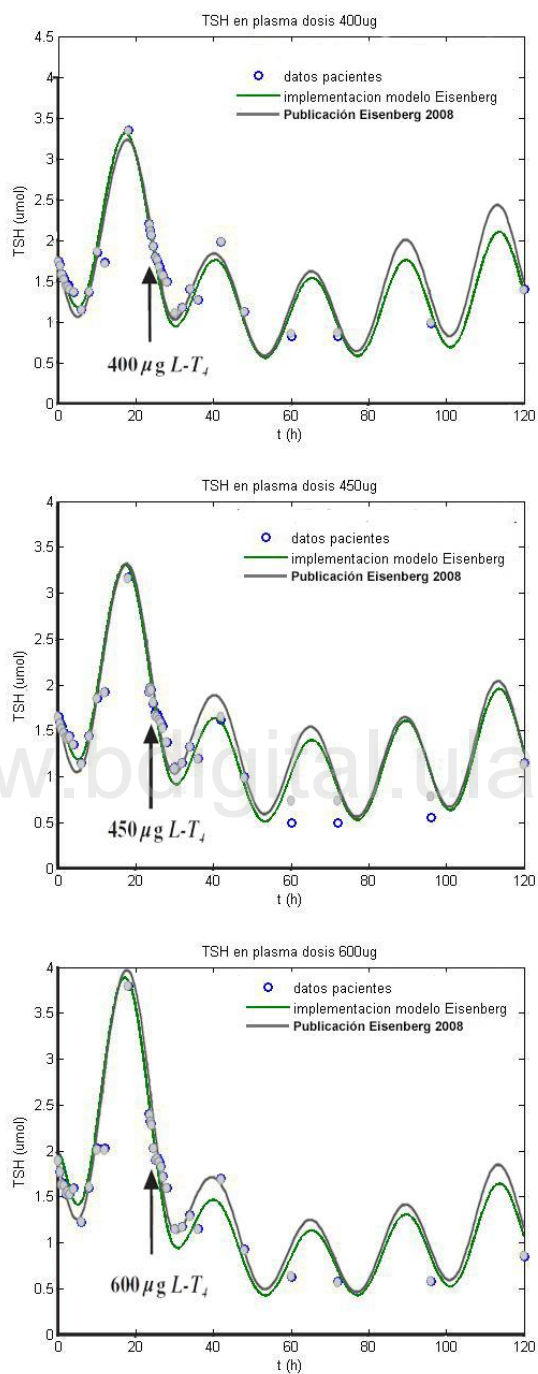


Figura 28. Comparación del modelo publicado por Eisenberg et al. (2008) y la implementación del mismo para TSH

Finalmente, la Tabla 6 muestra los resultados de la comparación cuantitativa usada para la validación de la implementación del modelo de Eisenberg aplicando el error porcentual absoluto promedio (MAPE).

Tabla 6. Errores porcentuales absolutos promedios entre los valores obtenidos por mediante la simulación y los datos presentado por Eisenberg.

Hormona	Dosis 400 µg (% error)	Dosis 450 µg (% error)	Dosis 600 µg (% error)
TSH	9.4985	12.2331	17.6776
T₃	7.5316	8.3265	7.6930
T₄	4.1220	3.5941	6.4382

Esta tabla muestra que los errores porcentuales absolutos promedio para las hormonas T₃ y T₄ no superan el 10 %, alcanzando su máximo valor para el caso de la hormona T₃ con la dosis de 450 µg con un 8.3265% y para el caso de la hormona T₄ con la dosis de 600 µg con un 6.4382%, lo cual valida la implementación del modelo cuantitativamente para T₃ y T₄; lo cual no es evidente para TSH. Estos errores crecen para dicha variable dado su comportamiento sinusoidal y alcanza un valor máximo de 17.6776 % para la dosis de 600 µg. Sin embargo, la tendencia oscilatoria con degradación asintótica mostrada en las gráficas del TSH (lo cual no es evidente en los datos experimentales) hace considerar su validez.

Por los aspectos anteriormente analizados tanto cualitativa como cuantitativamente y la similitud con la literatura lo cual se evidencia en las gráficas generadas por la simulación que reproducen con bastante precisión los datos medidos para las hormonas T₄, T₃ y TSH ante las dosis suministradas, se considera valida la implementación del modelo de Eisenberg.

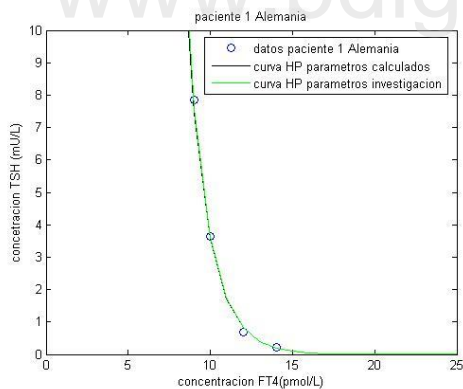
4.3.2 Validación del modelo SIHP de Goede

Para la validación de este modelo en primer lugar se compararon los valores obtenidos para los parámetros de cada uno de los pacientes tal y como se muestra en la Tabla 7:

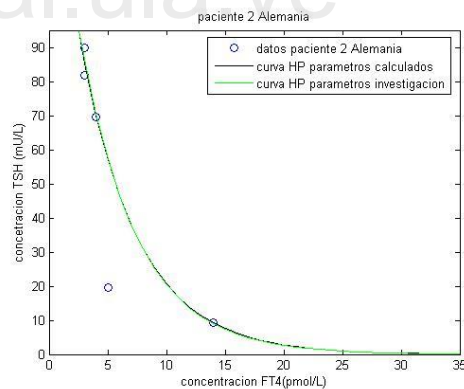
Tabla 7. Comparación entre valores calculados y publicados para los parámetros del modelo SIHP de Goede.

Paciente	S calculado	ϕ calculado	S publicado	ϕ publicado	% Error S	% error ϕ
Alemania 1	5.8930e+3	0.7394	5.4220e+3	0.7325	8.69	0.94
Alemania 2	160.0679	0.2055	156.9000	0.2023	2.02	1.56
Alemania 3	370.4770	0.3445	322.7000	0.3382	14.81	1.84
Alemania 4	7.1126	0.2535	7.0000	0.2516	1.61	0.76
Singapur 1	631.4123	0.4255	634.4000	0.4128	0.47	3.07
Singapur 2	105.9175	0.2426	102.2000	0.2446	3.64	0.82
Singapur 3	655.2136	0.4068	626.0000	0.4038	4.67	0.75
Singapur 4	687.8725	0.5529	1012.6000	0.5970	32.01	7.38

Tanto para los valores de S como los de ϕ se aprecia que existe una buena aproximación, ya que los errores porcentuales para ambos parámetros en la mayoría de los casos no supera el 5%, El mayor error de los parámetros se observa en el paciente Singapur 4 con un 32.01% de error para el parámetro S y 7.38% para el parámetro ϕ .



(a)



(b)

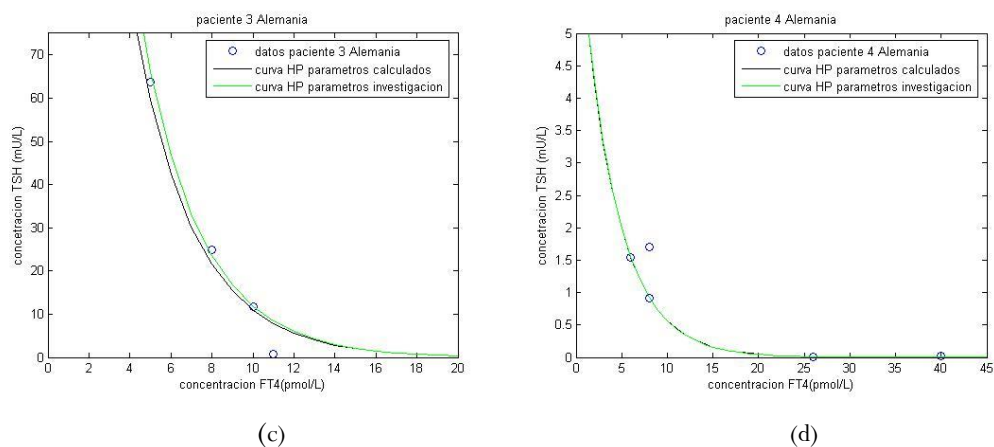


Figura 29 (a)-(d). Validación modelo Goede et al. (2014) pacientes Alemania

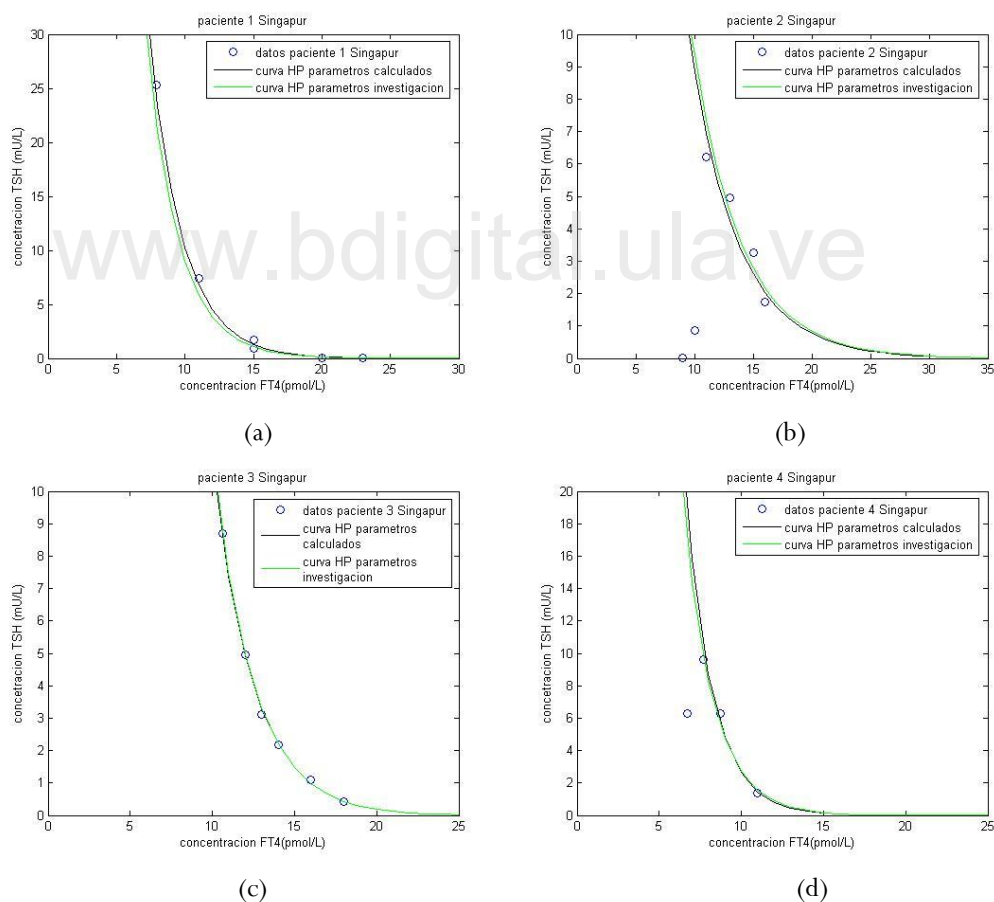


Figura 30 (a)-(d). Validación modelo Goede et al. (2014) pacientes Singapur

Por otra parte, desde el punto de vista cualitativo se puede constatar en las Figuras 29 y 30 correspondiente a los pacientes de Alemania y Singapur respectivamente, que el comportamiento tanto para los datos experimentales y reportados por la literatura, como los calculados en este trabajo es semejante incluso para el paciente Singapur 4, Figura 30(d), donde se aprecia la presencia de un dato experimental aislado, el cual es evidentemente responsable de la desviación cuantitativa encontrada, por lo que se considera que se ha logrado validar la implementación del modelo SIHP de Goede et al., de forma apropiada.

