

Optimización de terapias contra la osteoporosis

TRABAJO FIN DE GRADO

Curso 2023/2024



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS MATEMÁTICAS

GRADO EN MATEMÁTICAS

Miguel Madero Gabaldón

Tutora: Ana Carpio Rodriguez

Madrid, Agosto de 2024

Agracedimientos

Primero, gracias a mi familia, especialmente a mis padres y a mi hermana, por su incondicional apoyo a lo largo de toda mi carrera. Gracias por estar siempre ahí, dándome fuerzas para seguir adelante y motivándome a esforzarme cada día más.

Gracias a todos mis amigos, quienes han hecho que este camino sea mucho más llevadero. En especial, a Daniel, por compartir tantas clases y momentos de estudio juntos, y a Nacho, mi compañero de piso, con quien siempre encontré un buen amigo para quejarnos de las clases y pedir consejos cuando lo necesitaba.

Finalmente, quiero dar las gracias a todos los profesores que he tenido durante la carrera; aunque no siempre disfruté todas las materias, cada uno me enseñó algo nuevo que jamás imaginé aprender.

Resumen

La osteoporosis es una enfermedad esquelética en la que se produce un desajuste entre la formación y destrucción del hueso, a favor de esta última, con una disminución de la densidad de masa ósea. Así, los huesos se vuelven más porosos y frágiles.

Este trabajo comenzará haciendo una introducción de la osteoporosis, en qué consiste, cómo se produce y distintos tratamientos. A continuación, se toma un modelo matemático de como evoluciona el conjunto óseo a lo largo de la enfermedad y en función de los distintos tratamientos. Dentro de este modelo, nos centraremos en los niveles de densidad de masa ósea (DMO) como indicador de salud. También se explicará su funcionamiento y las variables involucradas que luego utilizaremos para la optimización de los resultados de los tratamientos.

Finalmente, se realizará una descripción de los algoritmos genéticos y su procedencia para después aplicarlos con los datos de DMO obtenidos de la simulación del modelo y obtener así la mejor secuencia de tratamiento de acuerdo al algoritmo.

Palabras clave:

Osteoporosis, densidad de masa ósea, algoritmo genético

Abstract

Osteoporosis is a skeletal disease in which there is an imbalance between bone formation and destruction, favoring the latter, leading to a decrease in bone mass density (BMD). As a result, the bones become more porous and fragile. We will begin with an introduction to osteoporosis, explaining what it is, how it develops, and the various treatments available.

This work will begin with an introduction to osteoporosis, including its definition, how it occurs, and various treatments. Next, a mathematical model of how the bone structure evolves throughout the disease and according to different treatments will be considered. Within this model, we will focus on bone mineral density (BMD) levels as an indicator of health. Its functionality and the involved variables, which will later be used for optimizing treatment results, will also be explained.

Finally, a description of genetic algorithms and their origin will be provided, followed by their application to the BMD data obtained from the model simulation to determine the optimal treatment sequence according to the algorithm.

Keywords

Osteoporosis, bone mass density, genetic algorithms

Índice general

Índice general	3
Índice de cuadros	4
Índice de figuras	4
Índice de códigos de Python	4
1. Introducción a la osteoporosis	5
1.1. Introducción	5
1.2. Osteoporosis	5
1.3. Remodelación ósea	6
1.4. Tratamientos	8
2. Modelo matemático	9
2.1. Modelización del remodelado óseo	9
2.2. Modelo con los medicamentos	11
2.2.1. Con medicamentos específicos	12
2.3. Simulaciones y parámetros de ajuste	12
3. Algoritmos de optimización	14
3.1. Problemas de optimización	14
3.2. Algoritmos de optimización	14
3.3. Metaheurísticas	15
3.3.1. Clasificación metaheurística	15
4. Algoritmos genéticos	17
4.1. Origen	17
4.2. Componentes generales	17
4.3. Funcionamiento del algoritmo genético	18
4.4. Ventajas y desventajas del algoritmo genético	20
5. Optimización	21
5.1. Obtención de datos	21
5.2. Implementación algoritmo	23
5.3. Verificación de los resultados	28
6. Conclusiones	30
6.1. Conclusión	30
6.2. Trabajos futuros	30
Bibliografía	31
Anexo	33

Índice de cuadros

1.	Resultados del algoritmo genético con diferentes configuraciones	28
2.	Otros resultados posibles del algoritmo genético	28

Índice de figuras

1.	Imagen del proceso de remodelación ósea	7
2.	Factores reguladores	7
3.	Tabla de pesos	13
4.	Esquema algoritmo genético	19
5.	Esquema de un algoritmo genético simple	19
6.	Evolución de la DMO.	22
7.	Evolución de la DMO a partir de los 66 años.	22
8.	Cruzamiento en algoritmo genético	23
9.	Diagrama funcionamiento algoritmo genético	24
10.	Gráfica evolución valor de aptitud	29

Índice de códigos de Python

1.	Código algoritmo genético.	25
----	------------------------------------	----

Capítulo 1

Introducción a la osteoporosis

1.1. Introducción

Este trabajo se centrará en la optimización de terapias contra la osteoporosis, teniendo como base el artículo de Jörg D.J. *et al.* [1], aportando un modelo de osteoporosis que permite ver cómo evoluciona la enfermedad. Seguidamente se explicará el funcionamiento de dicho modelo y todas las variables involucradas en él. Con este modelo se realiza la simulación de las distintas secuencias de tratamientos consideradas en el artículo [1], utilizando los niveles de DMO como medidor de salud ósea, tal y como establece la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el diagnóstico y seguimiento de esta enfermedad [2]. A partir de esta simulación, se aplicará el algoritmo genético a los niveles medios de DMO de forma que se obtenga la mejor secuencia de tratamiento.

1.2. Osteoporosis

Las primeras referencias que existen sobre la osteoporosis son del siglo XX, de un médico alemán, Friedrich D.Von Recklinghausen, que además de descubrir la enfermedad, realizó la primera clasificación de alteraciones óseas [3]. Posteriormente, se ha continuado con diferentes líneas de investigación en este área terapéutica, no obstante, no hay un tratamiento único y definitivo para esta enfermedad.

La osteoporosis, una enfermedad que se caracteriza desde huesos porosos a fracturas, afecta a cientos de millones de personas en el mundo. Estudios recientes indican una incidencia global de fractura de huesos en torno a 9 millones en el año 2000 y se estima para el año 2050 entre 7 y 21 millones de fracturas de cadera. Las fracturas asociadas a la osteoporosis implica discapacidades, dolor y una mortalidad aumentada [1]. En España, la osteoporosis afecta actualmente a 3,5 millones de personas, que, con el aumento de la longevidad de la población, se prevé que aumente. [4]

Esta enfermedad puede ser de tipo primaria, asociada a la vejez o la mujer postmenopáusica, y la de tipo secundaria, la producida como consecuencia de otras enfermedades o tratamientos. Este trabajo se centrará únicamente en la osteoporosis de tipo primaria. En la mujer postmenopáusica, el riesgo que corre de presentar durante el resto de su vida algún tipo de fractura, es cercano al 50 % [5].

El hueso osteoporoso es consecuencia del desequilibrio entre la resorción ósea y la formación ósea, la cual, en condiciones homeostáticas, tiene la función de quitar las microfaturas y renovar la estructura íntegra del hueso. Las mujeres postmenopáusicas están especialmente en riesgo de padecer osteoporosis pues, tras la menopausia, se produce un rápido declive de los niveles de estrógeno además de otros efectos naturales de la edad.

Durante los últimos años se han desarrollado una gran variedad de tratamientos, desde simples

suplementos dietéticos, como el calcio o la vitamina D, a medicamentos especializados enfocados en la formación del hueso [6]. Debido a la gran cantidad de tratamientos, muy pocos han sido probados clínicamente en comparación al número total de posibilidades que hay [1].

Simultáneamente al desarrollo de estos fármacos, se han realizado modelos matemáticos y biofísicos en relación a la fisiología del hueso que nos han ayudado a entender mejor los principios biológicos del metabolismo del mineral de los huesos y de la osteoporosis. Modelos detallados acerca de la remodelación ósea y la homeostasis del calcio, se han convertido en versátiles herramientas en los tests de hipótesis [1].

Los modelos de farmacocinética¹ y farmacodinámica² en intervenciones terapéuticas, se han centrado en capturar los mecanismos de acción de uno o varios medicamentos y probar sus dosis de tratamiento. Modelos recientes han empezado a dar información acerca de los efectos de la combinación de medicamentos en la formación del hueso y en células reabsorbentes [1].

En este trabajo se presentará el modelo de la remodelación ósea del artículo de Jörg D.J. *et al.* [1] en relación a los tratamientos contra la osteoporosis de la mujer postmenopáusica, utilizando los distintos tratamientos posibles como bifosfonatos, la hormona paratiroidea, anticuerpos del esclerostin y anticuerpos de los receptores activadores del NF-Kb(RANKL). Para ello, se han utilizado datos de ensayos clínicos públicos en la población y se comprueba su predictibilidad.

1.3. Remodelación ósea

Principales componentes

El hueso es un tejido activo al estar en constante renovación para mantener su máxima funcionalidad. El proceso por el cual se renueva es la *remodelación ósea*. En este proceso participan los osteoblastos, osteoclastos, sus precursores y derivados, así como una serie de factores que condicionan este proceso. El proceso comienza con dichas células precursoras, los preosteoclastos y preosteoblastos, las cuales se forman a un ritmo constante y pueden sufrir apoptosis celular³, diferenciándose en osteoclastos y osteoblastos, respectivamente [1].

Los osteoclastos son células multinucleadas cuya función es la resorción ósea, es decir, se unen al tejido óseo y lo eliminan. Por otra parte, los osteoblastos forman el nuevo tejido óseo mediante la unión de un grupo de ellos, llamado osteones, que, colectivamente, sintetizan la matriz ósea que previamente había sido eliminada por los osteoclastos, y, con el paso del tiempo, esta se mineraliza. Los osteocitos son derivados de los osteoblastos y se encargan de producir la esclerostina que afecta a ambos, osteoblastos y osteoclastos, con un efecto regularizante, por tanto, en la densidad del hueso [1].

¹La farmacocinética estudia el curso temporal de las concentraciones de los fármacos en el organismo y construye modelos para interpretar estos datos y por tanto para valorar o predecir la acción terapéutica o tóxica de un fármaco [7].

²La farmacodinámica, o farmacodinamia, estudia los mecanismos de acción de los fármacos y los efectos bioquímicos/fisiológicos que estos producen en el organismo [7].

