

**PRESENTACIÓN DEL PÓSTER A LA CONVOCATORIA:**

**CONTENIDO DEL PÓSTER**

<b>Universidad</b>	Universidad Libre de Pereira
<b>Programa Académico</b>	Ingeniería Comercial
<b>Nombre del Semillero</b>	
<b>Nombre del Grupo de Investigación (si aplica)</b>	Ingeniería aplicada
<b>Línea de Investigación (si aplica)</b>	Modelos matemáticos aplicados a la Ingeniería
<b>Nombre del Tutor del Semillero</b>	César Augusto Peñuela Meneses
<b>Email Tutor</b>	<a href="mailto:capenuela@unilibrepereira.edu.co">capenuela@unilibrepereira.edu.co</a>
<b>Título del Proyecto</b>	Determinación de la capacidad de dos tipos de modelos matemáticos para predecir la respuesta a la quimioterapia y el pronóstico de pacientes con diferentes estadios de cáncer de mama.
<b>Autores del Proyecto</b>	Salazar Gutiérrez Guillermo, Gutiérrez John Esteban
<b>Ponente (1)</b>	Salazar Gutiérrez Guillermo
<b>Documento de Identidad</b>	10.123.971
<b>Email</b>	<a href="mailto:gsalazar.comercial@unilibrepereira.edu.co">gsalazar.comercial@unilibrepereira.edu.co</a>
<b>Ponente (2)</b>	Gutiérrez John Esteban
<b>Documento de Identidad</b>	1.225.088.583
<b>Email</b>	<a href="mailto:jegutierrez.comercial@unilibrepereira.edu.co">jegutierrez.comercial@unilibrepereira.edu.co</a>
<b>Teléfonos de Contacto</b>	301-2423717, 312-7582314
<b>Nivel de formación de los estudiantes ponentes (Semestre)</b>	V semestre
<b>MODALIDAD</b>	<b>PÓSTER</b>
<b>Área de la investigación (seleccionar una- Marque con una x)</b>	Ciencias Naturales
	<b>Ingenierías y Tecnologías</b> <b>X</b>
	Ciencias Médicas y de la Salud.
	Ciencias Agrícolas
	Ciencias Sociales
	Humanidades
	Artes, arquitectura y diseño

# **Determinación de la capacidad de dos tipos de modelos matemáticos para predecir la respuesta a la quimioterapia y el pronóstico de pacientes con diferentes estadios de cáncer de mama.**

Gutiérrez John Esteban<sup>1</sup>, Salazar Gutiérrez Guillermo<sup>2</sup>, Peñuela Meneses César Augusto<sup>3</sup>

## **Resumen:**

El cáncer de mama es la principal causa de muerte en las mujeres. Uno de los principales tratamientos es la quimioterapia. La investigación sobre la efectividad de ésta se ha desarrollado tanto *in vivo* como *in vitro*, pero con grandes desventajas que limitan su confiabilidad. El modelamiento matemático es una herramienta en la investigación del tratamiento y evolución del cáncer. El objetivo de esta investigación es determinar la capacidad del modelamiento matemático para predecir la respuesta a la quimioterapia y el pronóstico en cáncer de mama. Se recopilará y analizará la información disponible en dos clínicas oncológicas de la ciudad de Pereira entre 2000-2010 y se realizarán predicciones para el periodo 2011-2016 determinando la correlación con los datos reales.

**Palabras claves:** modelos matemáticos, cáncer de mama, quimioterapia, predicción, pronóstico, supervivencia.

## **1. Planteamiento del Problema**

El cáncer es la principal causa de muerte en el mundo, y con tendencia a aumentar debido a factores de riesgo medioambientales como: fumar, dieta pobre en frutas y verduras, inactividad física, consumo de alcohol, sobrepeso, obesidad, contaminantes ambientales, radiaciones, etc. El cáncer de mama es la principal causa de muerte en las mujeres.

Actualmente existen 5 tipos de tratamiento para el cáncer: cirugía, radioterapia, terapia génica (dirigida contra un gen o una proteína), inmunoterapia y quimioterapia.