4.4 Obtención de valores de punto de ajuste eutiroideo individualizados

Siguiendo el procedimiento descrito en la metodología se calculan los puntos de ajuste tiroideos a partir de los parámetros calculados para cada uno de los pacientes con los que se ha validado la implementación de modelo SIHP aplicando las ecuaciones (33) y (34). Los mismos se muestran en la tabla a continuación:

Tabla 8. Valores de punto de ajuste tiroideos calculados para los pacientes de Alemania y Singapur.

Paciente	FT ₄ (pmol/L)	TSH(mIU/L)
Alemania 1	11.8010	0.9563
Alemania 2	18.6839	3.4405
Alemania 3	15.0825	2.0527
Alemania 4	3.6925	2.7889
Singapur 1	13.9604	1.6619
Singapur 2	14.8086	2.9143
Singapur 3	14.5810	1.7380
Singapur 4	11.3727	1.2790

Todos los pares FT₄- TSH obtenidos representan el punto de máxima curvatura de las curvas característica HP cada uno de los pacientes. El menor valor del parámetro **S** el cual corresponde al paciente Alemania 4 se ve reflejado en el menor valor de FT₄, ya que la misma decrece más próxima al origen, esto debido a la influencia que tiene ese parámetro sobre el desplazamiento de la curva a lo largo del eje FT₄. En esta tabla también es posible observar que el valor del punto de ajuste homeostático de cada paciente para la hormona TSH se encuentra dentro del rango de valores normales y que para el caso de FT₄ solo hay en que dicho punto no está dentro del rango de valores normales, lo que cumple en la

mayoría de los casos con la observación hecha por Goede et al., donde se indica que la región de máxima curvatura se encuentra dentro del rango de valores normales para ambas hormonas y por ende el punto de ajuste homeostático de cada individuo.

4.5 Controlador por lógica difusa para el sistema de control realimentado para el eje hipotálamo- pituitaria – tiroides

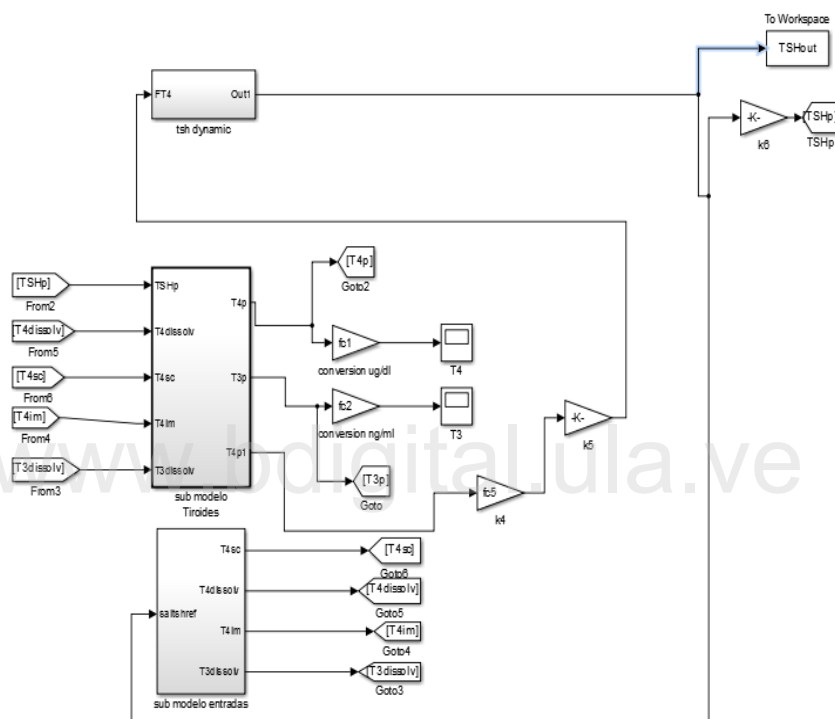


Figura 31. Implementación modelo de administración de dosis individualizadas en Simulink®

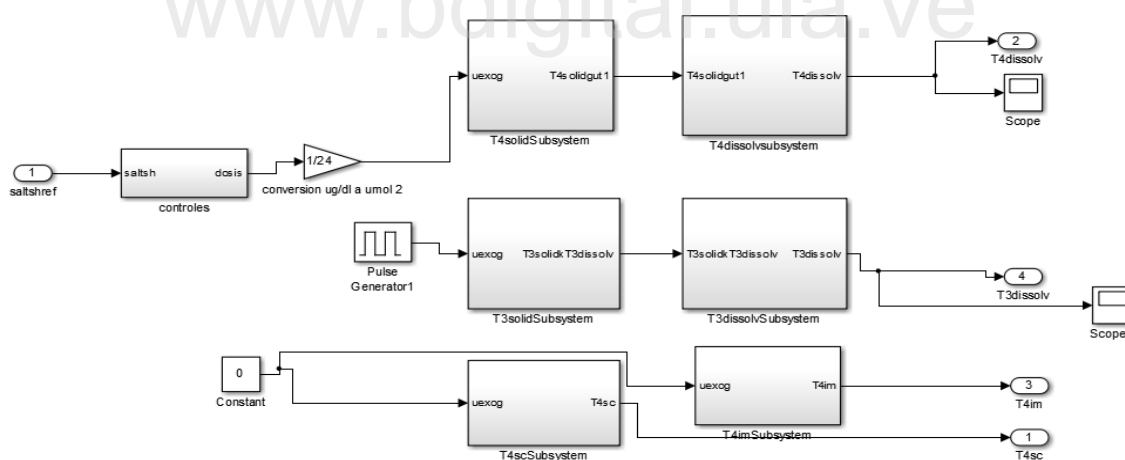
La Figura 31 muestra el modelo de administración de dosis individualizadas, desarrollado para probar el desempeño del controlador por lógica difusa planteado. Este nuevo simulador implementado en Simulink® mantiene la estructura general de tres subsistemas usados para el modelo FBCS de Einsenberg mostrado en la Figura 15, pero en él se muestra una variación en las señales de salida que conectan el sub modelo de tiroides con el sub modelo que representa la parte del hipotálamo y pituitaria de este eje, siendo esta vez la señal de FT4 la que conecta el sub modelo de tiroides con el sub sistema que representa la dinámica en el cerebro.

Se incluyen dos nuevos parámetros (k_5 y k_6 Figura 31) $ac_1=0.463854$ y $ac_2=2.47175/(S*\exp(\varphi*13.0517))$ estimados a partir de la condiciones de equilibrio del sistema para completar el acople de ambos modelos. Acá se determinan las condiciones de equilibrio del subsistema de tiroides y sus resultados se muestran en la Tabla 9.

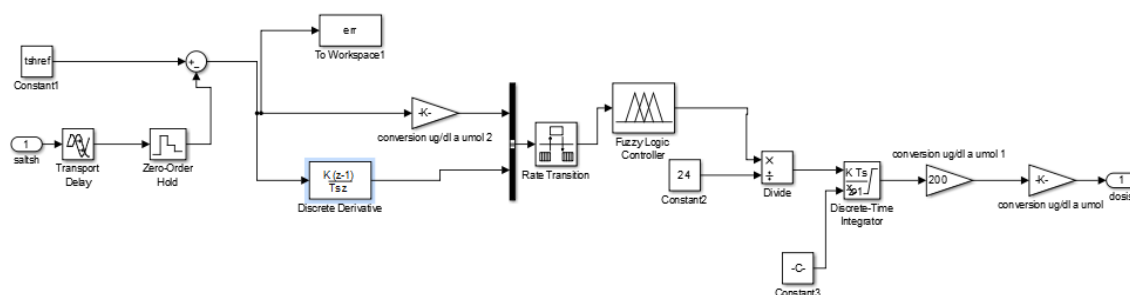
Tabla 9. **Puntos de equilibrio para sub modelo de tiroides.**

Estado	(μmol)
$q_1(T_4)$	0.2424
q_2	0.1427
q_3	0.4459
$q_4(T_3)$	0.0073
q_5	0.0120
q_6	0.0764

En la Figura 32 se presenta la implementación final del controlador por lógica difusa en Simulink®:



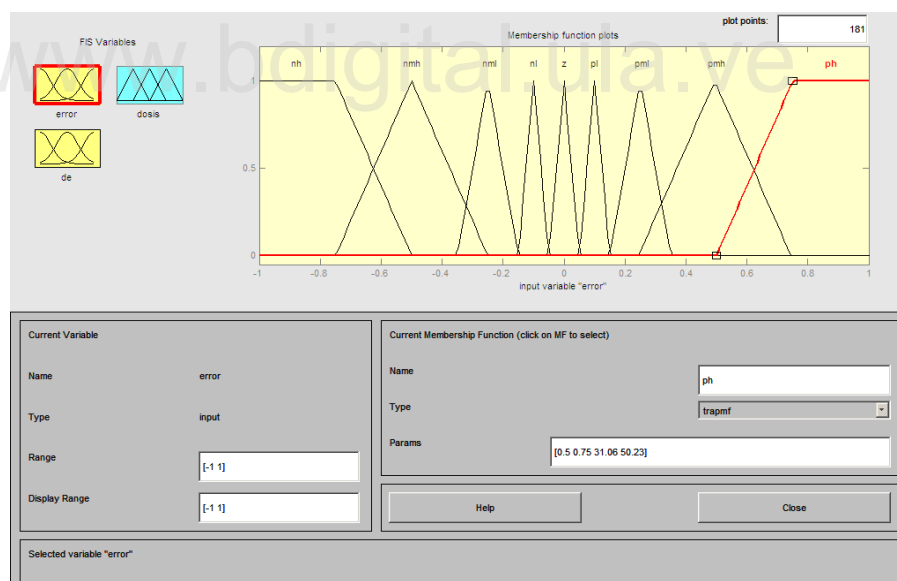
(a)



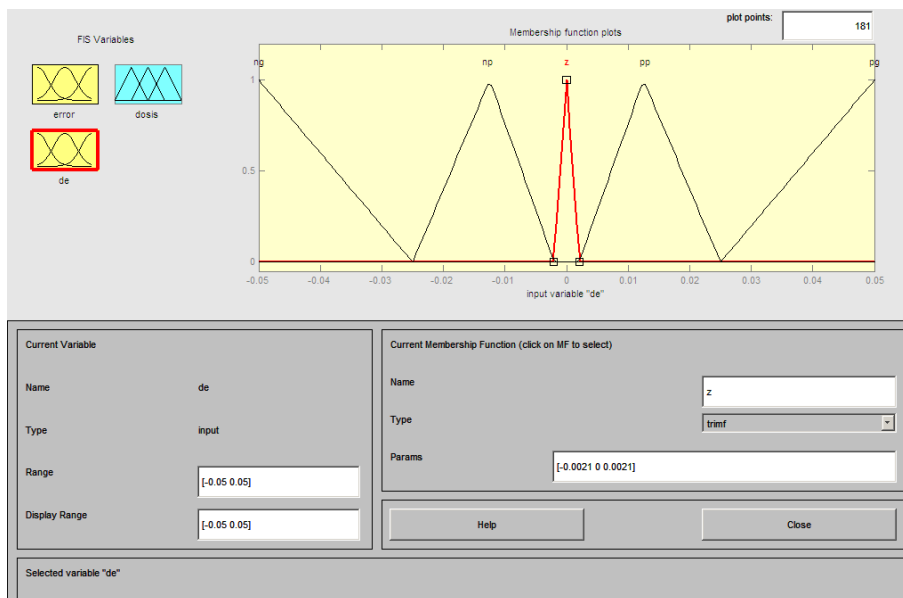
(b)

Figura 32 (a)-(b). Implementación del controlador por lógica difusa en Simulink.