³Apoptosis: es un conjunto de cambios citoplasmáticos y nucleares que originan la destrucción de células dentro de los tejidos sin afectar a las células vecinas, causados por la activación de un programa de suicidio celular genéticamente determinado [8].

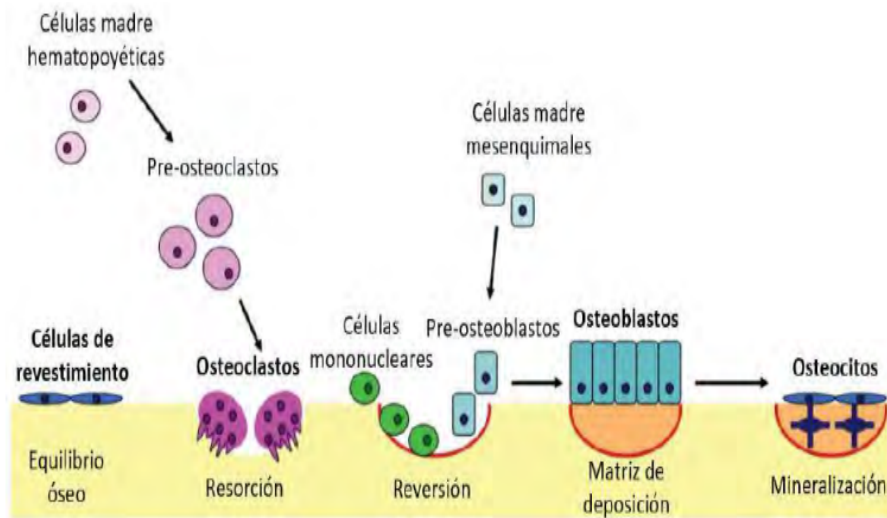


Figura 1: Imagen del proceso de remodelación ósea [9]

Reguladores del metabolismo óseo

La diferenciación y la actividad de los osteoclastos y osteoblastos están reguladas por varias vías de señalización y hormonas. La formación de los osteoclastos está regulado principalmente por el RANKL, que al unirse al receptor activador NF- κ B (RANK) de los preosteoclastos promueve su diferenciación en osteoclastos. La OPG (osteoprotegerina) al contrario, inhibe el efecto del RANKL, por tanto, inhibe la resorción ósea [1], [10]. Igualmente, hay factores que afectan a los osteoblastos como la esclerostina, producida por los osteocitos, la cual inhibe la formación ósea, promoviendo así la reabsorción ósea. Otro a mencionar es el TGF β (factor de crecimiento beta), que regula la actividad de ambos. Dentro del grupo de las hormonas destacan los estrógenos, hormonas sexuales que inhiben la resorción ósea. Por eso, el rápido decrecimiento de los niveles de estrógenos es una de las causas de la aparición de la osteoporosis en la mujer postmenopáusica.

Por otro lado, dado que el hueso actúa como reserva de minerales para el organismo, los reguladores de la homeostasis del calcio, como la parathormona (PTH) y la vitamina D, influyen de manera significativa en el equilibrio entre la resorción ósea y su regeneración [1].

La figura 2 es una representación de la acción de estos reguladores.

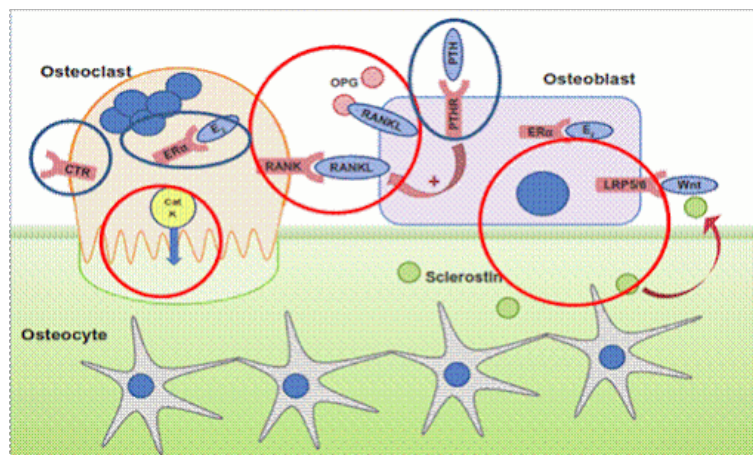


Figura 2: Factores reguladores [11]

1.4. Tratamientos

Como se ha mencionado anteriormente, la osteoporosis es una enfermedad que se conoce desde hace tiempo, por lo que existen muchos medicamentos para tratar la enfermedad. Los medicamentos más conocidos son la calcitonina, los bifosfonatos [3] y los anticuerpos RANKL.

De estos medicamentos, se van a considerar para su simulación en el modelo el denosumab (anticuerpo RANKL), el alendronato (bifosfonato) y el romosozumab (anticuerpo RANKL):

- Denosumab es un anticuerpo cuyo uso como tratamiento inhibe la formación de osteoclastos y su funcionamiento, lo cual tiene como consecuencia la disminución de la resorción ósea [12].
- El romosozumab es igualmente un tratamiento con anticuerpos, que actúa sobre la esclerostina inhibiéndola y, por tanto, aumentando la formación ósea y su resistencia [13].
- El alendronato es un bifosfonato que, uniéndose a la hidroxiapatita, inhibe la resorción ósea de los osteoclastos [14].

Capítulo 2

Modelo matemático

El modelo matemático que se va a utilizar en este trabajo es el recogido en el artículo "Modeling osteoporosis to design and optimize pharmacological therapies comprising multiple drug types" de Jörg D.J. *et al.* [1], cuyo objetivo es representar la evolución del remodelado óseo en distintos periodos de tiempo para poder analizar los efectos de los distintos medicamentos.

En primer lugar se presentarán las ecuaciones de las dinámicas del remodelado óseo, es decir, como evolucionan los protagonistas de este proceso (osteoblastos, osteoclastos, ...), se seguirá con la introducción de los efectos de los medicamentos sobre las células protagonistas del proceso, y por último, la adaptación de todas estas interacciones al modelo matemático.

2.1. Modelización del remodelado óseo

El modelo del remodelado óseo¹ describe las dinámicas de las densidades celulares de los preosteoclastos (p_{C^*}), preosteoblastos (p_{B^*}), osteoclastos (p_C), osteoblastos (p_B) y el contenido mineral óseo (CMO, c_b). Los niveles de estrógeno son dados como función dependiente del tiempo ($e(t)$). Además, este contiene una "señal de resorción" (r) que corresponde a la concentración en la matriz ósea de factores de señalización. La esclerostina, el estrógeno y los factores reguladores estarán expresados como un vector $\phi = (s, e, r)$ [1].

Así, las ecuaciones que se tienen son [1]:

$$\dot{\rho}_{C^*} = \tilde{\mu}_{C^*}(\phi) - f_{C^* \rightarrow C}(\phi) - \tilde{\eta}_C(\phi)\rho_{C^*}, \quad (2.1)$$

$$\dot{\rho}_{B^*} = \tilde{\mu}_{B^*}(\phi) - f_{B^* \rightarrow B}(\phi) - \tilde{\eta}_B(\phi)\rho_{B^*}, \quad (2.2)$$

$$\dot{\rho}_C = f_{C^* \rightarrow C}(\phi) - \tilde{\eta}_C(\phi)\rho_C, \quad (2.3)$$

$$\dot{\rho}_B = f_{B^* \rightarrow B}(\phi) - \tilde{\eta}_B(\phi)\rho_B - f_{B \rightarrow Y}(\phi), \quad (2.4)$$

$$\dot{\rho}_Y = f_{B \rightarrow Y}(\phi) - \tilde{\eta}_Y(\phi)\rho_Y, \quad (2.5)$$

Aquí, los puntos significan las derivadas, $\tilde{\mu}_X$ es la tasa de formación de la célula X y $\tilde{\eta}_X$ es su tasa de apoptosis. La tasa de diferenciación absoluta de una célula X a una Y se denota como $f_{X \rightarrow Y}$, que se calcula de la siguiente forma:

$$f_{X \rightarrow Y} = \tilde{\omega}_X(\phi)\rho_X \quad (2.6)$$

donde $\tilde{\omega}_X$ denota la tasa de diferenciación.

¹El remodelado óseo es el proceso completo que tiene dos partes: la resorción ósea y la formación del nuevo tejido óseo.

La esclerostina es sintetizada por los osteocitos, luego los niveles de esclerostina estarán expresados de la siguiente forma [1]:

$$\dot{s} = \tilde{\alpha}_s(\phi)\rho_Y - \tilde{\kappa}_s(\phi)s, \quad (2.7)$$

donde $\tilde{\alpha}_s$ y $\tilde{\kappa}_s$ denotan las tasas de síntesis y degradación de la esclerostina, respectivamente.

Así, la evolución de la densidad total ósea es [1]:

$$\begin{aligned} \dot{b} &= b^+ - b^-, \\ b^+ &= \tilde{\lambda}_B(\phi)\rho_B, \\ b^- &= \tilde{\lambda}_C(\phi)\rho_C, \end{aligned} \quad (2.8)$$

Los símbolos b^+ y b^- son las tasas absolutas de formación y resorción ósea, respectivamente. $\tilde{\lambda}_B$ y $\tilde{\lambda}_C$ son las tasas de formación y resorción por unidad de densidad de osteoblastos y osteoclastos, respectivamente.

La evolución del CMO se expresa de la siguiente manera [1]:

$$\dot{c}_b = \tilde{k}(\phi) [\tilde{c}_0(\phi) - c_b], \quad (2.9)$$

donde \tilde{c}_0 representa el valor homeostático de la CMO en estado estacionario y \tilde{k} denota la tasa de ajuste hacia el equilibrio.