Con relación a los fármacos quimioterapéuticos, éstos actúan principalmente a través de los siguientes mecanismo de acción:

- Intercalación con el ADN (causando alargamiento, rigidez y desenrollado de la doble hélice).
- Inhibición de la síntesis y reparación del ADN
- Inhibición de la topoisomerasa II
- Inducción de mutaciones letales
- Activación de la apoptosis (muerte celular programada)

Sin embargo los agentes quimioterapéuticos no solo atacan las células cancerosas, sino también las células sanas que tienen altas tasa de división celular como son las células de la piel, pelo, uñas, tubo digestivo y

---

<sup>1</sup> Estudiante de Ingeniería Comercial, V semestre, Universidad Libre de Pereira, [jegutierrez.comercial@unilibrepereira.edu.co](mailto:jegutierrez.comercial@unilibrepereira.edu.co)

<sup>2</sup> Estudiante de Ingeniería Comercial, V semestre, Universidad Libre de Pereira, [gsalazar.comercial@unilibrepereira.edu.co](mailto:gsalazar.comercial@unilibrepereira.edu.co)

<sup>3</sup> Docente investigador, Facultad de Ingenierías, Universidad Libre de Pereira, [capenuela@unilibrepereira.edu.co](mailto:capenuela@unilibrepereira.edu.co)

sanguíneas. Por ello se han buscado estrategias para aumentar la efectividad de dichos fármacos y disminuir sus reacciones adversas. La combinación de fármacos tiene muchas ventajas: ataca diferentes dianas, incrementa la eficacia terapéutica, reduce la toxicidad y la adquisición de resistencia fenotípica (Avecilla Martínez, 2016).

Los ensayos para evaluar la efectividad de los fármacos antitumorales (quimioterapéuticos) pueden ser desarrollados en estudios tanto *in vivo* como *in vitro*. Con relación a los estudios *in vivo* se ha reconocido que tienen una menor capacidad de repetición, con errores experimentales sensiblemente superiores, susceptibles a sesgos procedentes de variables difíciles de controlar, y limitaciones éticas por tratarse de estudios en humanos o en animales (Avecilla Martínez, 2016) .

Por otra parte, los protocolos de los Ensayos de Líneas Celulares Tumorales (ELCT) se basan en laboriosos ensayos experimentales, que en ocasiones, entre distintos laboratorios, presentan diferencias fundamentales en la preparación, proporciones y conservación de los reactivos, incluyendo variaciones en el pH y la temperatura de trabajo. Cada ensayo de viabilidad celular “*in vitro*” utilizando ELCT tiene sus propias ventajas e inconvenientes, y es difícil indicar el ensayo más conveniente que permita una mejor evaluación. La falta de estandarización de los ELCT limita las comparaciones rigurosas de los resultados y además implica una pérdida importante de información y el riesgo de conclusiones erróneas (Avecilla Martínez, 2016).

Un tercer enfoque para el estudio de la efectividad de los agentes quimioterapéuticos se podría realizar a través de modelos matemáticos, que consisten en emplear funciones matemáticas para expresar hechos, variables, parámetros y entidades que se utilizan para relacionar dos variables de estudio y analizar comportamientos de sistemas complejos difíciles de analizar en la realidad. Esto es el arte de traducir problemas a un destino más aplicable, por medio funciones matemáticas que proporcionan una visión con base a unos análisis numéricos y teóricos obtenidos previamente, otorgando respuestas y orientaciones útiles para su aplicación. Los modelos matemáticos utilizan para tal fin herramientas como: ecuaciones algebraicas empíricas, procesos estocásticos o ecuaciones diferenciales.

Con la aplicación de estos modelos matemáticos en la investigación del cáncer se pretende identificar el tipo de interacción existente entre diferentes fármacos, calcular la proporción de cada uno en la formulación combinada, determinar la efectividad para eliminar células cancerosas (Avecilla Martínez, 2016) y predecir la evolución y desenlace de la enfermedad (Ocaña Riola, 2009).