La Figura 32 (a) muestra el subsistema del controlador como parte del sub modelo de absorción intestinal y otras entradas exogenas y la Figura 32(b) el detalle la implementacion del controlador difuso en Simulink®, con sus dos entradas correspondientes al errores $E(t)$ con respecto al valor medido para la salida de TSH y su derivada en el tiempo.



(a)



(b)

Figura 33(a)-(b). Funciones de pertenencia conjunto difuso de entrada.

La Figura 33 (a) muestra las 9 funciones de pertenencia, trapezoidales y triangulares para la entrada normalizada del error cuyo universo de discurso han sido definidos entre $[-1, 1]$, donde el valor representa que proporción de error existe con respecto a la referencia para TSH. La amplitud de función de pertenencia triangular cuya etiqueta es cero (Z) es la más pequeña, buscando que la acción del controlador modifique en lo mínimo o mantenga la dosis cuando la salida ya se encuentra cercana al punto de referencia. La Figura 34(b) muestra 5 funciones de pertenencias triangulares para la derivada del error, el universo de discurso de esta entrada se definió entre -0.05 y 0.05 , esta entrada permite ajustar los cambios de dosis para mejorar el tiempo de respuesta del controlador.

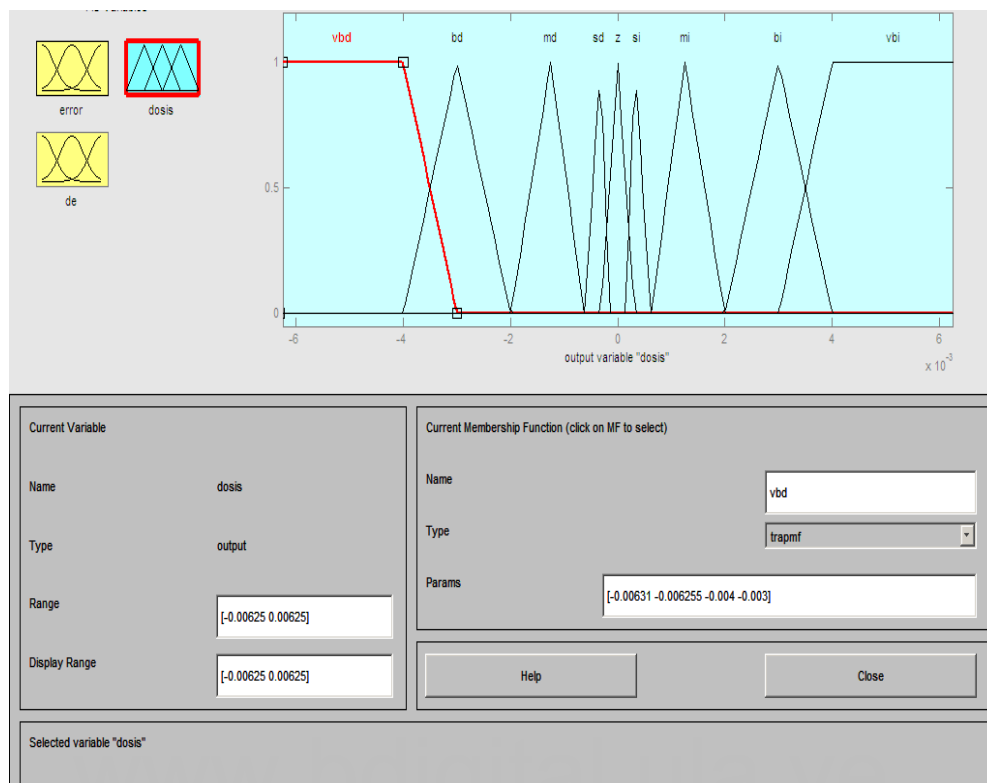


Figura 34. Funciones de pertenencia conjunto difuso de salida

La Figura 34 muestra las 9 funciones de membresía escogidas para determinar la salida que actúa como señal de control sobre el sistema, el universo de discurso para la salida está definido en el intervalo $[-0.0625, 0.0625]$, equivalente a $1.25 \mu\text{g}$ de incremento o decremento máximo de dosis. Las combinaciones IF-THEN entre los antecedentes y el consecuente generan las 45 reglas de Mandani para el controlador difuso que se muestran en la Tabla 10

Tabla 10. Reglas difusas de Mandami para obtener las dosis de salida del controlador.

	Error								
De	NH	NMH	NML	NL	Z	PL	PML	PMH	PH
NH	BD	MD	SD	Z	MD	MD	BD	BD	VBD
NL	MD	SD	Z	Z	SD	SD	SD	MD	BD
Z	VBI	BI	MI	SI	Z	SD	MD	BD	VBD
PL	BI	MI	SI	SI	SI	Z	Z	SI	MI
PH	VBI	BI	BI	MI	MI	Z	SI	MI	BI

Las etiquetas para las variables lingüísticas consideradas en ambas entradas son negativo alto (NH), negativo medio alto (NMH), negativo medio bajo (NML), negativo bajo (NL), cero (Z), Positivo bajo (PL), positivo medio bajo (PML), positivo medio alto (PMH), positivo alto (PH). Las etiquetas lingüísticas de la salida están expresadas por decremento muy grande (VBD), decremento grande (BD), decremento medio (MD), decremento pequeño (SD), cero (Z), incremento pequeño (SI), incremento medio (MI), incremento grande (BI), incremento muy grande (VBI). Se debe recordar que el método de inferencia seleccionado para la defusificación es el método del centroide. Una vez completado el diseño del controlador se proceden a realizar pruebas que permitan medir su desempeño

Desempeño del controlador por lógica difusa aplicado a muestra de pacientes presentado por Goede et al. (2014)

Al aplicar el criterio de inclusión descrito en la metodología se seleccionan los pacientes de estudio y se procede a evaluar el desempeño del controlador propuesto. Los pacientes que cumplen con ese criterio son Alemania 2, Alemania 3, Singapur 1 y Singapur 3, los resultados obtenidos se detallan a continuación:

Paciente Alemania 2

La Figura 35 muestra como el controlador es capaz de llevar la salida de TSH inicial (curva de color azul) hacia el punto de referencia representado por la línea de color verde, con un valor en estado estacionario de 3.574 mU/L, (error de $3.88 \% < 5\%$) que demuestra un buen desempeño para cumplir su objetivo de control.

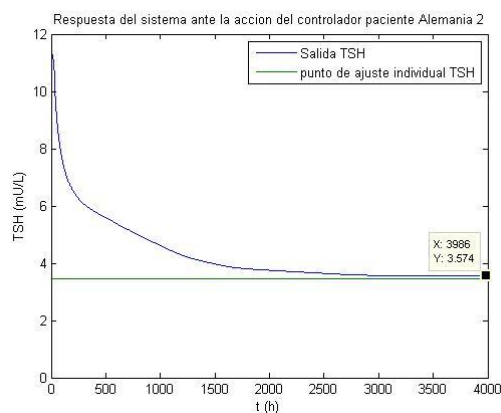


Figura 35. Respuesta del sistema para TSH paciente Alemania 2

La Figura 36 presenta la dosis diaria entregada por el controlador por lógica difusa (en μg). En función al criterio establecido para la dosis inicial se tiene que para el paciente Alemania 2 esta es de 50 μg la cual se va incrementado hasta un valor constante de 85.45 μg

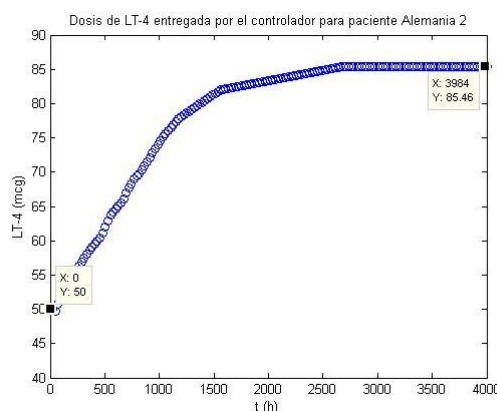


Figura 36. Dosis diaria de Levotiroxina(LT-4) paciente Alemania 2

Paciente Alemania 3

Al igual que en el caso anterior, la Figura 37 muestra como el controlador es capaz de llevar la salida de TSH inicial (curva de color azul) hacia el punto de referencia representado por la línea de color verde, con un valor en estado estacionario de 2.141 mU/L, (error de $4.3\% < 5\%$) que demuestra un buen desempeño para cumplir su objetivo de control.

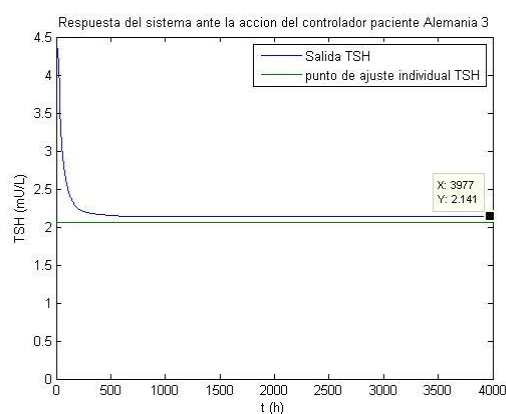


Figura 37. Respuesta del sistema para TSH paciente Alemania 3

En este caso la respuesta permite alcanzar de forma más rápida el seguimiento de la referencia en comparación con el paciente Alemania 2. Para este paciente las dosis generadas por el controlador para

alcanzar esta respuesta se muestran en la Figura 38. Se observa que en este caso el valor inicial de dosis es de $50\mu\text{g}$, estabilizándose la dosis en pocos días en el valor final alcanzado en cual es de $51.65\mu\text{g}$

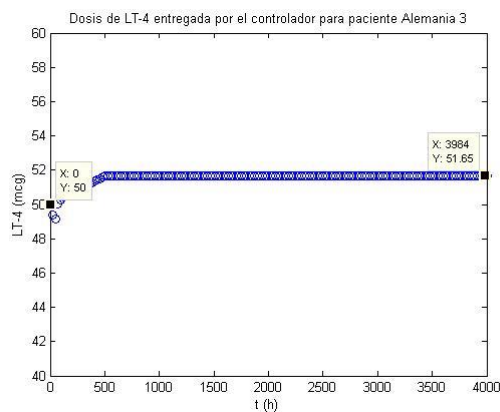


Figura 38. Dosis diaria de Levotiroxina (LT-4) paciente Alemania 3

Paciente Singapur 1

La Figura 39 muestra como el controlador es capaz de llevar la salida de TSH hacia el punto de referencia, con un valor en estado estacionario de 1.596 mU/L , (error de $3.88\% < 5\%$).