La regulación positiva y negativa mediante un factor regulador con concentración x se describe mediante una contribución multiplicativa $g^+(x/x_0)$ o $g^-(x/x_0)$, donde la regulación positiva aumenta y la negativa disminuye el efecto [1]. En las fórmulas anteriores x_0 es la concentración umbral en la que se alcanza la mitad del efecto EC_{50} y donde g^\pm son funciones monótonas y saturantes de tipo Hill [15], [1]:

$$g^+(u) = \frac{u}{1+u}, \quad g^-(u) = \frac{1}{1+u} \quad (2.10)$$

Usando estas funciones g^\pm , las tasas anteriores quedan de la siguiente forma [1]:

$$\tilde{\mu}_C(\phi) = 1, \quad \tilde{\mu}_B(\phi) = 1, \quad (2.11)$$

$$\tilde{\omega}_C(\phi) = g^-\left(\frac{e}{e_C}\right)g^+\left(\frac{s}{s_C}\right)k_C, \quad \tilde{\omega}_B(\phi) = g^-\left(\frac{s}{s_B}\right)k_B, \quad (2.12)$$

$$\tilde{\omega}_B(\phi) = \omega_B, \quad (2.13)$$

$$\tilde{\eta}_C(\phi) = 0, \quad \tilde{\eta}_B(\phi) = 0, \quad (2.14)$$

$$\tilde{\eta}_C(\phi) = \left[1 + \nu_C g^+\left(\frac{e}{e_C}\right)g^+\left(\frac{r}{r_C}\right)\right]k_C, \quad \tilde{\eta}_B(\phi) = \eta_B, \quad (2.15)$$

$$\tilde{\eta}_Y(\phi) = \eta_Y, \quad (2.16)$$

$$\tilde{\alpha}_s(\phi) = g^-\left(\frac{e}{e_s}\right), \quad \tilde{\kappa}_s(\phi) = \kappa_s, \quad (2.17)$$

$$\tilde{\lambda}_B(\phi) = k_B g^-\left(\frac{s}{s_\Omega}\right) \left[1 + \nu_\Omega g^+\left(\frac{r}{r_\Omega}\right)\right], \quad \tilde{\lambda}_C(\phi) = \lambda_C, \quad (2.18)$$

$$\tilde{\gamma}(\phi) = \gamma, \quad \tilde{c}_0(\phi) = c_0, \quad (2.19)$$

donde las tasas sin una tilde denotan parámetros del modelo. Estas ecuaciones están explicadas en el artículo de referencia [1].

La concentración de estrógenos va disminuyendo progresivamente a partir de una cierta edad. Con los datos clínicos del artículo de Sowers M.R. *et al.* [16] se construye una función que describe el declive de los niveles de estradiol² en suero [1]:

²El estradiol es el principal tipo de estrógeno, producida por las mujeres no embarazadas en edad reproductiva [17].

$$e(t) = \begin{cases} 1 & \text{si } t < t_e, \\ \frac{1}{1+(t-t_e)/(\tau_e)} & \text{si } t \geq t_e, \end{cases} \quad (2.20)$$

donde la t es el tiempo, t_e es el tiempo en el que empieza el declive en los niveles de estradiol y τ_e es la escala en el tiempo del declive de estradiol (determinada en los datos clínicos).

Por último, se incluye en el modelo como evoluciona el DMO y los MROs (los marcadores del remodelado óseo). El DMO se consigue mediante la multiplicación de la densidad total ósea por el CMO [1]:

$$DMO = \rho_b c_b \quad (2.21)$$

En este modelo se tienen en cuenta los siguientes marcadores P1NP, BSAP y CTX, los cuales se relacionan con las tasas de remodelado óseo con exponentes los marcadores específicos [1]:

$$\begin{aligned} \theta_{BSAP} &= (b^+)^{q_{BSAP}}, \\ \theta_{P1NP} &= (b^+)^{q_{P1NP}}, \\ \theta_{CTX} &= (b^-)^{q_{CTX}}. \end{aligned} \quad (2.22)$$

Los exponentes q_x son obtenidos como parámetros de ajuste usando datos clínicos [1].

2.2. Modelo con los medicamentos

Como se ha mencionado en el capítulo anterior, existen distintos medicamentos para tratar la enfermedad. En el modelo que se esta exponiendo se incluirán las dinámicas de los medicamentos en función de sus niveles de concentración. La concentración de un medicamento en un paciente se representa mediante la variable efectiva ψ que indica la concentración relativa del medicamento.

La evolución de un medicamento x administrado en intervalos de semanas o meses se describen por dos parámetros: su eficacia E_x y su media vida T_x . Se administran sucesivamente en dosis c_1, c_2, \dots, c_n y en tiempos t_1, t_2, \dots, t_n , luego se describen como [1]:

$$\psi_x(t) = E_x \sum_{i=1}^n c_i 2^{-(t-t_i)/T_x} \Theta(t-t_i), \quad (2.23)$$

donde Θ es la función de Heaviside, que se define de la siguiente manera [1]:

$$\Theta(t) = \begin{cases} 0 & \text{si } t < 0, \\ 1 & \text{si } t \geq 0. \end{cases} \quad (2.24)$$

Los medicamentos que se administran más frecuentemente tienen una eficacia mayor recogida por un esquema cuasi continuo.

Así, su evolución en el tiempo [1]:

$$\frac{d\psi_x}{dt} = E_x \sum_{i=1}^n c_i \Theta(t-t_i) \Theta(t_i^* - t) - \frac{\ln 2}{T_x} \psi_x, \quad (2.25)$$

con condición inicial $\psi_x(t)|_{t \rightarrow -\infty} = 0$, donde c_i son las dosis por unidad de tiempo y t_i y t_i^* son los tiempos de inicio y final del periodo de tratamiento, respectivamente.

Distintos medicamentos de la misma clase se pueden considerar en una misma ecuación sumando sus concentraciones efectivas [1]:

$$\Psi(t) = \sum_i \psi_{x_i}(t) \quad (2.26)$$

donde los ψ_{x_i} siguen la ecuación 2.25.

2.2.1. Con medicamentos específicos

Anticuerpos RANKL

El denosumab consiste en un anticuerpo monoclonal que uniéndose al receptor activador NF- κ B bloquea sus interacciones con la proteína RANK. De esta manera, hay una disminución en la formación y actividad de los osteoclastos. La dosis recomendada es de 60 mg por vía subcutánea cada 6 meses [16]. Además, se cree que denosumab también aumenta la mineralización del tejido óseo, lo que produce un freno en el declive del DMO e incluso un aumento del DMO a largo plazo.

Por las ecuaciones 2.12 y 2.19, tenemos que [1]:

$$\omega_C^* \rightarrow [1 - \beta_{C^*}^{rAb} g^+(\Psi_{rAb})] \omega_C^*, \quad c_0 \rightarrow c_0 + \beta_b^{rAb} g^+(\Psi_{rAb}), \quad (2.27)$$

donde Ψ_{rAb} es la concentración de anticuerpos RANKL en múltiplos de la mitad de la máxima concentración (EC_{50}). Los factores de escala ($\beta_{C^*}^{rAb}$) y (β_b^{rAb}) parametrizan la fuerza máxima del efecto respectivo. Están sujetos a las restricciones ($\beta_{C^*}^{rAb} < 1$) y ($c_0 + \beta_b^{rAb} < 1$) para asegurar valores positivos y CMOs entre 0 y 100% [1].

Anticuerpos de la esclerostina

El romosozumab y blosozumab son dos medicamentos que consisten en anticuerpos monoclonales que se unen a la esclerostina, previniendo así su efecto inhibitor en la formación ósea. Por la ecuación 2.7 :

$$\dot{s} \rightarrow \dot{s} - k_s \Psi_{sAbs^s} + \delta_s s^*, \quad \dot{s}^* = k_s \Psi_{sAbs^s} - (\delta_s + k_s) s^*, \quad (2.28)$$

donde Ψ_{sAbs} es la concentración efectiva de anticuerpos de esclerostina. Además, k_s denota la tasa de degradación de la esclerostina y δ_s su tasa de unión [1].

Bifosfonatos

Los bifosfonatos, como el alendronato, se adhieren a la hidroxiapatita en la superficie del hueso, cuya acción previene la resorción ósea mediante la apoptosis de los osteoclastos. Por la ecuación 2.15 queda [1]:

$$\eta_C \rightarrow \eta_C + g^+(\Psi_{bp}) \eta_C^{bp}, \quad (2.29)$$

donde Ψ_{bp} es la concentración efectiva del bifosfonato y η_C^{bp} es la máxima tasa de apoptosis adicional causada por el medicamento.

2.3. Simulaciones y parámetros de ajuste

El modelo se inicia con $t = 0$ en un estado estable para todas las variables dinámicas, excepto la densidad ósea ρ_b que no posee un único estado estable. Se simula así hasta el último periodo de tratamiento.

Parámetros de ajuste

Se define una función de costes para medir la disponibilidad de los datos en el conjunto de datos clínico. Para un conjunto de datos clínicos híbridos α y una cantidad clínica β , se definen [1]:

$$D^{\alpha\beta} = \frac{1}{\sum_i w_i^{\alpha\beta}} \sum_i w_i^{\alpha\beta} z_i^{\alpha\beta} (x_i^{\alpha\beta} - \hat{x}_i^{\alpha\beta})^2, \quad (2.30)$$

donde x_i indica el dato clínico en ese instante i , \hat{x}_i denota el dato simulado en ese instante correspondiente, w_i se refiere al peso relativo del dato correspondiente dependiendo de su certeza, y z_i denota el peso relativo dependiendo del intervalo de tiempo representado por el dato respectivo [1]. Para los MROs, se definen los pesos como $w_i^{\alpha\beta} = 1/(1 + e_i^{\alpha\beta})$, donde $e_i^{\alpha\beta}$ es la media del error superior e inferior de la cantidad β ; para el DMO, $w_i^{\alpha,DMO} = 1$. Los pesos relativos a los intervalos de tiempo $z_i^{\alpha\beta}$ están definidos como $z_i = (\delta_{i-1} + \delta_i)/2$ ($1 \leq i \leq n$), donde $d_i = t_{i+1} - t_i$ ($1 \leq i \leq n-1$), $\delta_0 = \delta_1$, $\delta_n = \delta_{n-1}$ y t_i denota el punto en el tiempo de la medida.

Así, la función de coste sobre todos los conjuntos de datos queda [1]:

$$J = \sum_{\alpha,\beta} W^{\beta} D^{\alpha\beta}, \quad (2.31)$$

donde W^{β} es el factor de peso adicional que determina la importancia de las distintas cantidades de ajuste en la función de coste. En la figura 3 se observan los valores que se dan a los pesos.

Weight	Value
$W^{(BMD)}$	300
$W^{(CTX)}$	1
$W^{(PINP)}$	1
$W^{(BSAP)}$	1

BMD, bone mineral density; CTX, C-terminal telopeptide; PINP, procollagen type 1 amino-terminal propeptide; BSAP, bone-specific alkaline phosphatase

Figura 3: Tabla de pesos [1]

Capítulo 3

Algoritmos de optimización

Los algoritmos de optimización son una herramienta importante para analizar las terapias contra la osteoporosis. Nos permiten una solución óptima al problema.