En Colombia son limitados los recursos destinados para la investigación, y los estudios *in vitro* son, en general, muy costosos, toda vez que se requieren recursos humanos, logísticos, y tecnológicos, para el cultivo de células cancerosas. En tal sentido, la aplicación de modelos matemáticos mejoraría las herramientas disponibles para la investigación en el tratamiento del cáncer, ayudando a solucionar algunos de los problemas de los estudios tanto *in vitro* como *in vivo*.

El modelamiento matemático de diversos fenómenos comenzó en el siglo XVIII, pero sólo en las últimas 3 décadas ha habido un interés creciente por diseñar y aplicar modelos matemáticos para la investigación en ciencias de la salud. A nivel regional no existe mucha evidencia de éste tipo de enfoque para estudiar la respuesta al tratamiento del cáncer de mama con agentes antitumorales ni para pronosticar la evolución de los pacientes con diferentes estadios de dicha neoplasia.

Por todo lo anteriormente expuesto, a través de este trabajo investigativo se guía bajo la siguiente interrogante: ¿Es posible determinar y predecir, por medio de un modelo matemático, la efectividad de los agentes quimioterapéuticos en el tratamiento del cáncer de mama?

## 2. Referente teórico:

Los modelos matemáticos presentan varias ventajas con relación a los ELCT (Avecilla Martinez, 2016):

- Permiten identificar y cuantificar la dosis-respuesta de células tumorales a la acción de un agente antitumoral individual: describiendo no sólo la  $DL_{50}$  (dosis que disminuye la población de células tumorales al 50%), sino también otros parámetros como: la asíntota ( $K$ ),  $LD_K$ : dosis necesaria para alcanzar el valor asintótico  $K$  (que produce el 100% de la inhibición), la tasa máxima y media del proceso y la fase de latencia (dosis en la cual la tasa del proceso se puede considerar despreciable y corresponde al punto de inflexión inferior de la curva).
- Proveen estimaciones paramétricas que caracterizan la respuesta como criterio estándar que facilitan comparaciones entre los efectos de diferentes compuestos.
- Permiten determinar y cuantificar si el mecanismo de interacción entre dos agentes es de acción independiente (AI) o de adición de concentraciones, como también identificar y cuantificar el tipo de efecto interactivo (sinérgico, antagónico o nulo).
- Son de aplicación simple, simplifican el protocolo, economizan los esfuerzos experimentales, evitan los resultados desagradablemente inesperados que a veces producen los diseños intuitivos y permiten la extrapolación a ensayos *in vitro* e *in vivo*.
- El modelo que tiene más probabilidad de ser correcto, tanto de forma globalizada como para el cáncer de mama en particular, es el de Weibull.

Por lo tanto los modelos matemáticos mejoran, ayudan y guían al investigador a calcular, y en ocasiones a predecir, de una manera más precisa los resultados obtenidos en ELCT, y de esta forma permiten caracterizar, identificar y cuantificar la acción de agentes antitumorales *in vitro* en ELCT antes de su aplicación en estudios clínicos *in vivo* (Avecilla Martinez, 2016).

Además de las dosis de agentes quimioterapéuticos es importante tener en cuenta los efectos del tiempo sobre las acciones de los agentes antitumorales. Muchas de las variables analizadas en la investigación biomédica muestran valores que cambian con el tiempo, como por ejemplo: la presión arterial, el número de células CD4 o el estado del paciente durante el transcurso de una enfermedad, entre otros. Una forma de manipular eventos aleatorios dentro de un modelo matemático es a través de análisis estocásticos de Markov. En éste, los valores que toma la variable  $X$  en el tiempo  $t$  suelen denotarse por  $X(t)$ . Así,  $X(t_1)$ ...  $X(t_k)$  forman una secuencia denominada proceso estocástico. Cada uno de estos valores reciben el nombre de estados, de manera que durante su evolución en el tiempo el proceso estará sujeto a cambios de estado o transiciones entre diferentes estados. Se denomina espacio de estados a todos los posibles valores que pueda tomar la variable que define el proceso (Ocaña Riola, 2009).