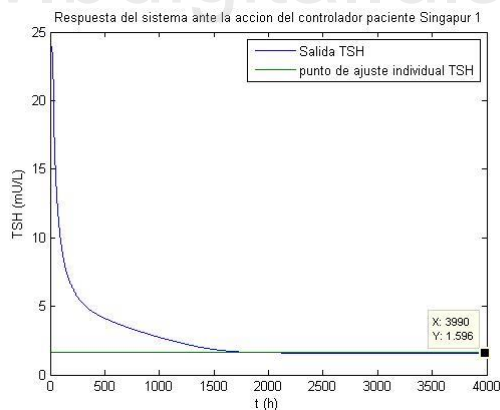


Figura 39. Respuesta del sistema para TSH paciente Singapur 1

La Figura 40 muestra como en este caso la dosis inicial es de 100 μg (máxima dosis inicial planteada en el estudio), la cual se incrementa en el tiempo alcanzando estabilizarse en un valor de 131.9 μg .

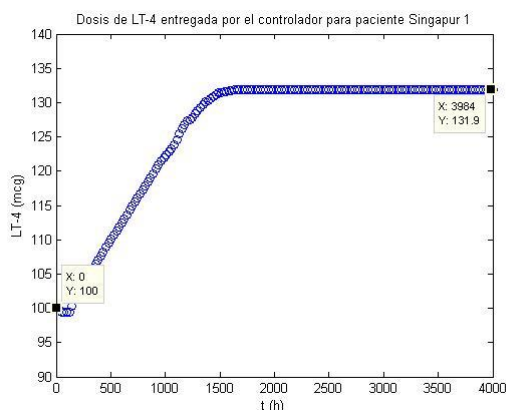


Figura 40. Dosis diaria de Levotiroxina (LT-4) paciente Singapur 1

Paciente Singapur 3

En este caso el controlador consigue un desempeño similar al obtenido con el paciente Alemania 3 tal y como se ve en la Figura 41, la respuesta del sistema alcanza el punto de ajuste deseado de forma rápida en comparación a los pacientes Alemania 2 y Singapur 1. El valor final de TSH alcanzado es de 1.681 mU/L y el error en estado estacionario para este paciente es de 3.28%

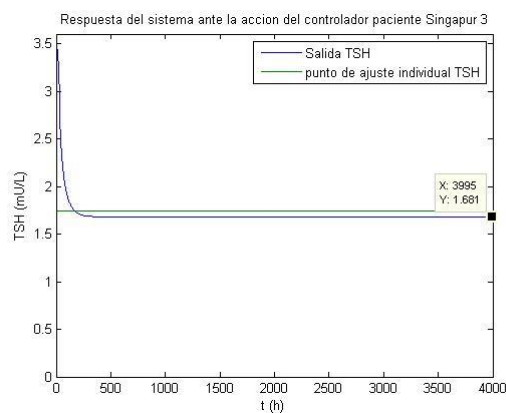


Figura 41. Respuesta del sistema para TSH paciente Singapur 3

El valor de dosis inicial para este paciente es de 50 μg la cual prácticamente no varía alcanzando un valor final de 50.15 tal y como se observa en la Figura 42.

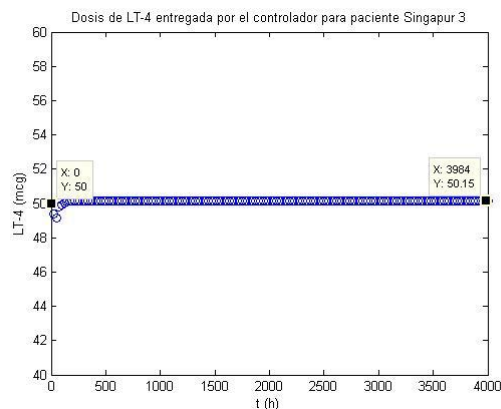
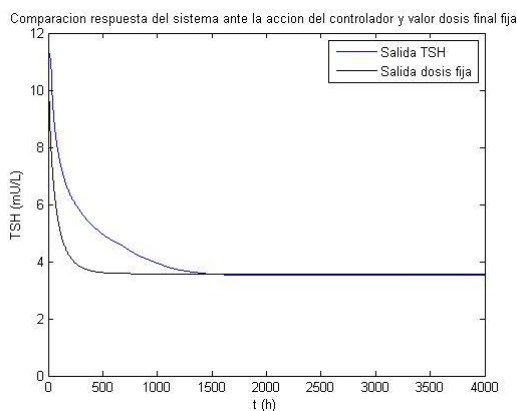
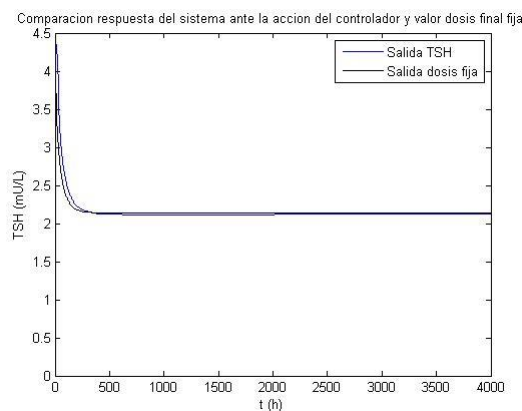


Figura 42. Dosis diaria de Levotiroxina (LT-4) paciente Singapur 1

Como se ha podido detallar hasta ahora, el simulador para el control del eje hipotálamo-pituitaria- tiroides ha podido generar valores de dosis que permiten llevar el sistema hacia el punto de ajuste homeostático de cada paciente estudiado y cuya función tiroidea se asume que se encuentra conservada. Los resultados obtenidos para Alemania 3 y Singapur 3 muestran como al existir una menor variación en el valor final de la dosis entregada el sistema alcanza el punto deseado de forma más expedita. A continuación se muestra cual sería el comportamiento de los pacientes al suministrar una dosis fija, obtenida como el valor final entregado por el controlador propuesto para cada uno de los pacientes.



(a)



(b)

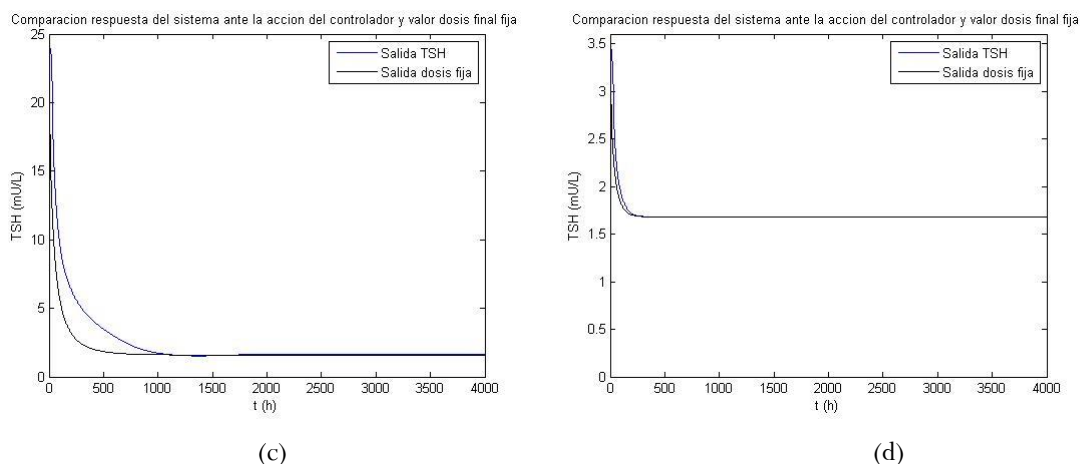


Figura 43 (a)-(d). Comparación respuesta del sistema ante la acción del controlador y dosis fina diaria fija para los pacientes evaluados.

La Figura 43 (a), (b), (c), (d) representan a los pacientes etiquetados como Alemania 2, Alemania 3, Singapur 1 y Singapur 3 respectivamente. Allí se muestra como en las respuestas del TSH obtenida con el suministro de la dosis fija (curvas de color negro) se reduce el periodo de tiempo en que se alcanza el valor final obtenido por las respuestas generadas por el sistema ante la acción del controlador (curvas de color azul). Esta reducción es más notoria para los pacientes Alemania 2 y Singapur 1 para los cuales el controlador obtuvo una mayor variación entre el valor inicial y el final de la dosis. Al evaluar todos los casos, el mayor error en estado estacionario fue de 4.3 % (para el paciente Alemania 3), por lo que se considera que el controlador no solo ha tenido un buen desempeño a la hora de llevar el sistema hacia el punto de ajuste homeostático de cada paciente, sino también cumple el objetivo terapéutico de seleccionar la dosis adecuada para el paciente respectivo.

4.6 Implementar por medio de simulación el modelo con controlador obtenido para distintas patologías tiroideas

En esta sección se presenta los resultados obtenidos por el simulador para el control del eje hipotálamo-pituitaria- tiroides y su aplicación en los casos seleccionados de pacientes con patologías tiroideas cuyo tratamiento requieren el suministro de Levotiroxina para alcanzar su estado eutiroideo y particularmente el punto de ajuste homeostático definido para cada uno de ellos.

4.6.1 Simulación de paciente con extirpación parcial de la glándula tiroides

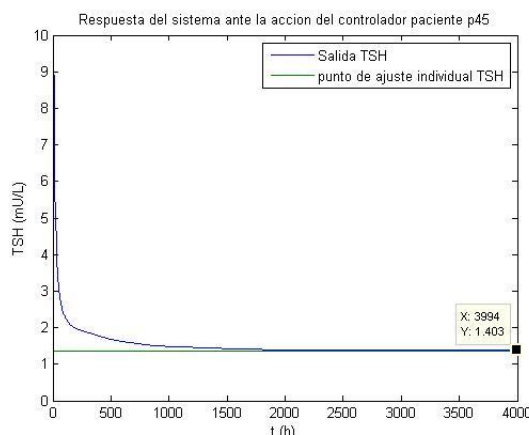


Figura 44. Respuesta del sistema para TSH Paciente P45 Leow et al. (2014)

La Figura 44 muestra la respuesta del paciente lobectomizado (p45) y se puede observar como a pesar de haberse reducido en un 50% la tasa de secreción de las hormonas tiroideas para reflejar la condición del paciente sometido a cirugía para extirpar un lóbulo de la glándula tiroides, el sistema responde de forma similar a los casos anteriores, logrando seguir el valor de TSH de referencia dado para este paciente con un error en estado estacionario de 3.93%. En la figura 45 se observa como de una dosis inicial de 50 μg se logra alcanzar el estado estacionario con el suministro de una dosis de 65.13 μg .

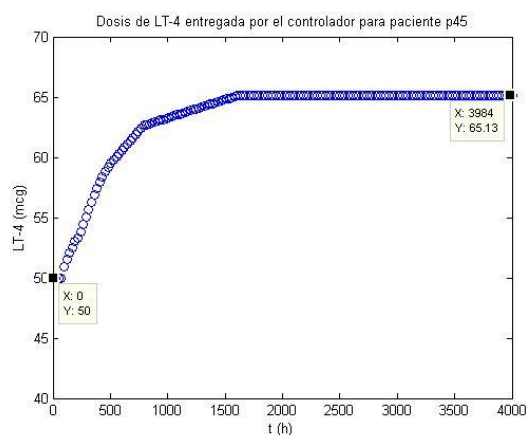


Figura 45. Dosis de Levotiroxina (LT-4) paciente p45

4.6.2 Simulación de paciente con Tiroiditis de Hashimoto

La Figura 46 muestra los resultados de la simulación para un valor de 0.35 en el parámetro que varía la secreción de las hormonas tiroideas. Como se puede observar el controlador opera y lleva el

sistema hacia el valor de punto de ajuste tiroideo situándolo en un valor de 1.648mU/L (error en estado estacionario de $1.10\% \ll 5\%$).