3.1. Problemas de optimización

La optimización es un proceso inherente al ser humano, puesto que el hombre persigue maximizar los beneficios. Según el libro de Cuevas E.V. *et al.* [18], la optimización puede definirse como "el proceso de tomar decisiones con el fin de obtener el mejor resultado posible, dado un conjunto de recursos y restricciones disponibles". En este contexto, no se trata de escoger las mejores opciones en términos absolutos, sino de seleccionar las opciones óptimas, considerando las alternativas disponibles, las prioridades y las limitaciones presentes. Este proceso es lo que denominamos optimización.

Las situaciones del mundo real pueden representarse mediante modelos matemáticos, lo que se conoce como modelización. Estas situaciones, una vez modeladas matemáticamente, pueden ser optimizadas, lo que implica encontrar los valores mínimos o máximos de una función objetivo bajo ciertas restricciones. La función objetivo es una variable dependiente de otras variables de entrada. El propósito de los algoritmos de optimización es, por tanto, determinar tanto el máximo o mínimo de la función objetivo como los valores de las variables independientes que conducen a dicho resultado.

3.2. Algoritmos de optimización

Un algoritmo de optimización se puede definir como una transformación de un problema de optimización en una función de probabilidad asociada al mismo, mediante la cual se encuentra, al menos, un óptimo local tras aplicar un conjunto de operaciones de manera iterativa. Existen dos tipos principales de optimización: local y global. La optimización local busca encontrar los extremos de una función dentro de una región específica del espacio de soluciones, por lo que el extremo hallado puede no ser el óptimo absoluto. La optimización global pretende identificar los puntos extremos de la función considerando todas las posibles regiones de soluciones candidatas. Dado lo anterior, los algoritmos de optimización global suelen ser más complejos que los de optimización local.

Dentro de la optimización global, se distinguen dos categorías [19]:

- **Determinista:** estos algoritmos no poseen componentes estocásticos y garantizan la convergencia al óptimo global.
- **Estocástico:** estos algoritmos evalúan la función en una muestra de puntos seleccionados aleatoriamente, y el proceso continúa iterativamente evaluando la función en otros puntos. No se puede asegurar la convergencia al óptimo global, excepto cuando la cantidad de puntos

evaluados tiende a infinito. Este método no requiere que la función a optimizar cumpla con propiedades específicas, lo que lo hace versátil y aplicable a una amplia variedad de problemas.

Otra clasificación para algoritmos de optimización es la siguiente [19]:

- **Mono-objetivo:** en este caso se busca optimizar una única función objetivo. La mayoría de las investigaciones científicas relacionadas con la optimización se centran en este tipo de problemas, donde la solución es, en general, única.
- **Multi-objetivo:** en estos casos, se optimizan simultáneamente varias funciones objetivo. Este enfoque es más común en problemas de la vida real. En este contexto la solución no es única, sino que consiste en un conjunto de soluciones óptimas. Normalmente, es necesario un proceso de selección para elegir la solución más adecuada según criterios específicos.

3.3. Metaheurísticas

Una de las técnicas de optimización estocástica más relevantes son las conocidas como metaheurísticas. Para entender este término es útil desglosarlo: "Meta" significa "más allá" "heurística" se refiere a los métodos que emplean conocimiento para realizar una tarea. En optimización matemática, el término heurístico se aplica a procedimientos diseñados para encontrar soluciones que sean tanto óptimas como factibles.

Otra definición, propuesta por Glover, describe las metaheurísticas como "métodos que integran de diversas maneras procedimientos de mejora local y estrategias de alto nivel para crear un proceso capaz de escapar de óptimos locales y realizar una búsqueda robusta en el espacio de soluciones. En su evolución, estos métodos han incorporado diferentes estrategias para evitar la convergencia a óptimos locales, especialmente en espacios de búsqueda complejos" [20] [19].

Las principales características de una metaheurística son [19]:

- Su aplicación es general y se adapta a un amplio conjunto de problemas.
- Tienen una implementación sencilla dado que no requieren muchas líneas de código.
- Permiten definir implementaciones de manera flexible para las distintas metaheurísticas existentes.
- Se caracterizan por encontrar soluciones cercanas al óptimo con tiempos de procesamiento relativamente cortos.
- Tienen una base teórica limitada: debido a su naturaleza estocástica, lo único que se puede afirmar es que la probabilidad de encontrar el óptimo global es 1 si se realizan infinitas iteraciones.

3.3.1. Clasificación metaheurística

Existen diversos algoritmos metaheurísticos que se pueden plantear para la optimización de resultados. Una clasificación de estos podría ser la siguiente [21]:

- **Basados en métodos constructivos:** estos algoritmos parten de una solución inicial vacía y van añadiendo componentes hasta construir una solución completa. Algunos algoritmos de este tipo son GRASP y la Optimización Basada en Colonia de Hormigas.
- **Basados en trayectorias:** esta categoría incluye heurísticas que utilizan algoritmos de búsqueda local que siguen una trayectoria en el espacio de búsqueda. Se inicia con una solución inicial y, de manera iterativa, se busca reemplazarla por otra más óptima. Algunos ejemplos de algoritmos de este tipo son Búsqueda Local, Enfriamiento Simulado y Búsqueda Tabú.

- **Basados en poblaciones:** en estos algoritmos, se consideran múltiples puntos de búsqueda en el espacio, que evolucionan en paralelo. Algunos ejemplos de este tipo son los Algoritmos Genéticos, la Optimización por Enjambre de Abejas (PSO) y el Scatter Search.

Capítulo 4

Algoritmos genéticos

A continuación, se profundizará en los algoritmos genéticos, un tipo de metaheurística que ha sido utilizado en este trabajo.

4.1. Origen

Los algoritmos genéticos son técnicas de optimización metaheurísticas. Fueron propuestos en la década de 1960 por John Holland, pero no pudieron ser implementados en problemas reales hasta hace un par de décadas. Holland fue el primero en establecer operaciones de cruce, mutación y la selección de la mejor solución [18]. Los algoritmos genéticos están basados en la Teoría Evolucionista de Charles Darwin. De manera simplificada, esta teoría indica que los individuos que mejor se adaptan al entorno son los que tienen mayor probabilidad de sobrevivir y dejar descendencia, transmitiendo sus genes a las generaciones siguientes. Darwin también señaló que las modificaciones genéticas que mejoran la adaptación de los individuos al medio tienen una mayor probabilidad de perdurar en el tiempo.

Estas ideas son la base de los algoritmos genéticos, que comparan distintas soluciones (individuos) para encontrar aquella que presenta las mejores condiciones, es decir, la solución que mejor se adapta al problema planteado [22].

4.2. Componentes generales

Tal como hemos mencionado, los algoritmos genéticos están compuestos por una serie de elementos fundamentales [19]:

- **Individuo:** cada posible solución a nuestro problema se conoce como individuo, y cada uno de ellos codifica las variables independientes del problema. Normalmente, se inicia con un conjunto de individuos iniciales que van mejorando a medida que avanzan las iteraciones del algoritmo, hasta llegar a un criterio de parada.
- **Población:** consiste en un conjunto de individuos que corresponde a una iteración del algoritmo. En los algoritmos genéticos, se le llama también generación.
- **Función de aptitud (Fitness):** es la función matemática asociada al problema de optimización, que devuelve un valor numérico para cada punto en el espacio del problema. Esta función debe estar diseñada de tal manera que los puntos que representen las mejores soluciones tengan un mejor valor de aptitud, y viceversa.
- **Criterios de terminación:** dado que las metaheurísticas son procedimientos de búsqueda y optimización no exactos, capaces de encontrar una buena solución sin recorrer todas las posibles, es crucial definir un criterio de terminación. Los más comunes son:

- **Esfuerzo pre-determinado:** se establece un criterio de parada a priori, fijando una cantidad de iteraciones o funciones predefinidas.
 - **Falta de nuevos resultados:** tras una cantidad determinada de iteraciones sin lograr una mejora, se define una condición de parada. En este caso, se dice que el algoritmo está estancado.
 - **Logro de una solución de calidad pre-determinada:** el algoritmo termina en el momento en que se alcanza una solución con un nivel de optimalidad predefinido.
- **Convergencia:** se refiere tanto a la capacidad del algoritmo para alcanzar un óptimo local (o global) como al estado en el que el algoritmo concentra todos los individuos en una pequeña región del espacio de búsqueda. La primera condición es deseable en toda técnica de optimización, mientras que la segunda es desfavorable, ya que provoca una falta de diversidad en las soluciones.
 - **Manejo de restricciones:** una solución es factible si cumple con todas las restricciones definidas en el problema a optimizar. Existen diferentes técnicas para el manejo de restricciones:
 - **Penalidad de muerte:** los individuos que no cumplen con las restricciones se descartan directamente.
 - **Funciones de penalidad:** se agrega un término a la función objetivo que penaliza aquellas soluciones que no están en la región factible, otorgándoles un valor de aptitud peor que el de las soluciones que sí lo están [23].
 - **Restricciones definidas como objetivos:** se definen nuevas funciones objetivo a optimizar para cada restricción del problema.
 - **Desigualdades:** técnica desarrollada por Zakian. Aquí se definen áreas de interés para cada función objetivo en forma de rangos de metas (*goal range*) [24, 25]. Las soluciones encontradas se dividen en tres categorías:
 1. Las que cumplen todas las metas de todas las funciones objetivo.
 2. Las que cumplen solo algunas de las metas.
 3. Las que no cumplen ninguna de las metas.

4.3. Funcionamiento del algoritmo genético

Los algoritmos genéticos fueron desarrollados para llevar a cabo optimizaciones en situaciones complejas, como en el caso de funciones con numerosos parámetros que no se pueden gestionar fácilmente. Estos algoritmos se fundamentan en la Teoría Evolutiva de Darwin. En este contexto, los individuos (potenciales soluciones) que componen las poblaciones experimentan un proceso evolutivo: los individuos se cruzan entre sí, generando nuevos descendientes (conocidos en inglés como *offsprings*). Aquellos que mejor se adaptan al medio (es decir, que tengan un mejor valor de aptitud) tendrán una mayor probabilidad de sobrevivir (no ser descartados en el algoritmo). Así, se suceden generaciones y la población va evolucionando. En cada iteración, además, pueden producirse mutaciones en los genes (variables) de los descendientes, las cuales, si favorecen al individuo, se mantendrán, de lo contrario no se reproducirán [22].