El análisis de procesos estocásticos permite predecir el estado en que se encontrará el proceso en el futuro a partir de la información disponible sobre su pasado. En el proceso de Markov, el estado futuro dependerá solo del estado en que se encuentre en el presente, pero no de su historia pasada (Ocaña Riola, 2009). Dependiendo de las condiciones particulares de cada estudio, la metodología para el análisis de datos difiere:

cuando los valores que puede tomar el proceso son discretos suele hablarse de Cadenas de Markov, mientras que el término Proceso de Markov suele reservarse para procesos con espacio de estados continuos (Ocaña Riola, 2009). Tanto las cadenas como los procesos de Markov pueden ser no homogéneos u homogéneos dependiendo de si las probabilidades de transición cambian con el tiempo o si éstas permanecen constantes (Ocaña Riola, 2009). Los pasos para construir y analizar una cadena de Markov (para fenómeno con valores discretos) son (Ocaña Riola, 2009):

- Definición de los estados del proceso y los mecanismos de transición entre ellos
- Selección del modelo markoviano más apropiado para el estudio del proceso (homogéneo o no homogéneo) .
- Determinación de las probabilidades de transición entre estados.
- Análisis de la evolución de fenómeno en el tiempo: hacer predicciones de la probabilidad futura en un tiempo  $n$  multiplicando la matriz por ella misma  $n : P \times P = P^2$ ;  $P^2 \times P = P^3$ , y así sucesivamente

El análisis de procesos de Markov (para fenómeno con valores continuos) es más complejo, y para tal fin se han utilizado diferentes técnicas como: resolución de ecuaciones diferenciales, algoritmos basados en datos de panel, métodos paramétricos y aproximaciones no paramétricas (Ocaña Riola, 2009). Bajo este tratamiento estocástico se podría estimar la evolución de la enfermedad y lidiar con la incertidumbre que se genera en el modelo matemático ante variaciones en el tiempo de los parámetros del sistema.

### 3 Objetivos

La propuesta de investigación proyecta la búsqueda de los siguientes objetivos.

#### **General:**

Determinar la capacidad de dos tipos de modelos matemáticos para predecir la respuesta a la quimioterapia y el pronóstico de pacientes con diferentes estadios de cáncer de mama en dos clínicas oncológicas de la ciudad de Pereira durante los años 2000 al 2016.

#### **Específicos:**

- Identificar la distribución de frecuencias relativas y absolutas de los diferentes estadios del Cáncer de mama y la velocidad de progresión de un estadio al siguiente en pacientes tratados en dos clínicas oncológicas de la ciudad de Pereira durante los años 2000 al 2016.
- Calcular y predecir mediante el modelo matemático de Weibüll (de tipo algebraico/exponencial) la probabilidad de respuesta sinérgica o antagónica entre los fármacos quimioterapéuticos utilizados en los diferentes estadios del cáncer de mama.
- Determinar mediante el modelo matemático de Markov la matriz probabilística que permita predecir la evolución de un estadio del cáncer de mama al siguiente.

#### **Metodología:**

- Recolectar la información sobre cáncer de mama disponible en dos clínicas oncológicas de la ciudad de Pereira entre los años 2000 y 2016.

- Analizar la morbimortalidad según las siguientes variables: Edad al momento del diagnóstico, número de hijos, uso de anticonceptivos hormonales, estadio del cáncer, tipo histológico, cirugía realizada, quimioterapia y radioterapia recibida.
- Utilizar el modelo de Weibull para describir los efectos citotóxicos de los agentes quimioterapéuticos y determinar los parámetros de K, DL<sub>50</sub>, número de dosis a utilizar.
- Emplear el modelo estocástico basado en las cadenas de Márkov para determinar las probabilidades de transición de un estadio del cáncer de mama a los siguientes.
- Los datos estadísticos del periodo 2000-2010 se utilizarán para realizar el modelamiento matemático, y con esto se realizarán las predicciones para el periodo 2011-2016 para poder compararlas con los datos reales y determinar su correlación.
- Se creará una hoja de cálculo en Excel y el análisis estadístico se realizará con programas como Matlab o Scilab.
- Para analizar las cadenas de Markov se utilizará un software que permita programar macros: SAS ([www.sas.com](http://www.sas.com)), Stata ([www.stata.com](http://www.stata.com)), SPLUS ([www.insightful.com](http://www.insightful.com)) o R ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)) Relex Markov ([www.relex.com](http://www.relex.com)), DecisionPro ([www.vanguardsw.com](http://www.vanguardsw.com)) o TreeAge Pro ([www.treeage.com](http://www.treeage.com)).