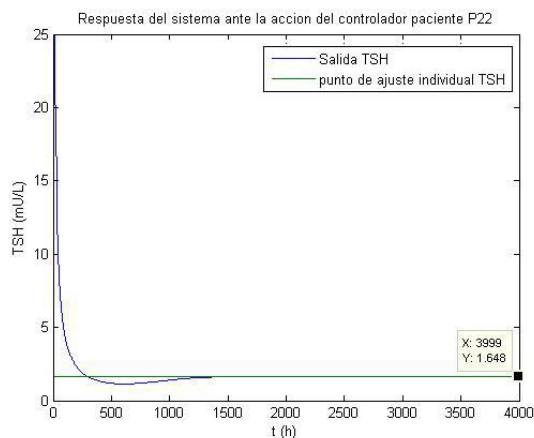


Figura 46. Respuesta del sistema para TSH Paciente P22 ($t_c=0.35$)

Similarmente, la Figura 47 muestra el caso en que se ajusta el valor del parámetro a 0.05. Como en todos los casos anteriores el controlador logra llevar la respuesta de TSH del paciente hacia el punto de ajuste individual, consiguiendo estabilizar el sistema en un valor de 1.613 mU/L (error en estado estacionario de 1.04%).

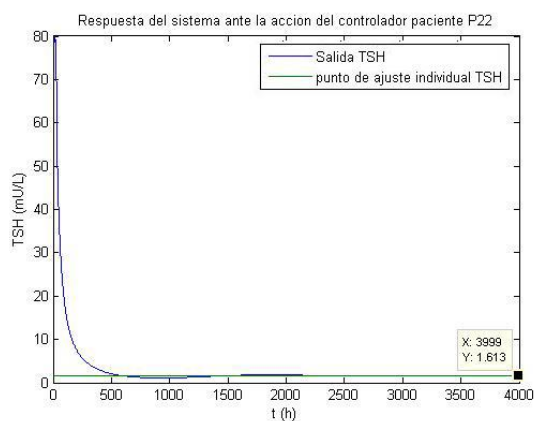


Figura 47. Respuesta del sistema para TSH Paciente P22 ($t_c=0.05$)

Las Figuras 48 y 49 muestran las dosis que permiten llevar al sistema hacia el punto de ajuste individual para los valores del parámetro $t_c=0.35$ y $t_c=0.05$, respectivamente. En ambas, se observa

oscilaciones en la dosis hasta que alcanzan la estabilidad en un valor final de 95.65 μg y 102 μg , para cada caso.

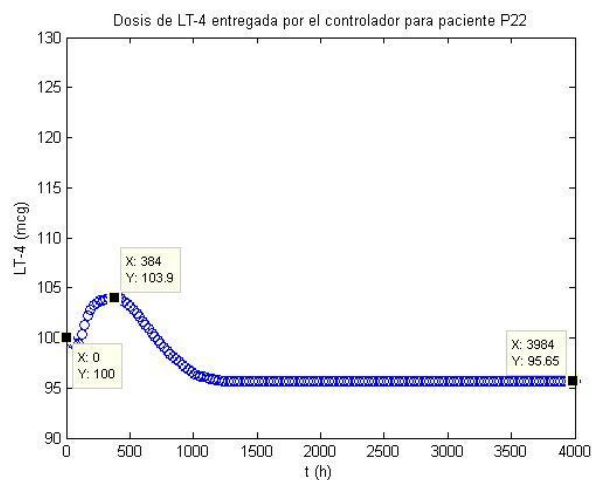


Figura 48. Dosis de Levotiroxina (LT-4) Paciente P22 ($t_c = 0.35$)

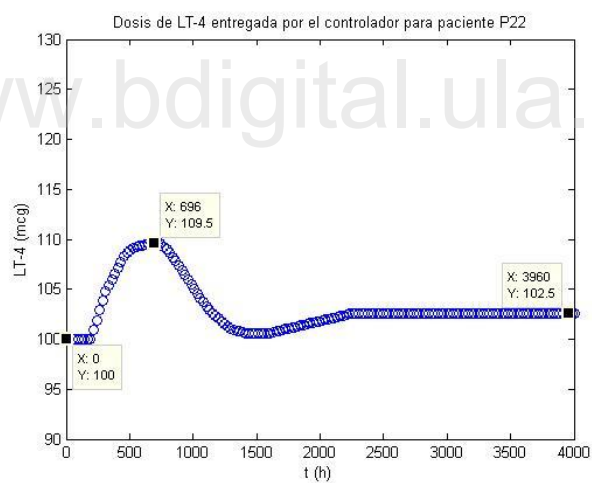


Figura 49. Dosis de Levotiroxina (LT-4) Paciente P22 ($t_c = 0.05$)

4.6.3 Simulación de pacientes tiroidectomizados

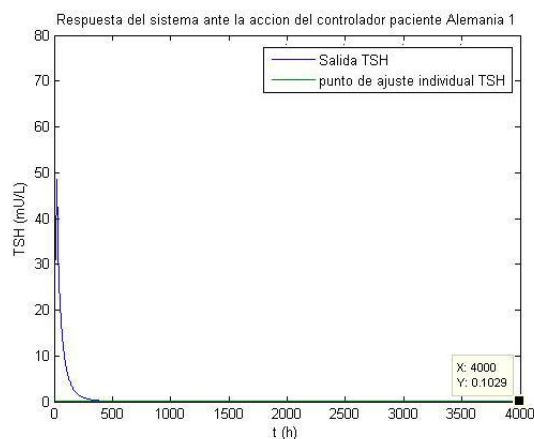


Figura 50. Respuesta del sistema ante la acción del controlador Paciente Alemania 1 con supresión de hormona TSH

La Figura 50 muestra la respuesta del paciente Alemania 1 con supresión de la hormona TSH. En este caso se seleccionó como punto de ajuste para $TSH = 0.1$ mU/L. El controlador logra llevar la respuesta de este paciente hacia el punto de ajuste, con un error en estado estacionario de 2.9%, alcanzando un valor de 0.1029 mU/L. Como se ve en la Figura 51, se incrementa ligeramente las oscilaciones de las dosis ya que el controlador necesita un poco más de esfuerzo para conseguir el valor de dosis que lleva el sistema hacia el punto de dosis deseado, aquí se tiene un valor inicial de dosis diaria de 100 μg , llegando a alcanzar un valor máximo de 110 μg y un valor mínimo 90.89 μg hasta estabilizarse en un valor de 96.39 μg , pero aún con el cambio de condiciones y con este esfuerzo adicional el controlador por lógica difusa implementado es capaz de compensar esa variación dentro del modelo y alcanzar el objetivo deseado.

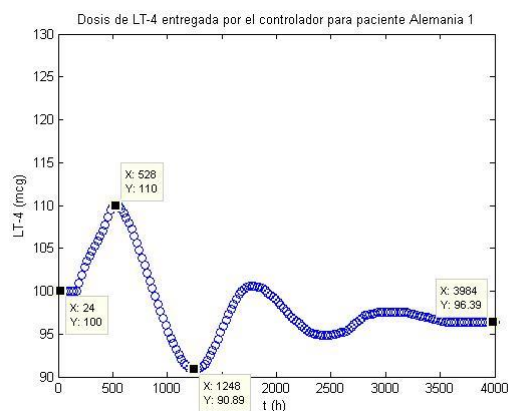


Figura 51. Dosis de Levotiroxina (LT-4) entregada por el controlador para Paciente Alemania 1

Similar respuesta se observa en la Figura 52 la cual refleja la salida del paciente P20, cuya patología tiene las mismas condiciones planteadas para el anterior. En el caso de este paciente el controlador también es capaz de llevar al sistema hacia el punto de ajuste deseado, aquí el error en estado estacionario es de 2.71 %, valor muy similar conseguido para el paciente anterior, además de existir similitud en la forma de la respuesta y en el tiempo que la alcanzan.

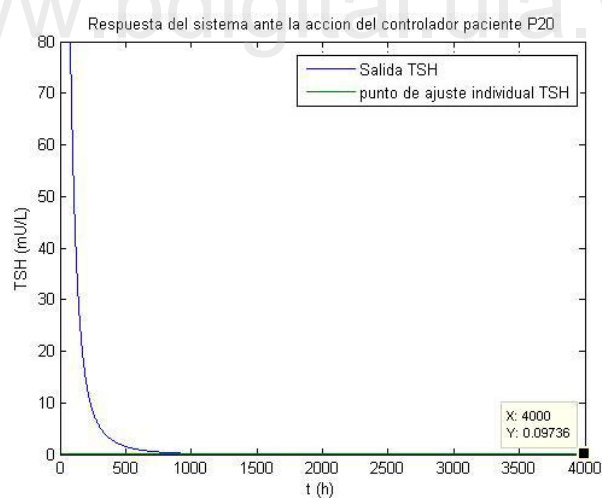


Figura 52. Dosis de Levotiroxina (LT-4) entregada por el controlador para Paciente Alemania 1

En la Figura 53 es posible observar como es el comportamiento de las dosis generadas por el controlador, en este caso también se tiene una dosis inicial de 100 μg al igual que el paciente Alemania 1, pero para este paciente se alcanza una mayor dosis máxima cuyo valor es de 123.1 μg y un valor final de dosis de 113.8 μg . Este resultado sirve para ilustrar como la introducción de los parámetros

personalizados de cada paciente permiten definir un valor de dosis propio incluso bajo las mismas restricciones dadas por la patología que ellos comparten.

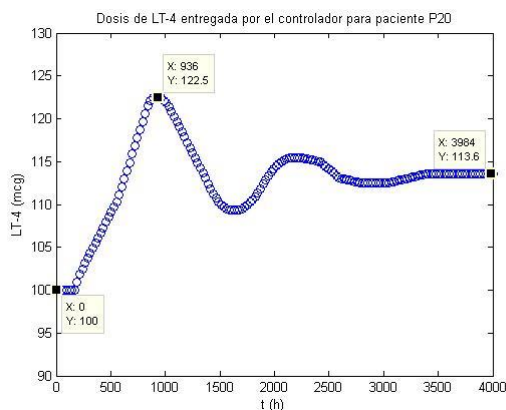


Figura 53. Dosis de Levotiroxina (LT-4) entregada por el controlador para Paciente P20

Al revisar los resultados obtenidos para los pacientes seleccionados para probar el desempeño del controlador por lógica difusa donde se asumía una función tiroidea conservada, así como los resultados conseguidos aquellos con patologías tiroideas donde dicha función tiroidea se veía alterada reduciendo la tasa de secreción de las hormonas tiroideas, se pudo observar que ante ambas condiciones el controlador por lógica difusa mantuvo un comportamiento satisfactorio logrando llevar al sistema hacia el punto de ajuste homeostático individualizado con un error inferior al 5% en todos los casos evaluados.

De igual modo se pudo observar que el valor de dosis inicial influye en el tiempo en que se estabiliza la dosis lo que incide en el tiempo que se estabiliza el sistema, lo que se ejemplificó en la Figura 43, donde la mejora en el tiempo que se alcanzaba la estabilidad del sistema ante la dosis fija era más palpable en donde el valor de dicha dosis (valor final de dosis obtenido por el controlador) tenía una mayor diferencia con el valor inicial de dosis suministrada por el controlador.