Previo al cruzamiento se produce una selección de los padres en función de su valor de aptitud. Esta selección puede ser de las siguientes maneras [26]:

- **Selección por ruleta:** se crea para esta selección una ruleta con los cromosomas (individuos) presentes en una generación. En función de su valor de aptitud, tendrá una mayor o menor probabilidad de salir en la ruleta. Este tipo de selección puede dar problemas si las probabilidades difieren mucho porque no otorgará así diversidad a la población.
- **Selección por torneo:** se escogen de forma aleatoria un número de individuos de la población, y el que tenga mayor valor de aptitud se reproduce, sustituyendo su descendencia al que tiene menor puntuación.

- **Selección escalada:** según aumente la aptitud media de la población, la fuerza de la presión selectiva también aumenta y la función de aptitud se hace más discriminadora.

El proceso de cruzamiento puede darse de distintas formas [26], [27]:

- **Cruce en un punto (1-point crossover):** los dos genes de los padres se cortan en un punto. Así, se copia el gen de uno de los padres desde el inicio hasta el punto de corte y en el segundo se copia desde el punto de corte hasta el final, obteniéndose así el gen del hijo que será la combinación resultante. Análogamente, se crea otro hijo con la combinación al revés.
- **Cruce en n puntos (n-points crossover):** con una filosofía similar al anterior, se escogen n puntos de corte aleatorios y se van formando los genes de los hijos juntando fragmentos, alternando los padres.
- **Cruce uniforme (uniform crossover):** Cada gen del descendiente se obtiene de cualquiera de los padres de forma aleatoria.

En las figuras 4, 5 se muestra el funcionamiento del algoritmo:



Figura 4: Esquema algoritmo genético [22]

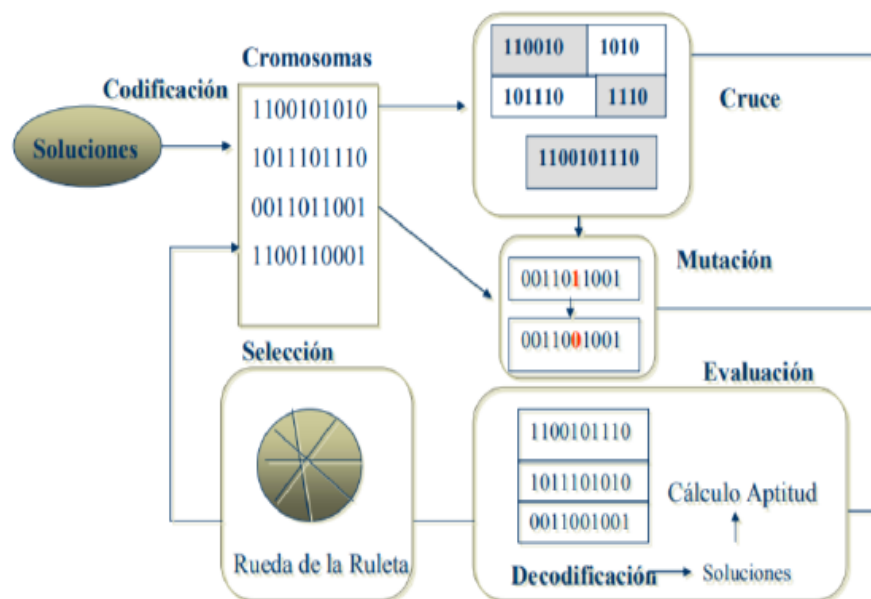


Figura 5: Esquema de un algoritmo genético simple [26]

Este proceso busca un equilibrio entre mantener los genes que hacen a los individuos más aptos e introducir cierta diversidad para evitar que el algoritmo se estanque y permitir la exploración de nuevas soluciones. En la combinación de individuos es común alterar porciones aleatorias de sus genes, aunque en problemas con soluciones complejas pueden ser necesarias estrategias más elaboradas. Las iteraciones se repiten un número fijo de veces o hasta que se alcance un valor óptimo preestablecido.

4.4. Ventajas y desventajas del algoritmo genético

Antes de utilizar este algoritmo se analizan las ventajas y desventajas que nos ofrece este procedimiento a partir del artículo [\[26\]](#).

Ventajas del algoritmo

- Son intrínsecamente paralelos, lo que significa que pueden realizar operaciones de manera simultánea, trabajando con varias soluciones al mismo tiempo.
- Para problemas de optimización, son menos propensos a quedar atrapados en máximos locales (falsas soluciones) en comparación con las técnicas tradicionales.
- Permiten la manipulación de muchos parámetros simultáneamente.
- No requieren información previa del problema que resuelven. Realizan cambios aleatorios en sus soluciones candidatas y luego utilizan la función de aptitud para determinar si esos cambios producen mejoras.
- Son fáciles de ejecutar en las arquitecturas modernas masivas en paralelo.
- Utilizan operadores probabilísticos.

Desventajas del algoritmo

- Es necesario definir una representación adecuada del problema. El lenguaje utilizado para especificar soluciones candidatas debe ser robusto y capaz de tolerar cambios aleatorios que no produzcan errores fatales o resultados sin sentido.
- Pueden tardar mucho en converger o incluso no converger en absoluto.
- Pueden converger prematuramente debido a una serie de problemas. Si un individuo más apto que la mayoría de sus competidores emerge muy pronto en la ejecución, puede reproducirse de forma tan abundante que disminuya la diversidad de la población demasiado pronto, provocando que el algoritmo se estanque en un óptimo local en lugar de buscar el óptimo global.

Capítulo 5

Optimización

A partir de la información mostrada en los capítulos anteriores se presentará la optimización de los tratamientos utilizando el algoritmo genético.

5.1. Obtención de datos

El objetivo del trabajo es optimizar los tratamientos contra la osteoporosis. Para ello, se han estudiado las diferentes secuencias de tratamiento que combinan alendronato, romosozumab y denosumab con el modelo de osteoporosis explicado anteriormente. Estas secuencias se han evaluado en intervalos de 3 años, donde cada año corresponde al tratamiento con uno de estos medicamentos, siguiendo las dosis establecidas en el artículo de Jörg D.J. *et al.*. El propósito es identificar la secuencia de tratamientos que ofrece los mejores resultados en términos de densidad mineral ósea (DMO), la cual se utiliza como indicador del estado de salud ósea durante el tratamiento.

Con este objetivo, se ha ejecutado el código del modelo en Python para realizar las simulaciones de los tratamientos y tener los datos de los niveles de DMO de cada tratamiento disponibles.

En las figuras 6 y 7, se observa la evolución de los niveles de DMO bajo los diferentes tratamientos, partiendo de un valor inicial de DMO de 0.8 [1]. La primera gráfica muestra la evolución desde el primer día, mientras que la segunda, se centra en el periodo a partir de los 66 años, permitiendo observar con mayor claridad cómo evolucionan las distintas secuencias de tratamiento.

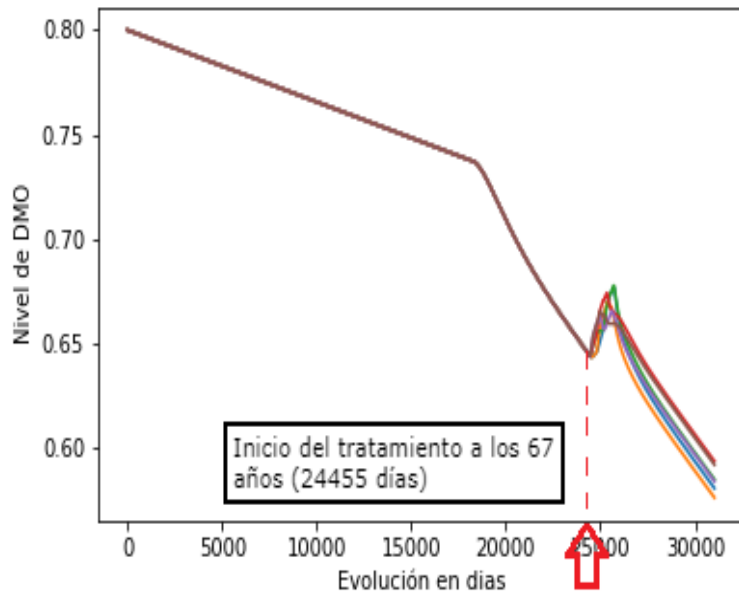


Figura 6: Evolución de la DMO.

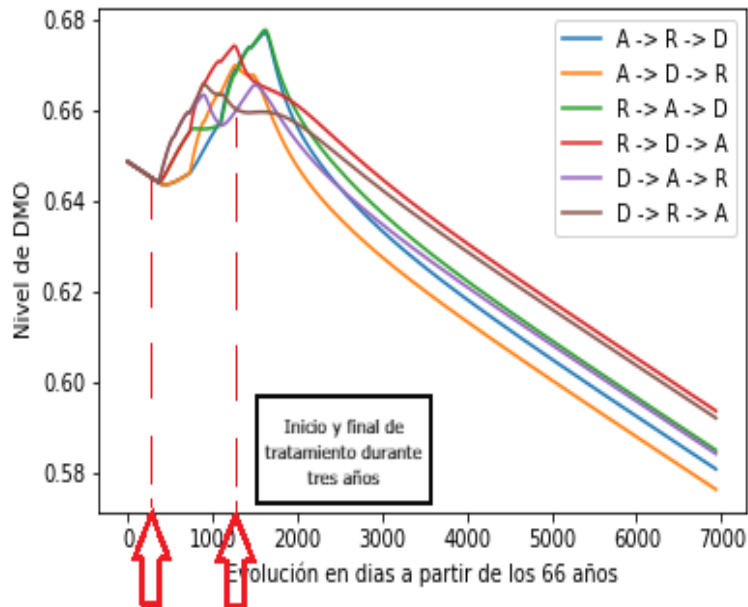


Figura 7: Evolución de la DMO a partir de los 66 años.

En la figura 7, se realiza un análisis previo al algoritmo para tener una idea previa del resultado buscado. Se puede observar que todos los esquemas de tratamiento tienen una evolución similar donde tienen un pico inicial de repunte en los niveles de DMO y tras eso se produce un efecto rebote, disminuyendo considerablemente sus valores de DMO. En concreto, se pueden destacar tres $R \rightarrow A \rightarrow D$, $R \rightarrow D \rightarrow A$ y $D \rightarrow R \rightarrow A$. En el primero destaca que es el que mayor pico inicial tiene, aunque seguidamente tiene un descenso considerable lo que reduce su optimalidad co-

mo tratamiento. El segundo, $R \rightarrow D \rightarrow A$, tiene el segundo pico inicial más alto y posteriormente es el que mejor mantiene sus niveles de DMO. Finalmente, el tratamiento $D \rightarrow R \rightarrow A$, no tiene un pico inicial muy alto (es el 4º/5º con mayor pico inicial), sin embargo lo que le hace destacar es que mantiene muy bien los niveles de DMO en los años después del tratamiento. Con todo esto, se puede considerar inicialmente que la mejor secuencia será la $R \rightarrow D \rightarrow A$.