### **Resultados esperados:**

- Obtener una correlación estadísticamente significativa entre los valores de progresión y de respuesta a la quimioterapia del cáncer de mama predichos con el modelo matemático y los datos obtenidos de las bases de datos de dos clínicas oncológicas de la ciudad de Pereira durante los años 2000 al 2016 con el fin de establecer el grado de confiabilidad que tienen los modelos matemáticos para predecir la evolución y desenlace del cáncer de mama.

### **Impactos:**

- Conveniencia: el modelamiento matemáticos aplicado a los fenómenos biológicos y médicos permite abordar dichos problemas desde una perspectiva diferente (y complementaria) a la de los estudios experimentales “*in vitro*” y a los estudios clínicos “*in vivo*”.
- Relevancia social: podrían sugerirse modificaciones a los protocolos de tratamiento de una o varios estadios del cáncer de mama, lo cual podría disminuir las reacciones adversas a los agentes quimioterapéuticos y/o disminuir la mortalidad del cáncer de mama.
- Implicaciones prácticas: Poder simular a través de los modelos matemáticos Markov y Weibull, el comportamiento del cáncer de mama y predecir el tiempo requerido para que la enfermedad avance de un estadio al siguiente según la etapa en que se encuentre cada paciente y el tipo de quimioterapia recibida.
- Utilidad metodológica: Iniciar una línea de investigación regional en cáncer basada en el modelamiento matemático que permita disminuir los costos en los diseños de estudios experimentales como también determinar las dosis y combinaciones de los diferentes fármacos quimioterapéuticos, disminuyendo de esta forma la probabilidad de reacciones adversas a los mismos y evitando conflictos éticos derivados de dichos estudios.
- Viabilidad /factibilidad: este proyecto de investigación es viable porque es de bajo costo, y se puede realizar a partir de las bases de datos suministrados por las dos clínicas oncológicas de la ciudad y aplicados a un software disponible en la Universidad Libre de Pereira que permita simular el comportamiento del cáncer de mama; además no requiere la compra de equipos médicos para diagnóstico ni tratamiento ni tampoco la compra de insumos para realizar un estudio experimental.

## Bibliografía

- Avecilla Martínez, M. (2016). *Formulación de recursos matemáticos y metodológicos rigurosos para la caracterización, identificación y cuantificación de los efectos citotóxicos desde una perspectiva dosis-respuesta de agentes antitumorales comerciales y naturales en respuestas individuales, sinérgicas y antagónicas*. Bragança: Universidad de Salamanca.
- Ocaña Riola, R. (Marzo de 2009). Modelos de Markov aplicados a la investigación en ciencias de la Salud. *Interciencia*, 34(3), 157-162.
- Menchon, S. (2007). *Modelado de las diversas etapas del crecimiento del cáncer y de algunas terapias antitumorales*. Córdoba: Universidad Nacional de Córdoba.
- Villamar, C., & Valderrama Saltos, I. (2014). Aplicación de SPEA2 al cálculo de esquemas de dosificación para el tratamiento quimioterapéutico del cáncer. *MASKANA, I+D+ingeniería*, 69-83.
- Fresnadillo Martínez, M. J., García Sánchez, E., García Merino, E., del Rey, A. M., & García Sánchez, J. E. (2013). Modelización matemática de la propagación de enfermedades infecciosas: de dónde venimos y hacia dónde vamos. *Revista Española de Quimioterapia*, 26(2), 81-91.