Los resultados también permiten apreciar que la reducción de la tasa de secreción de hormona tiroideas se ve reflejada en una respuesta más lenta del sistema y por ende se requiere de una mayor ventana de tiempo para poder observar como el controlador es capaz de alcanzar una dosis estable que lleve la respuesta de TSH hacia el punto de ajuste, tal y como se reflejó en las Figuras 51 y 53, pero a pesar de esa limitación logra alcanzar el objetivo de control y como consecuencia el objetivo terapéutico con un error menor al 5 %.

Capítulo 5

Conclusiones y recomendaciones

En el presente trabajo se desarrolló un simulador individualizado para el control del eje hipotálamo-pituitaria-tiroides, para lograr esto se empleó como base el simulador del sistema FBCS desarrollado por Eisenberg et al. (2008), para suministrar como entrada exógena las dosis diarias de Levotiroxina sódica como tratamiento de sustitución hormonal que permite alcanzar el valor de referencia homeostático individual de la hormona TSH.

Dicho valor de referencia es definido para cada paciente a partir de los parámetros propios generados por la aplicación del modelo de Goede et al. (2014).

Las dosis particulares para alcanzar dicho punto fueron generadas por un controlador por lógica difusa, dicho controlador permite sortear las no linealidades del sistema, la complejidad del modelo matemático de Eisenberg, las variaciones de parámetros individuales y las variaciones hechas sobre el mismo para simular las distintas patologías estudiadas.

Para alcanzar esto, en primera instancia se logró reproducir el modelo de Eisenberg et al. (2008) en lazo abierto a partir de los datos de entrada de TSH, T_4 y T_3 usados para el desarrollo de los sub modelos y luego juntando los mismos se logró cerrar el lazo.

También se logró reproducir el modelo de Goede et al. (2014) el cual nos permite dar el carácter individualizado al simulador, ya que a partir de la aplicación del mismo ante un conjunto de datos de entrada individuales de cada paciente que cumplen con criterios estipulados se generan los parámetros con los que es posible hallar un punto de ajuste homeostático propio para cada uno de ellos.

Ambos modelos se validaron de manera satisfactoria comparando los resultados con los datos presentados en la literatura. El modelo de Eisenberg et al. (2008) se comparó de forma cualitativa y cuantitativa y cuyo resultado obtenido permite mostrar la validez del modelo. Los mismos criterios fueron usados para validar el modelo de Goede et al. (2014) lo cual también permitió mostrar la validez del mismo.

La estrategia TISO (dos entradas- una salida) de control por lógica difusa permitió llevar la respuesta del sistema a las proximidades de cada uno de los puntos de ajustes homeostático para los pacientes eutiroideos con los que se puso a prueba, con errores que en ninguno de los casos alcanzo el

5%. Este control por lógica difusa también logró llevar hacia el punto de ajuste a los pacientes con las patologías analizadas en la presente investigación, tolerando de buena manera las variaciones hecha al modelo donde de igual manera se consiguieron errores en estado estacionario por debajo del 5%.

El simulador para el control individualizado del eje hipotálamo pituitaria tiroides también permitió mostrar la dinámica de dichas dosis hasta alcanzar el valor de dosis final necesaria para alcanzar ese objetivo en cada paciente, además de mostrar como varían las misma para distintos pacientes con idéntica patología tiroidea.

Con los resultados aquí conseguidos simulador para el control del eje hipotálamo- pituitaria- tiroides tiene el potencial de ser una importante herramienta que permita devolver la calidad de vida optima tanto a aquellos pacientes que a pesar de encontrarse dentro del rango normal para las hormonas tiroideas aún manifiestan clínica de trastorno tiroideo, como a aquellos con alguna patología tiroidea que pueda aprovechar el tratamiento con sustitución hormonal con Levotiroxina sódica, ya que las dosis determinada por el controlador pueden orientar al médico cual es la dosis ideal que permite llevar al valor de la hormona TSH hacia el punto de ajuste individual donde se alcanza la homeostasis del organismo.

Ese posible beneficio también incluye a los pacientes tiroidectomizados, a pesar que tal y como se mostró requieren en la simulación mayores ventanas de tiempo para alcanzar el punto de ajuste deseado. La prescripción del medicamento a partir del valor final de dosis determinado por el controlador permite reducir esos tiempos. Así de este modo, se puede mejorar el manejo de los mismos que en muchos casos requieren de múltiples ajustes de dosis en la búsqueda por parte del médico de conseguir una dosis que permita reducir o eliminar los síntomas de trastorno tiroideos que aquejan al paciente.

A partir de los resultados aquí presentados se sugieren las siguientes recomendaciones:

- Desarrollar una metodología que permita determinar de manera más precisa la dosis inicial del medicamento y así acortar los tiempos de respuesta de los pacientes con patologías que afectan la secreción de la hormona tiroidea.
- Aplicar métodos de control para sistemas a parámetros variantes con el fin de tratar de mejorar los tiempos de respuesta del sistema en especial para los pacientes tiroidectomizados.

Bibliografía

- Barrett, K., Barman, S., Boitano, S., & Brooks, H. (2010). Tiroides. *Ganong. Fisiología médica. 23a ed. DF, México, McGraw Hill.*
- Ben-Shachar, Rotem & Eisenberg, Marisa & Huang, Stephen & Distefano, John. (2012). Simulation of Post-Thyroidectomy Treatment Alternatives for Triiodothyronine or Thyroxine Replacement in Pediatric Thyroid Cancer Patients. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 22. 595-603. 10.1089/thy.2011.0355.
- Blakesley, V., Awni, W., Locke, C., Ludden, T., Granneman, G. R., & Braverman, L. E. (2004). Are bioequivalence studies of levothyroxine sodium formulations in euthyroid volunteers reliable?. *Thyroid*, 14(3), 191-200.
- Bequette, BW(2012) Challenges and Recent Progress in the Development of a Closed-loop Artificial Pancreas. *Annu Rev Control*. Dec;36(2):255-266.
- DiStefano III, J. (2013). *Dynamic systems biology modeling and simulation*. Academic Press.
- DiStefano 3rd, J. J., & Mak, P. H. (1978). Optimal control policies for the prescription of thyroid hormones. *Mathematical Biosciences*, 42(3-4), 159-186.
- DiStefano 3rd, J. J., & Mak, P. H. (1979). On model and data requirements for determining the bioavailability of oral therapeutic agents: application to gut absorption of thyroid hormones. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 236(3), R137-R141.
- Drake R, Volg W, Mitchell A. (2005). Gray Anatomía para estudiantes. 38ª edición. Elsevier. Madrid
- Eisenberg, M., Samuels, M., & DiStefano III, J. J. (2006). L-T4 bioequivalence and hormone replacement studies via feedback control simulations. *Thyroid*, 16(12), 1279-1292.
- Eisenberg, M., Samuels, M., & DiStefano III, J. J. (2008). Extensions, validation, and clinical applications of a feedback control system simulator of the hypothalamo-pituitary-thyroid axis. *Thyroid*, 18(10), 1071-1085.
- Esteva E. (2010). Trastornos tiroideos. Tratamiento. *Ámbito Farmacéutico Educación Sanitaria*. vol 29 núm 6 noviembre-diciembre. www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-X0212047X10875655-S300 pp 61-66.
- Ferrairó Pons S. (2007). Modelado de grandes sistemas distribuidos (sistemas fisiológicos). Departamento de Tecnología Informática y Computación, Universidad de Alicante. España.

- Goede, S. L., Leow, M. K. S., Smit, J. W., & Dietrich, J. W. (2014). A novel minimal mathematical model of the hypothalamus–pituitary–thyroid axis validated for individualized clinical applications. *Mathematical biosciences*, 249, 1-7.
- Goede, S. L., Leow, M. K. S., Smit, J. W., Klein, H. H., & Dietrich, J. W. (2014). Hypothalamus–pituitary–thyroid feedback control: implications of mathematical modeling and consequences for thyrotropin (TSH) and free thyroxine (FT4) reference ranges. *Bulletin of mathematical biology*, 76(6), 1270-1287.
- González, R., & Cipriano, A. (2016). Control difuso con estimador de estados para sistemas de páncreas artificial. *Revista Iberoamericana de Automática E Informática Industrial*, 13(4), 393-402.
- Hall J. (2010) Tratado de Fisiología Médica. 12 edición. Elsevier. Madrid.
- Jonklaas, J., Bianco, A. C., Bauer, A. J., Burman, K. D., Cappola, A. R., Celi, F. S., ... & Sawka, A. M. (2014). Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*, 24(12), 1670-1751.
- Khoo M. (2000) *Physiological control system Analysis, Simulation and Estimation*. IEEE. New York. US
- Leow, M. K. S., & Goede, S. L. (2014). The homeostatic set point of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis–maximum curvature theory for personalized euthyroid targets. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 11(1), 35
- Leal, L. (2016). Sistema de control bi-hormonal para la regulación de glucosa sanguínea (Tesis de maestría, Universidad de los Andes)
- Mayer, D. G., & Butler, D. G. (1993). Statistical validation. *Ecological modelling*, 68(1-2), 21-32.
- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. (2016) American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-1421.
- Ross, T. J. (2005). *Fuzzy logic with engineering applications*. John Wiley & Sons.
- Sepulveda López, R. M. (2004). Control de presión arterial mediante nitroprusiato de sodio empleando lógica difusa (Doctoral dissertation, Tecnológico de Monterrey).
- Ying, H. (2000). *Fuzzy control and modeling: analytical foundations and applications*. Wiley-IEEE Press.
- Zadeh L. A., "Fuzzy sets," *Information and Control*, 8, 338-353, 1965.

Apéndice A

A.1 Descripción sub modelo Hormona tiroidea (TH)

A continuación, se presenta la implementación detallada del sub modelo de Hormona Tiroidea en Simulink®

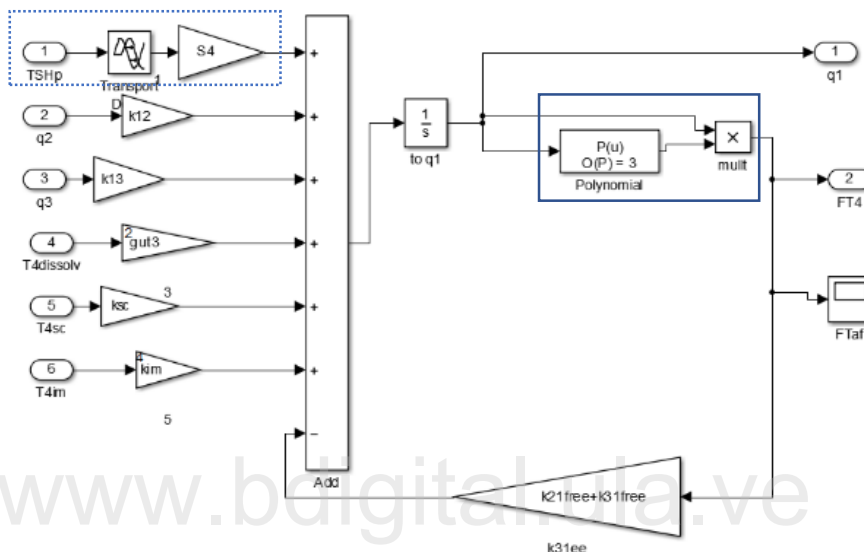


Figura 54 Implementación en Simulink subsistema q1.