Ahora se comprobará este resultado con el algoritmo genético.

5.2. Implementación algoritmo

Para el algoritmo genético, se utilizan los datos que contienen los niveles de DMO de cada tratamiento. A continuación, se describe el proceso del algoritmo genético que se ha programado:

1. **Inicialización de la población:** se inicia la población seleccionando aleatoriamente uno de las secuencias de tratamiento (una de las soluciones candidatas). A partir de ahí, el individuo se define por los niveles de DMO de ese tratamiento, y se calcula su aptitud como la media de los valores de DMO durante el tratamiento. Cuanto mayor sea esta media, mejor será el tratamiento. Este proceso se repite iterativamente hasta crear una población del tamaño establecido, formando así tuplas de tratamiento y aptitud (un ejemplo de resultado: ('R \rightarrow D \rightarrow A', 0.7243747619533042)).
2. **Selección de padres:** de la población, se seleccionan de forma aleatoria porciones de individuos, es decir por selección por torneo, eligiendo de cada porción aquel con el mayor nivel de DMO. Así, se seleccionan dos individuos que actuarán como padres para realizar un cruce entre ellos.
3. **Cruzamiento:** después de producirse la selección de los padres se producirá el entrecruzamiento entre ellos, que consistirá en un cruce en un punto (*1-point crossover*) que se elige aleatoriamente y ahí se dividen los padres en dos partes cada uno. Cada parte de un padre se combinará con la otra parte del otro creando así los dos hijos. Una representación visual de este cruzamiento es la figura 8.

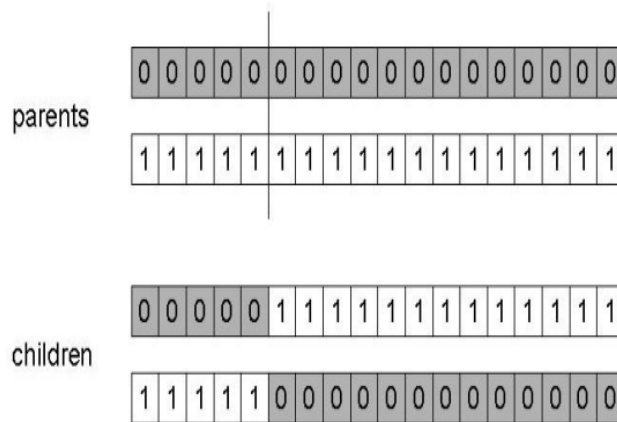


Figura 8: Cruzamiento [27]

4. **Mutación:** los descendientes pueden experimentar mutaciones. Con una tasa de mutación de 0.1, se genera un valor aleatorio entre 0 y 1; si este valor es menor que la tasa de mutación, se produce la mutación. Las mutaciones consisten en pequeñas variaciones en el valor medio de DMO.

5. **Formación de la nueva población:** tras los pasos anteriores, se forma una nueva población. Este proceso se repite de manera iterativa hasta completar la mitad del tamaño de la población, considerando una población con igual número de "hombres y mujeres".
6. **Generación de nuevas poblaciones:** con los pasos 2, 3 y 4, se generan nuevas poblaciones, es decir, cada generación. La población de los padres se combina con la de los descendientes, se ordena de mayor a menor según el nivel de aptitud, y se seleccionan los individuos con mejores aptitudes. Este proceso se repite iterativamente durante el número de generaciones establecido.
7. **Selección del mejor individuo:** una vez completadas todas las iteraciones, se selecciona el mejor individuo, que es aquel con el mayor nivel de aptitud, y se determina el tratamiento correspondiente.

El coeficiente de aptitud que se utilizará para evaluar las soluciones en el algoritmo genético será el valor medio de los niveles de DMO obtenidos en cada secuencia de tratamientos. Por lo tanto, el objetivo del algoritmo genético será maximizar este coeficiente de aptitud, ya que un valor más alto indica una mejor conservación de los niveles de DMO por parte de la secuencia de tratamientos considerada.

Un diagrama representativo del algoritmo sería la figura 9:

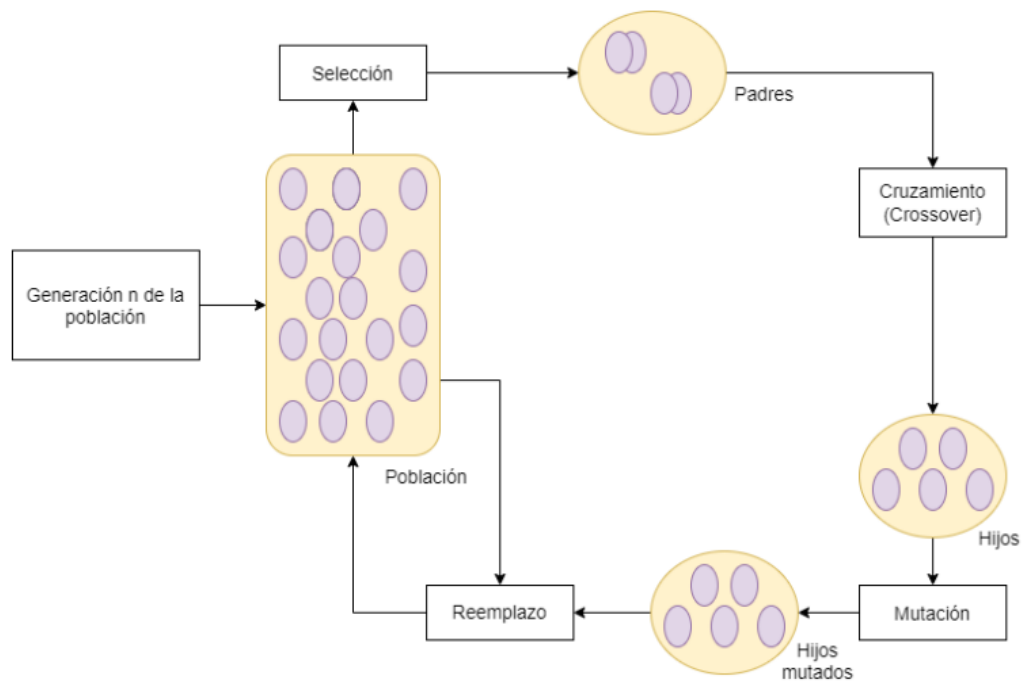


Figura 9: Diagrama funcionamiento algoritmo genético [28].

Código 1: Código algoritmo genético.

```

1 import pickle
2 import numpy as np
3 import random
4
5 random.seed(0)
6
7 # Definir la funcion de aptitud: el promedio de bmd
8 def calcular_aptitud(individuo):
9     return np.mean(individuo['bmd'])
10
11 # Inicializar la poblacion con los distintos esquemas de tratamiento
12 def inicializar_poblacion(data, esquemas, tamaño_poblacion=10):
13     poblacion = []
14     for _ in range(tamaño_poblacion):
15         esquema = random.choice(esquemas)
16         individuo = data[esquema]
17         aptitud = calcular_aptitud(individuo)
18         poblacion.append((esquema, aptitud))
19     return poblacion
20
21 # Funcion de seleccion por torneo
22 def seleccion_torneo(poblacion, k=3):
23     seleccionados = random.sample(poblacion, k)
24     return max(seleccionados, key=lambda x: x[1])
25
26 # Funcion de cruzamiento
27 def cruzar(padre1, padre2, data):
28     punto_cruce = random.randint(1, len(data[padre1]) - 1)
29     hijo1_bmd = np.concatenate((data[padre1]['bmd'][:punto_cruce],\
30     data[padre2]['bmd'][punto_cruce:]))
31     hijo2_bmd = np.concatenate((data[padre2]['bmd'][:punto_cruce],\
32     data[padre1]['bmd'][punto_cruce:]))
33
34     hijo1 = {'bmd': hijo1_bmd}
35     hijo2 = {'bmd': hijo2_bmd}
36
37     return hijo1, hijo2
38
39 # Funcion de mutacion
40 def mutar(individuo, tasa_mutacion=0.1):
41     if random.random() < tasa_mutacion:
42         indice = random.randint(0, len(individuo['bmd']) - 1)
43         minm = np.min(individuo['bmd'])
44         maxm = np.max(individuo['bmd'])
45         individuo['bmd'][indice]=random.uniform(minm,maxm)
46     return individuo
47
48 # Algoritmo Genetico
49 def algoritmo_genetico(data, esquemas, generaciones, tamaño_poblacion):
50     poblacion = inicializar_poblacion(data, esquemas, tamaño_poblacion)
51
52     for i in range(generaciones):
53         nueva_poblacion = []
54
55         for _ in range(tamaño_poblacion // 2):
56             # Seleccion
57             padre1 = seleccion_torneo(poblacion)[0]
58             padre2 = seleccion_torneo(poblacion)[0]
59
60             # Cruzamiento
61             hijo1, hijo2 = cruzar(padre1, padre2, data)
62
63             # Mutacion
64             hijo1 = mutar(hijo1)
65             hijo2 = mutar(hijo2)
66
67             # Evaluacion de la aptitud
68             nueva_poblacion.append((padre1, calcular_aptitud(hijo1)))
69             nueva_poblacion.append((padre2, calcular_aptitud(hijo2)))

```

```

70
71     # Reemplazo de la poblacion
72     poblacion = sorted(nueva_poblacion + poblacion, \
73                       key=lambda x: x[1],\
74                       reverse=True)[:tamaño_poblacion]
75
76     # reverse=True , nos ordena las tuplas por orden de mayor valor
77     #a menor [:tamaño_poblacion] es para quedarnos con los que
78     #tienen mejor aptitud
79     mejor_aptitud = max(poblacion, key=lambda x: x[1])[1]
80
81     print(f"Generación {i+1} - Mejor Aptitud: {mejor_aptitud}")
82
83     # Retornar el mejor individuo encontrado
84     mejor_individuo = max(poblacion, key=lambda x: x[1])
85     #poblacion es una lista de tuplas y
86     #con key= lambda x: x[1] buscamos
87     #el maximo de los valores de las tuplas
88     #('R -> A -> D', 0.724373540815508)
89     return mejor_individuo
90
91 # Datos simulados
92 with open('resultado.pkl','rb') as archivo:
93     data = pickle.load(archivo)
94
95 esquemas = list(data.keys())
96
97 # Ejecutar el algoritmo genetico
98 mejor_individuo = algoritmo_genetico(data,esquemas, generaciones=2000,\
99                                     tamaño_poblacion=500)
100
101 print(mejor_individuo)

```

A partir de este código¹, utilizando los datos de las simulaciones del modelo y aplicando un algoritmo genético que recorre 2000 generaciones con un tamaño de población de 500, se obtiene lo siguiente:

$$('R \rightarrow D \rightarrow A', 0.724374779192094) \quad (5.1)$$

Es decir, se obtiene que con esos parámetros el mejor resultado será la secuencia de tratamientos de romosozumab, denosumab y alendronato que es el que tiene mejor valor de aptitud 0.724374779192094. Luego esta secuencia es la que tiene una media más alta en los niveles de DMO, es decir, la que mantiene mejor los niveles de DMO a lo largo del tratamiento.