Nota: La Figura completa refleja la implementación de la ecuación (4). En el recuadro punteado se resalta la ecuación (10)(b) que refleja la respuesta de la glándula tiroides para la secreción de T_4 ante la estimulación de TSH. En el recuadro sólido se implementa el modelo algebraico polinomial de unión a proteínas plasmáticas para las hormona T_4 de dado por la ecuación (12).

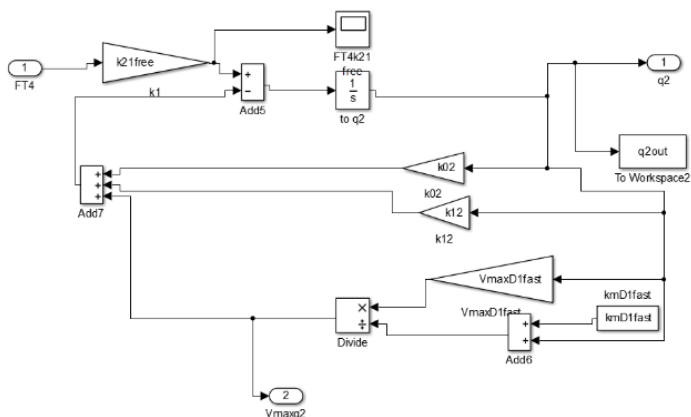


Figura 55 Implementación en Simulink subsistema q2.

Nota: La Figura refleja la implementación de la ecuación (5) para el intercambio de T_4 en tejidos rápidos (principalmente hígado y riñón).

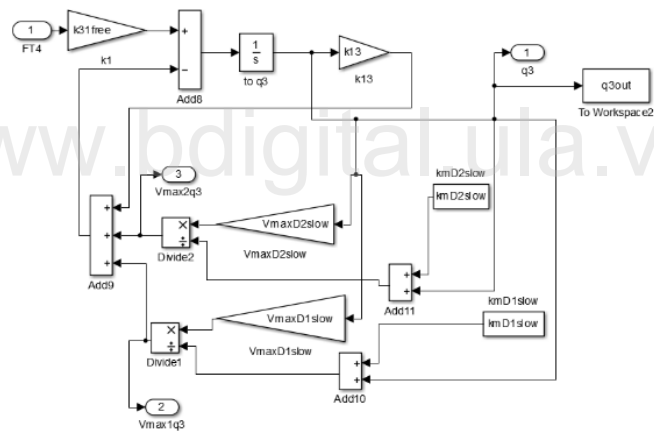


Figura 56 Implementación en Simulink subsistema q3.

Nota: La Figura refleja la implementación de la ecuación (6) para el intercambio de T_4 en tejidos lentos (tejido músculo-esquelético).

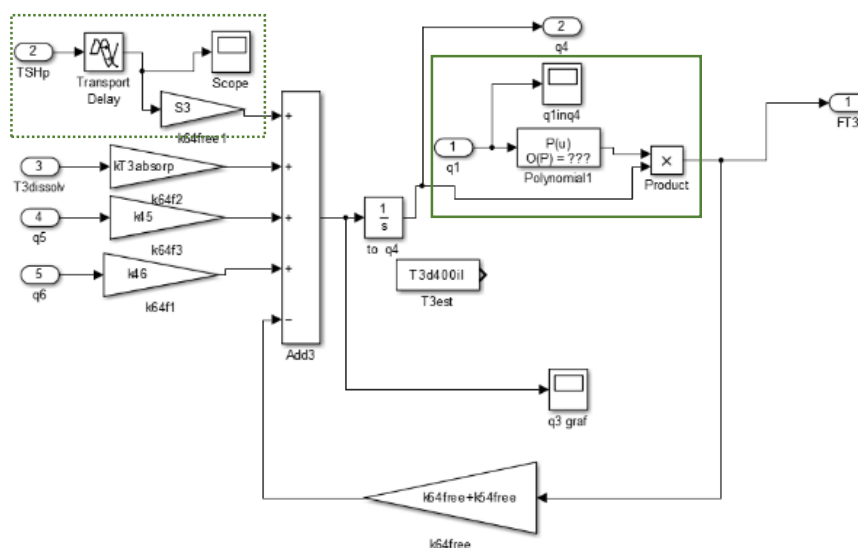


Figura 57 Implementación en Simulink subsistema q4.

Nota: La Figura completa refleja la implementación de la ecuación (7). En el recuadro punteado se resalta la ecuación (10)(b) que refleja la respuesta de la glándula tiroides para la secreción de T_3 ante la estimulación de TSH. En el recuadro sólido se implementa el modelo QSSA polinomial de unión a proteínas plasmáticas para la hormona T_3 de dado por la ecuación (11).

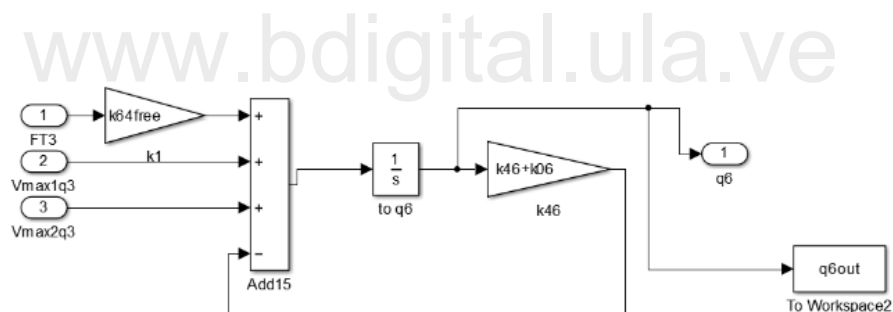


Figura 58 Implementación en Simulink subsistema q5.

Nota: La Figura refleja la implementación de la ecuación (8) para el intercambio de T_3 en tejidos rápidos (principalmente hígado y riñón).

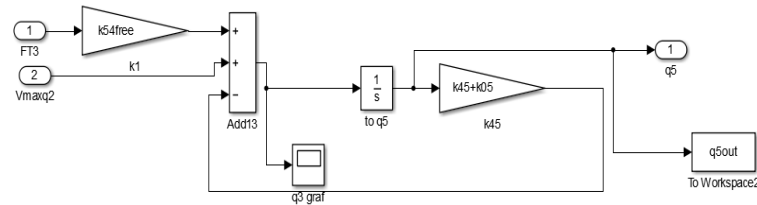


Figura 59 Implementación en Simulink subsistema q_6 .

Nota La Figura refleja la implementación de la ecuación (9) para el intercambio de T_3 en tejidos lentos (tejido músculo-esquelético).

A.2 Sub modelo de absorción intestinal y otras entradas exógenas

Se presenta a continuación en detalle la implementación en Simulink® para el sub modelo y otras entradas exógenas

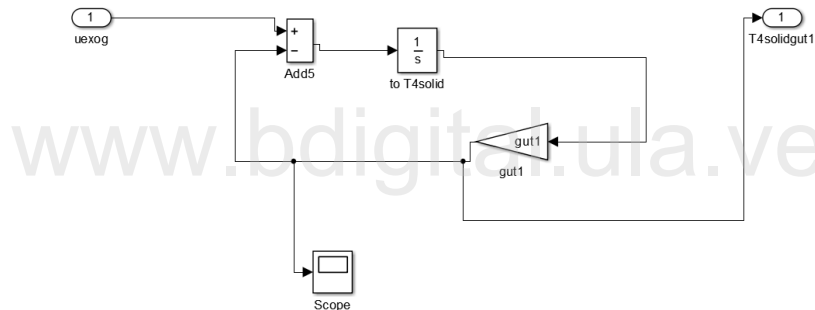


Figura 60 Implementación en Simulink subsistema $T_{4\text{ Solid}}$.

Nota: La Figura refleja la implementación de la ecuación (13) para la digestión de T_4 exógeno (Levotiroxina sodica (LT_4))

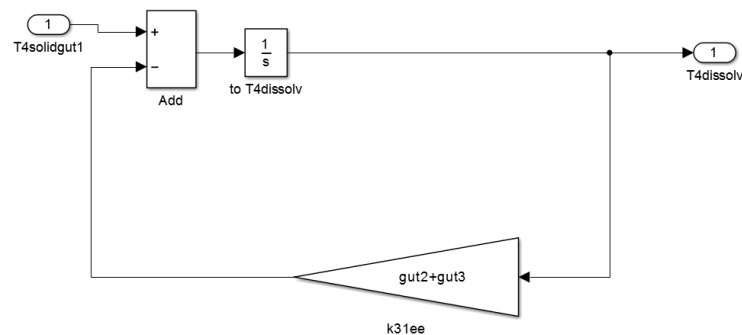


Figura 61 Implementación en Simulink subsistema $T_{4\text{ dissolv}}$.

Nota: La Figura refleja la implementación de la ecuación (14) para la absorción y excreción de T_4 exógeno

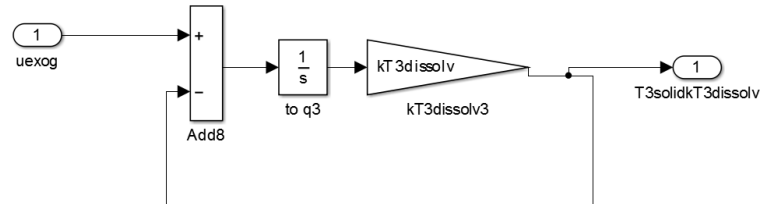


Figura 62 Implementación en Simulink subsistema T_{3solid} .

Nota: La Figura refleja la implementación de la ecuación (15) para la digestión de T_3 exogeno.

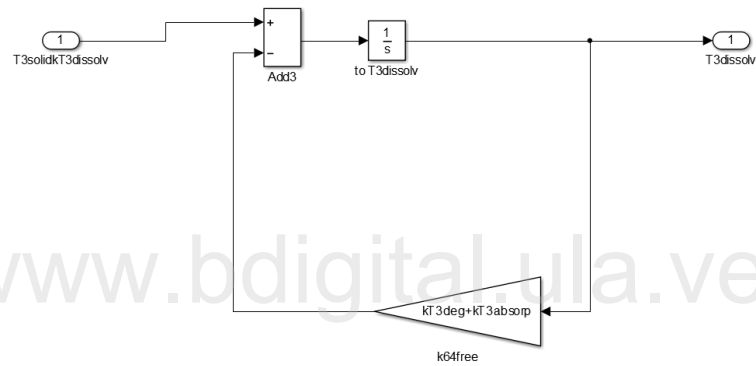


Figura 63 Implementación en Simulink subsistema $T_{3dissolv}$.

Nota: La Figura refleja la implementación de la ecuación (16) para la degradacion y absorción de T_3 exogeno

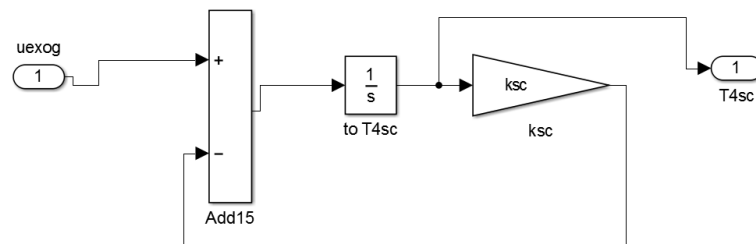


Figura 64 Implementación en Simulink subsistema T_{4sc} .