Beneficios del algoritmo

Este algoritmo genético permite identificar la secuencia de tratamientos óptima en función del coeficiente de aptitud basado en los niveles de DMO. Además, ofrece una ventaja significativa al facilitar la adaptación a conjuntos de datos grandes y complejos, mostrando una notable escalabilidad y flexibilidad. A medida que se desarrollen nuevos tratamientos, estos se podrán integrar fácilmente en el algoritmo, permitiendo así la evaluación conjunta con los tratamientos existentes para determinar la opción más óptima. Todo esto se realiza con un coste computacional reducido en comparación con otros métodos tradicionales de optimización. Asimismo, el algoritmo es robusto frente a la complejidad y variabilidad de los datos, lo que garantiza una alta eficiencia y precisión en diferentes escenarios clínicos.

¹El resto de archivos de código complementarios están en el enlace presente en el anexo

Explicación del código

En el código anterior, primero se importan tres paquetes:

- **pickle**: este paquete se va a importar para llamar del archivo `'simulaciones_tratamientos.py'` los resultados de la simulación de las distintas secuencias de tratamiento por el modelo matemático.
- **numpy**: es un paquete que permite realizar operaciones matemáticas de una manera sencilla. Por ejemplo, se ha utilizado para calcular la media de los niveles de DMO distintos tratamientos.
- **random**: permite realizar selecciones de manera completamente aleatorio, lo cual para el algoritmo genético es muy útil.

A continuación se explican brevemente cada una de las funciones:

- **calcular_apitud(individuo)**: esta función calcula la aptitud de cada individuo considerado, que en este caso será la media de los valores de DMO de cada secuencia de tratamiento.
- **inicializar_poblacion(data, esquemas, tamaño_poblacion)**: se crea una lista vacía que llamaremos *poblacion*. Después, durante un bucle que se repite tantas veces como sea tamaño_poblacion se producirá lo siguiente:
 1. Se elige aleatoriamente una de las secuencias de tratamiento entre la lista de ellas en *esquemas*, que llamaremos *esquema* en el código.
 2. Se llama *individuo* a los valores de DMO de tratamiento de la secuencia anterior elegida.
 3. Con este individuo se calcula su valor de aptitud *calcular_apitud(individuo)*.
 4. Se incluye en la lista *poblacion* una tupla formada por la secuencia de tratamiento escogida y su valor de aptitud.

Tras esto, la función devuelve la lista creada.

- **seleccion_torneo(poblacion, k=3)**: aquí se introducen como parámetros el conjunto de *poblacion* y un valor *k*, que indicará el tamaño de la porción de la población que se seleccione. Con este valor *k*, cuanto menor sea mayor diversidad tendrá la población, puesto que si *k* toma un valor alto siempre se escogerá a los individuos más altos y se podrá atascar el algoritmo en óptimos locales. Con esto, a partir de muestras aleatorias de la población de tamaño *k=3*, se seleccionará el que tenga mayor valor de aptitud de esa muestra.
- **cruzar(padre1, padre2, data)**: se va a realizar aquí el cruzamiento de los padres para obtener los descendientes e ir formando las nuevas generaciones. Las variables *padre1* y *padre2* serán los nombres de las secuencias de tratamiento con mayor valor de aptitud obtenidas de dos selecciones anteriores. Con esto se producirá el cruzamiento de los padres, que va a consistir en tomar un punto de los niveles de DMO de *padre1* y cruzar los datos de después de ese punto a *padre2* y al revés. Obteniendo así los dos hijos.
- **mutar(individuo, tasa_mutacion=0.1)**: esta función simula la posible mutación de un individuo. Para ello se va a tomar un valor de 0.1 de *tasa_mutacion* para que la probabilidad sea baja pero que pueda producirse y si *random.random()*, que da valores aleatorios entre 0 y 1, da un valor menor estricto que 0.1 entonces se producirá la mutación que consistirá en una alteración en un valor de DMO.

La adaptación del algoritmo para incluir nuevos medicamentos sería sencilla. Estos medicamentos formarían nuevas combinaciones de tratamientos que, una vez simulados sus datos, podrían añadirse al diccionario *data*. Este diccionario se utiliza en el algoritmo para invocar nuestras secuencias y trabajar con sus niveles de DMO. De esta manera, el conjunto de entradas se ampliaría, pero el algoritmo seguiría comparando todas las soluciones candidatas para seleccionar la mejor de ellas.

5.3. Verificación de los resultados

Visto el resultado anterior se va a comprobar su veracidad, para ello, se va a comparar dicho resultado con los que se obtengan al variar los parámetros del algoritmo.

Las variables del algoritmo genético es el número de generaciones que se van a realizar y el tamaño de población considerado [26]:

- Número de generaciones: establece el número de veces que se repetirá el algoritmo creando una nueva generación en cada iteración. Según aumente el número de generaciones, mayor probabilidad de llegar al óptimo global puesto que así tiene más oportunidades de explorar el espacio de soluciones.
- Tamaño de población: puede influir positiva y negativamente. Por un lado, si el tamaño de población es muy pequeña la diversidad de individuos (posibles soluciones) será pequeña, por lo que es más probable estancarse en un óptimo local y no global. Por otro lado, si es muy alta el algoritmo será excesivamente lento reduciendo la utilidad del algoritmo.

Con esta información se va a comprobar el funcionamiento del algoritmo con diversos valores en las generaciones y tamaño de población.

Generaciones	Tamaño de población	Secuencia de tratamientos	Mejor valor de aptitud
1000	500	R → D → A	0.7243747924290962
2000	500	R → D → A	0.724374779192094
2000	1000	R → D → A	0.7243748326879841
2000	1400	R → D → A	0.7243748307641585
3000	1400	R → D → A	0.7243748200233284

Cuadro 1: Resultados del algoritmo genético con diferentes configuraciones

Generaciones	Tamaño de población	Secuencia de tratamientos	Mejor valor de aptitud
1000	500	R → A → D	0.7243747937653842
2000	1000	D → R → A	0.7243748117204883

Cuadro 2: Otros resultados posibles del algoritmo genético

En el cuadro 1 se puede observar un ejemplo de resultados en los que se obtienen siempre como secuencia de tratamiento más óptimo al R → D → A. Sin embargo, por la propia naturaleza aleatoria del algoritmo, pueden surgir resultados con otros tratamientos si en el algoritmo se ha producido una mutación muy beneficiosa para ese otro tratamiento del cuadro 2.

En los cuadros 1 y 2 se observan que los valores de aptitud no presentan grandes diferencias, esto se debe a lo siguiente:

- Primero, se está trabajando con coeficientes de aptitud relativamente pequeños, donde las diferencias en los valores de DMO se manifiestan principalmente en los decimales, lo que también se refleja en el resultado final.
- Segundo, debido a la naturaleza aleatoria del algoritmo genético, pueden ocurrir mutaciones en los valores de DMO de las diferentes secuencias de tratamiento. Estas mutaciones, al estar asociadas a coeficientes pequeños, generan mejoras que no son significativamente grandes en el valor medio de DMO, pero que pueden ser suficientes para que, en algunos casos, otros tratamientos superen ligeramente al tratamiento óptimo R → D → A.

Por la teoría de los algoritmos genéticos, se sabe que la probabilidad de encontrar la solución más óptima es 1 con infinitas generaciones, luego cuanto mayor número de generaciones mayor precisión tendrá el algoritmo aunque su coste computacional será mayor en ese caso. Por otro lado, según el número de generaciones se ha de adaptar el tamaño de población para que no puedan llegar a falsos resultados. Por ejemplo, para 1000 generaciones se obtienen mejores resultados con un tamaño de población de 800 y para 2000 generaciones, un tamaño de población de 1400.

En resumen, pese a la posibilidad de que resulten otras secuencias, la secuencia de tratamiento óptima, que resultará con mayor probabilidad, será la $R \rightarrow D \rightarrow A$ con lo que se coincide con el análisis previo de las gráficas 6 , 7.

Un ejemplo de ejecución para 1000 generaciones y un tamaño de población 800 será:

$$('R \rightarrow D \rightarrow A' , 0,7243747619533042) \quad (5.2)$$

donde la evolución en los valores de aptitud es la de la figura 10:

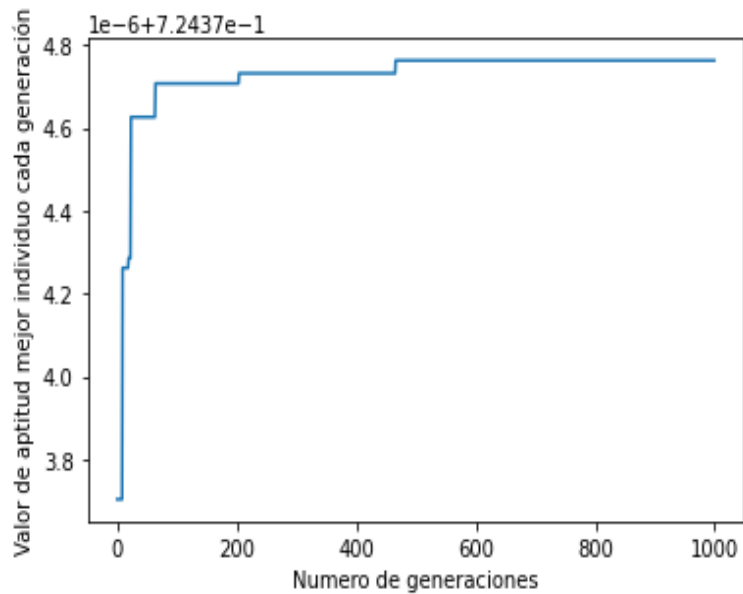


Figura 10: Gráfica evolución valor de aptitud

Capítulo 6

Conclusiones

6.1. Conclusión

En este trabajo, centrado en la optimización de terapias contra la osteoporosis, se ha analizado la naturaleza de la enfermedad y los tratamientos existentes. Con esta información, junto con un modelo matemático, se ha podido observar cómo evolucionan las dinámicas naturales del tejido óseo, tanto durante el tratamiento como después de este. Al aplicar un algoritmo genético a los datos de DMO obtenidos de las distintas secuencias de tratamiento, se determina que el mejor tratamiento, según los datos disponibles del artículo, es el esquema $R \rightarrow D \rightarrow A$. Este esquema sugiere que, en un tratamiento de tres años, se debe utilizar romosozumab en el primer año, denosumab en el segundo año y alendronato en el tercer año.