Nota: La Figura refleja la implementación de la ecuación (17) para la absorción sub cutanea de T_4 exogeno

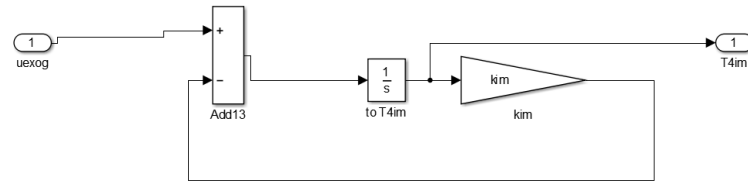


Figura 65 Implementación en Simulink subsistema T_{4im} .

Nota: La Figura refleja la implementación de la ecuación (18) para la absorción intramuscular de T_4 exogeno

www.bdigital.ula.ve

Apéndice B

Tabla 11. Parámetros simulador FBCS eje pituitaria tiroides Eisenberg et al. (2008)

Parámetro	Valor	unidad	Fuente
A	0.000289	---	Mak y DiStefano (1973) ajustado a los datos de Robbins y Bartalena (1986)
B	0.000214	μmol^{-1}	Mak y DiStefano (1973) ajustado a los datos de Robbins y Bartalena (1986)
C	0.000128	μmol^{-2}	Mak y DiStefano (1973) ajustado a los datos de Robbins y Bartalena (1986)
D	-8.83×10^{-6}	μmol^{-3}	Mak y DiStefano (1973) se ajustado a los datos de Robbins y Bartalena (1986)
a	0.00395	---	Mak y DiStefano (1973) se ajustado a los datos de Robbins y Bartalena (1986)
b	0.00185	μmol^{-1}	Mak y DiStefano (1973) se ajustado a los datos de Robbins y Bartalena (1986)
c	0.000610	μmol^{-2}	Mak y DiStefano (1973) se ajustado a los datos de Robbins y Bartalena (1986)
d	0.000505	μmol^{-3}	Mak y DiStefano (1973) se ajustado a los datos de Robbins y Bartalena (1986)
k02	0.0189	h^{-1}	ajustado a los datos de Pilo et al. (1990)
k05	0.207	h^{-1}	ajustado a los datos de Pilo et al. (1990)
k12	0.868	h^{-1}	ajustado a los datos de Pilo et al. (1990)
k13	0.108	h^{-1}	ajustado a los datos de Pilo et al. (1990)
k45	5.37	h^{-1}	ajustado a los datos de Pilo et al. (1990)
k46	0.0689	h^{-1}	ajustado a los datos de Pilo et al. (1990)
k21free	1503	h^{-1}	ajustado a los datos de Pilo et al. (1990)
k31free	584	h^{-1}	ajustado a los datos de Pilo et al. (1990)
k54free	2043	h^{-1}	ajustado a los datos de Pilo et al. (1990)
k64free	127	h^{-1}	ajustado a los datos de Pilo et al. (1990)
k21	0.544	h^{-1}	ajustado a los datos de Pilo et al. (1990)
k31	0.211	h^{-1}	ajustado a los datos de Pilo et al. (1990)
k54	9.24	h^{-1}	ajustado a los datos de Pilo et al. (1990)
k64	0.573	h^{-1}	ajustado a los datos de Pilo et al. (1990)
kdegT3B	0.037	h^{-1}	ajustado a los datos de Blakesley et al. (2004)
fphase	-3.71	h^{-1}	ajustado a los datos de Blakesley et al. (2004)
A0	581	$\mu\text{mol} * \text{h}^{-1}$	ajustado a los datos de Blakesley et al. (2004)
B0	1166	$\mu\text{mol} * \text{h}^{-1}$	ajustado a los datos de Blakesley et al. (2004)
k3=k4	0.118	$\mu\text{mol} * \text{h}^{-1}$	ajustado a los datos de Blakesley et al. (2004)
kdegTSH	0.756	h^{-1}	Ridgway et al. (5), Odell et al. (4), Kuku et al. (3)
VdTSH	3.5	L	Ridgway et al. (5), Odell et al. (4), Kuku et al. (3)

Tabla 12. Parámetros simulador FBCS eje pituitaria tiroides Eisenberg et al. (2008) (continuación)

Parámetro	Valor	unidad	Fuente
Vp	3	L	Valor de la literatura
KmD1fast	0.03	μmol	Goswami and Rosenberg (1988), actualizado por Sharifi and St. Germain(1992)
KmD1slow	1.0	μmol	Goswami and Rosenberg (1988), actualizado por Sharifi and St. Germain(1992)
KmD2slow	0.075	μmol	Bianco et al. (9)
VmaxD1fast	3.85x10 ⁻⁴	h ⁻¹	reajustado para los datos Blakesley et al. (2004)
VmaxD1slow	6.63 x10 ⁻⁴	h ⁻¹	reajustado para los datos Blakesley et al. (2004)
VmaxD2slow	0.00109	h ⁻¹	reajustado para los datos Blakesley et al. (2004)
S3	3.71 x10 ⁻⁴	μmol ⁻¹	reajustado para los datos Blakesley et al. (2004)
S4	0.00168	μmol ⁻¹	reajustado para los datos Blakesley et al. (2004)
gut1	1.3	h ⁻¹	DiStefano and Mak (1979)
gut2	0.119	h ⁻¹	DiStefano and Mak (1979), reajustado para los datos Blakesley et al. (2004)
gut3	0.881	h ⁻¹	DiStefano and Mak (1979), reajustado para los datos Blakesley et al. (2004)
kT3absorp	0.882	h ⁻¹	ajustado a los datos de Ueda et al. (1996)
kT3deg	0.118	h ⁻¹	ajustado a los datos de Ueda et al. (1996)
kT3dissol	1.78	h ⁻¹	ajustado a los datos de Ueda et al. (1996)
kSC	0.034	h ⁻¹	Hays (2007)
kIM	0.068	h ⁻¹	Hays (2007)

Fuente: Eisenberg et al. (2008)

Glosario

Adenohipófisis: f. Lóbulo anterior de la hipófisis, que segrega hormona de crecimiento, ACTH, prolactina, TSH y gonadotropinas. Se encuentra conectada con el hipotálamo mediante el tallo hipofisario, que a su vez sustenta el sistema porta, gracias al cual las hormonas hipotalámicas liberadoras e inhibitoras son transportadas para alcanzar las células hipofisarias, lo que posibilita la integración neuroendocrina.

Autoinmune: Es una enfermedad causada porque el sistema inmunitario ataca las células del propio organismo.

Cartilago cricoides: es el más inferior de los cartílagos de la laringe, se interpone entre el cartilago tiroides y la tráquea. Es impar y se le describe habitualmente con forma de anillo de sello, rodeando completamente la vía aérea.

Catabolismo: Fase del proceso del metabolismo en la cual se destruye la sustancia de los seres vivos.

Conducto tirogloso: es una estructura anatómica del cuello que se forma durante el desarrollo embrionario por una evaginación de la lengua primitiva que emigra hacia la zona anterior de la región cervical para formar la glándula tiroides.

Dióxido de carbono: Gas inodoro e incoloro que se desprende en la respiración, en las combustiones y en algunas fermentaciones.

Epífisis: Cada uno de los extremos ensanchados de los huesos largos, situados a ambos lados de la parte larga central o diáfisis.

Epitelio: Tejido constituido por células íntimamente unidas, planas o prismáticas, que recubre la superficie externa del cuerpo y de ciertos órganos interiores.

Farmacocinética es la rama de la farmacología que estudia los procesos a los que un fármaco es sometido a través de su paso por el organismo. Trata de dilucidar qué sucede con un fármaco desde el momento en el que es administrado hasta su total eliminación del cuerpo.

Fisiología: Parte de la biología que estudia los órganos de los seres vivos y su funcionamiento.

Fisiopatología: Parte de la biología que estudia el funcionamiento de un organismo o de un tejido durante el curso de una enfermedad.

Funciones Michaelis-Menten: La cinética de **Michaelis-Menten** describe la velocidad de reacción de muchas reacciones enzimáticas. .

Gasto cardíaco o débito **cardíaco** al volumen de sangre expulsado por un ventrículo en un minuto.

Gen: Partícula de material genético que, junto con otras, se halla dispuesta en un orden fijo a lo largo de un cromosoma, y que determina la aparición de los caracteres hereditarios en los seres vivos.

Glándula: Órgano que se encarga de elaborar y segregar sustancias necesarias para el funcionamiento del organismo o que han de ser eliminadas por este.

Glándulas endocrinas: son un conjunto de glándulas que producen sustancias mensajeras llamadas hormonas, vertiéndolas sin conducto excretor.

Hipotálamo: Parte del encéfalo situada en la zona central de la base del cerebro que controla el funcionamiento del sistema nervioso y la actividad de la hipófisis.

Laringe: Órgano del conducto respiratorio, situado entre la tráquea y la faringe, que tiene forma conoide y está revestido interiormente de una membrana mucosa con cinco cartílagos principales, el mayor de los cuales (tiroides) constituye la protuberancia de la nuez y otros dos las cuerdas vocales; su principal función es la de proteger la entrada de las vías respiratorias inferiores e interviene en la producción de la voz.

Libido: Deseo de placer, en especial de placer sexual.

Lobectomía: Extirpación quirúrgica de un lóbulo de un órgano o glándula

Metabolismo: Conjunto de los cambios químicos y biológicos que se producen continuamente en las células vivas de un organismo

Neoplasia: Formación anormal en alguna parte del cuerpo de un tejido nuevo de carácter tumoral, benigno o maligno.

Patología: Parte de la medicina que estudia los trastornos anatómicos y fisiológicos de los tejidos y los órganos enfermos, así como los síntomas y signos a través de los cuales se manifiestan las enfermedades y las causas que las producen.

Presión arterial diastólica o (la baja), es la presión que la sangre ejerce cuando el corazón se relaja para volver a llenarse de sangre.

Presión arterial media: Es la media aritmética de los valores de las presiones sistólicas y diastólicas.

Presión arterial sistólica: corresponde al valor máximo de la presión arterial en sístole (cuando el corazón se contrae)

Proteínas son moléculas formadas por aminoácidos que están unidos por un tipo de enlaces conocidos como enlaces peptídicos

Proteínas G son una familia de proteínas acopladas a sistemas efectores que se unen a GDP – GTP; poseen tres subunidades que les confiere diversidad, por lo que son denominadas también heterotriméricas.

Ramas AFERENTE “Que transmite algo” Desde una parte periférica del organismo a otra mas central.

Ramas EFERENTE “Que transmite algo” Desde una parte central del organismo a otra mas periférica.

Segundo mensajero. Señal química que se genera dentro de una célula cuando una hormona (el primer mensajero) se une a su receptor.

Sinapsis: Región de comunicación entre la neurita o prolongación citoplasmática de una neurona y las dendritas o el cuerpo de otra.

Síntoma es la referencia subjetiva que da un enfermo de la percepción que reconoce como anómala o causada por un estado patológico o una enfermedad

Sistema porta se define como un sistema común para los organismos, en que un conducto o vía, comúnmente de irrigación o transporte, se divide ramificándose en pequeños conductos hasta un punto en el que estos conductillos vuelven a unirse des ramificándose para volver a formar la vía principal sin cambiar de función.

Tiroidectomizado: Relativo al paciente o situación en la que se ha extirpado la glándula tiroides

Tráquea: Conducto respiratorio de los vertebrados, formado por anillos cartilaginosos, que empieza en la laringe y desciende por delante del esófago hasta la mitad del pecho, donde se bifurca formando los bronquios.