Además, al comparar los resultados obtenidos al aplicar el algoritmo genético con diferentes parámetros, tales como el número de generaciones y el tamaño de la población, se ha observado que, independientemente de las variaciones en estos parámetros, el algoritmo converge consistentemente en el mismo resultado óptimo. Este resultado no solo confirma la robustez del algoritmo aplicado, sino que también refuerza la validez del esquema de tratamiento propuesto. La coherencia de este resultado se refleja también en la gráfica de evolución de la DMO (figura 7), que muestra un pico inicial de los más altos y un mejor mantenimiento de los niveles de DMO posteriormente en comparación al resto de secuencias analizadas.

Con este resultado se ha podido elegir la mejor de secuencia de tratamiento consideradas, pero de la misma manera este algoritmo podría ser utilizado para comparar mayor variedad de tratamientos adaptándolos y encontrar así el más óptimo. De esta manera, según se descubran nuevos tratamientos se podrán analizar resultados con el algoritmo comparándolos con los ya existentes, con el objetivo de encontrar el mejor tratamiento para el paciente en cada momento.

6.2. Trabajos futuros

En cuanto a posibles trabajos futuros, se podría investigar el modelo incorporando nuevas variables, como el nivel de ejercicio de la persona o el historial de fracturas. También se podría considerar la implementación de una red neuronal en el código previo al algoritmo genético para reducir el coste computacional asociado con la simulación de todas las secuencias de tratamiento.

Igualmente, para realizar la optimización podrían plantearse otros algoritmos de optimización aplicados a otras variables que tengan importancia en la evolución ósea durante el tratamiento.

Bibliografía

- [1] Jörg D.J., Fuertinger D.H., Cherif A., Bushinsky D.A., Mermelstein A., Raimann J.G., and Kotanko P. Modeling osteoporosis to design and optimize pharmacological therapies comprising multiple drug types. *eLife*, 11:e76228, aug 2022. <https://doi.org/10.7554/eLife.76228>.
- [2] Howe T.E., Shea B., Dawson L.J., Downie F., Murray A., Ross C., Harbour R.T., Caldwell L.M., and Creed G. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane database of systematic reviews*, (7), 2011.
- [3] Escofet R. Tratamiento de la osteoporosis. del empirismo a la evidencia. *Revista Española de Reumatología*, 31(1):1–5, 2004.
- [4] Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. Congreso anual de la sociedad española de geriatría y gerontología. <https://www.segg.es/ciudadania/2017/02/23/en-espaa-la-osteoporosis-afecta-a-3-millones-y-medio-de-personas>, 2017. Fecha de acceso: 14 agosto 2024.
- [5] Lorentzon M. Treating osteoporosis to prevent fractures: current concepts and future developments. *Journal of internal medicine*, 285(4):381–394, 2019.
- [6] Kristie N Tu, Janette D Lie, Chew King Victoria Wan, Madison Cameron, Alaina G Austel, Jenny K Nguyen, Kevin Van, and Diana Hyun. Osteoporosis: a review of treatment options. *Pharmacy and Therapeutics*, 43(2):92, 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5768298/>.
- [7] Tébar V. F. Farmacocinética y farmacodinamia. *Fisioterapeutas de Castilla y León*, 2013. https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/56141405/2.-_Farmacocinetica_y-Farmacodinamia.pdf.
- [8] Díaz M.L.N. Apoptosis y piel. *Dermatología Venezolana*, 35(3), 1997.
- [9] Díaz C. Moscol I. and Solórzano-Requejo W. *Optimización asistida por inteligencia artificial de vástago femoral corto personalizado*. PhD thesis, Universidad de Piura, 12 2022. https://www.researchgate.net/profile/William-Solorzano-Requejo/publication/368309738_Optimizacion_asistida_por_inteligencia_artificial_de_vastago_femoral_corto_personalizado/links/63e241a82f0d126cd1947144/Optimizacion-asistida-por-inteligencia-artificial-de-vastago-femoral-corto-personalizado.pdf.
- [10] García R.R., Moreno P.R., and Muñoz-Torres M. Regulación del proceso de remodelado óseo. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas*, 17(1):10–14, 2008.
- [11] Navarro Despaigne D. Remodelado óseo: funciones y diana terapéutica para la osteoporosis. *Revista Cubana de Endocrinología*, 30(1):46–49, 2019. <http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1561-29532019000100046&script=sci.arttext&tlng=pt>.
- [12] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios . Nota informativa agencia española del medicamento y productos sanitarios. muh (fv), 13/2014. denosumab (prolia®), xgeva®): Riesgo de osteonecrosis mandibular e hipocalcemia. https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososusohumano-3/seguridad-1/2014/ni-muh_fv_13-2014-denosumab/#, 2014. Fecha de acceso: 14 agosto 2024.

- [13] Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de romosozumab (evenity®) en osteoporosis grave en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas. ipt, 23/2018.v2. https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_05-2022-romosozumab.pdf, 2022. Fecha de acceso: 14 agosto 2024.
- [14] P Atance, E Medina, C López, P Vivar, E Martín, and M Ballester. Osteoporosis en pacientes con movilidad reducida: respuesta al tratamiento con alendronato. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*, 5(1):29–35, 2014. <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E8/P1-E8-ES.pdf#page=32>.
- [15] Keener J. and Sneyd J. *Mathematical Physiology*. Springer, 2009. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-0-387-75847-3>.
- [16] M.R. Sowers, Zheng H., McConnell D., Nan B., Harlow S.D., and Jr. Randolph J.F. Estradiol Rates of Change in Relation to the Final Menstrual Period in a Population-Based Cohort of Women. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 93(10):3847–3852, 10 2008.
- [17] MedlinePlus en español [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EE.UU.). Prueba de estrógeno. <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/prueba-de-estrogeno/>, 2022. [actualizado 4 oct 2022; consulta 20 ago 2024].
- [18] Cuevas E.V., Rosas J.C., Alejo A., and Gonzalez P. *Algoritmos de optimización en ingeniería: Aplicaciones en administración e ingeniería*. Marcombo, 2024.
- [19] López J. Optimización multiobjetivo: aplicaciones a problemas del mundo real. *Buenos Aires, Argentina, Universidad Nacional de la Plata*, 2013. <https://core.ac.uk/download/pdf/15784587.pdf>.
- [20] Glover F.W. and Kochenberger G.A. *Handbook of metaheuristics*, volume 57. Springer Science & Business Media, 2003.
- [21] Herrera F. Introducción a los algoritmos metaheurísticos. 2017.
- [22] Gutiérrez Reina D., Tapia Córdoba A., and Rodríguez del Nozal Á. *Algoritmos Genéticos con Python: Un enfoque práctico para resolver problemas de ingeniería*. Marcombo, 2020. <https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=yExOEAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT18&dq=algoritmos+geneticos+python&ots=--A0H-3JZi&sig=-wGwsCMY-ilRxxW6kIwJZ9BwHbE#v=onepage&q=algoritmos%20geneticos%20python&f=false>.
- [23] Coello Coello C.A. Constraint-handling techniques used with evolutionary algorithms. In *Proceedings of the genetic and evolutionary computation conference companion*, pages 1310–1333, 2022.
- [24] Zakian V. New formulation for the method of inequalities. In *Proceedings of the Institution of Electrical Engineers*, volume 126, pages 579–584. IET, 1979.
- [25] Zakian V. New formulation for the method of inequalities. In *Proceedings of the Institution of Electrical Engineers*, volume 126, pages 579–584. IET, 1979.
- [26] Arranz de la Peña J. and Parra Truyol A. Algoritmos genéticos. *Universidad Carlos III*, pages 1–8, 2007.
- [27] Berzal F. Algoritmos genéticos. *Universidad de Granada, Departamento de Ciencias de la Computación, Granada*, 2016.
- [28] Herrero F. and Vaira Ortiz J.I. Diseño de aplicación web para análisis de datos de diferentes algoritmos genéticos. 2020.
- [29] Prieto-Peralta M., Sandoval-Cuellar C., and Cobo-Mejía E.A. Efectos de la actividad física en la calidad de vida relacionada con la salud en adultos con osteopenia y osteoporosis: revisión sistemática y metaanálisis. *Fisioterapia*, 39(2):83–92, 2017.

Anexo

1. Influencia ejercicio físico en el modelo

En la evolución de la salud ósea un aspecto importante es la actividad física con un efecto positivo en ella. En estudios realizados se han reportado beneficios en programas de caminar, baile, pilates o la práctica de algún deporte [29]. Concretamente, en el artículo de Howe *et al.* [2], se resalta la eficacia del ejercicio para evitar la pérdida de densidad ósea en mujeres posmenopáusicas.

Para realizar un estudio de esta influencia en los niveles de DMO que se poseían, se ha realizado una consideración simple del ejercicio físico que con más datos se podría modelizar con una fórmula de regresión logística:

$$\text{Nivel ejercicio, } E = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + \sum_i^n b_i * x_i)}} \quad (6.1)$$

Así, se evalúa el nivel de ejercicio entre 0 y 1, donde 0 es nada de ejercicio y 1 es un nivel de ejercicio sano.

- Los x_i son las variables que afectan al nivel de ejercicio físico (edad, frecuencia, estado de salud, ...).
- b_0 es el intercepto o término constante.
- b_i, \dots son los coeficientes que indican la importancia relativa de cada variable.

2. Código trabajo

El código completo en <https://github.com/Miguelmg01/TFG.git>.

Código inicial del artículo de Jörg D.J *et al.* [1] en el enlace anterior igualmente.