



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ELECTRÓNICA

MAESTRÍA EN INGENIERÍA ELECTRÓNICA,
OPCIÓN INSTRUMENTACIÓN ELECTRÓNICA

Tesis para obtener el grado de:

MAESTRO EN INGENIERÍA ELECTRÓNICA,
OPCIÓN INSTRUMENTACIÓN ELECTRÓNICA

ESTUDIO DEL CAOS EN UN MODELO FRACCIONAL DEL CRECIMIENTO DE TUMORES
CANCERÍGENOS, CONTROL E IMPLEMENTACIÓN ELECTRÓNICA

P R E S E N T A :

HECTOR JONATHAN CONTRERAS MENDOZA*

Director de Tesis:

DR. JESÚS MANUEL MUÑOZ PACHECO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ELECTRÓNICA (FCE)
BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA (BUAP)

Co-director de Tesis Internacional:

DR. FERNANDO EMANUEL SERRANO MONCADA
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN ENERGÍA (IIE)
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE HONDURAS (UNAH)

Co-director de Tesis:

DR. RICHARD TORREALBA MELÉNDEZ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ELECTRÓNICA (FCE)
BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA (BUAP)

El científico no estudia la naturaleza porque resulte útil, sino que lo hace por el mero placer que produce y, si produce placer, es porque se trata de algo bello.

HENRI POINCARÉ, *Ciencia y método*, 1908

Las personas que están lo bastante locas como para creer que pueden cambiar el mundo son las que lo cambian.

STEVE JOBS, *Think Different*, 1997

Dedicatoria

A mi familia, novia y seres queridos que estuvieron siempre en todo momento para darme ánimos y consejos en este camino de formación académica y de superación personal. Dedico todo mi esfuerzo y trabajo a cada una de esas personas que me guiaron porque sin ellos, no lo hubiera logrado.

Pero en especial a mi abuelo que desde el cielo me apoya en todo momento y que sin duda fue una pieza fundamental para la elección de este tema de tesis, este trabajo va para el puesto que es un aporte a la enfermedad estudiada.

Agradecimientos

Primero que nada agradezco a la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), institución en la cual se desarrolló este trabajo de tesis y me brindó la oportunidad de realizar un posgrado a través del programa de posgrados. Agradezco a la Facultad de Ciencias de la Electrónica (FCE) que me brindó apoyo y conocimientos en el camino de mi formación profesional, por haberme permitido ser parte de esta gran institución que me proporcionó las instalaciones y equipos fundamentales para la culminación de este trabajo de tesis. Agradezco al cuerpo académico de la facultad por su gran esfuerzo en la enseñanza. Un agradecimiento especial al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencia y Tecnología (CONAHCYT) por otorgarme una beca durante dos años, la cual fue parte fundamental para culminar mis estudios de Maestría en Ingeniería Electrónica.

Quiero dar un grato agradecimiento a mis asesores de tesis, Dr. Jesús Manuel Muñoz Pacheco, Mtro. Fernando Emanuel Serrano Moncada y Dr. Richard Torrealba por compartir conmigo su valioso conocimiento, por orientarme y hacerme observaciones para el desarrollo y conclusión de esta tesis.

Gracias a todos los miembros de mi jurado Dra. María Monserrat Morín Castillo, Dra. Olga Guadalupe Félix Beltrán y Dr. Arnulfo Luis Ramos, por tomarse el tiempo de hacer revisiones a mi trabajo de tesis y compartir conmigo sus observaciones, recomendaciones y consejos que sin duda mejoraron mi trabajo.

Agradezco al Dr. Christos Volos y Mtro. Fernando Serrano, que fueron mis asesores durante mis estancias de investigación, por el gran recibimiento caluroso en sus instituciones para realizar mis estancias de investigación, por compartir conmigo su conocimiento y por brindarme todo el apoyo necesario para que las estancias culminaran con éxito.

También quiero agradecer a la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de

Posgrado (VIEP), por el apoyo brindado para la realización de una estancia de investigación.

Para finalizar, quiero agradecer a mi madre Socorro Mendoza Fernández, a mi abuela Lucía Fernández, a mis tíos Norma Laura Mendoza Fernández y Ricardo Landa Becerra por ser un pilar fundamental de apoyo incondicional en este recorrido, a mi novia Fernanda Castillo por animarme y apoyarme en cada paso que doy tanto en mi vida académica como personal. Y agradecer a todos mis amigos de la maestría quienes se tomaron el tiempo de conocerme, crear una amistad y por los buenos momentos que pasamos durante estos dos años.

Resumen

En el presente trabajo de tesis se aborda un tema de importancia a nivel mundial, en específico una enfermedad causante de millones de muertes llamada cáncer, esta es una enfermedad por la que algunas células del cuerpo se multiplican sin control y se diseminan a otras partes del cuerpo formando tumores. Matemáticamente estos tumores pueden ser modelados mediante ecuaciones diferenciales, en este trabajo se toma un sistema de ecuaciones diferenciales que se sabe que modela el crecimiento de tumores cancerígenos, este posee una característica caótica la cual es un fenómeno presente en sistemas dinámicos no lineales. Se realizan análisis para las ecuaciones de orden entero, por lo que en este documento de investigación se presenta la dinámica caótica que genera mediante método numéricos el cual biológicamente quiere decir que es un sistema no sano debido a la característica caótica, el tema principal es que se pretende conocer más a fondo el modelo de crecimiento tumoral, esto lleva al cálculo fraccionario el cual ha demostrado que mediante derivadas fraccionarias se describen con mayor precisión la dinámicas de problemas no lineales. En este trabajo se generaliza el modelo antes mencionado a orden fraccional por medio de la derivada fraccionaria de Caputo ya que esta derivada permite trabajar con las mismas condiciones iniciales con las cuales trabaja en orden entero y para observar cómo evoluciona la dinámica caótica con respecto al tiempo.

Se presentan distintos análisis de la dinámica caótica que genera el modelo, se implementan algoritmos en Matlab con métodos numéricos que resuelven sistemas de orden entero y orden fraccional, se realizan diagramas de bifurcación para hallar los órdenes fraccionarios los cuales indiquen presencia de dinámica caótica y mediante técnicas de control se logra controlar o cambiar la dinámica del sistema en orden fraccional a una dinámica que ya no sea caótica, es por esa razón que se realizó una etapa de control utilizando control robusto que afecte directamente el sistema de crecimiento de tumores cancerígenos, para probar diferentes parámetros que a su vez pueden ser agentes externos que modifiquen o fuercen el cambio del comportamiento caótico a otro tipo de dinámica, se presentan los resultados del cálculo de los controladores para estabilizador y sincronizador en orden entero y

orden fraccional. Se logró estabilizar el sistema llevando a cada una de las variables a un punto en donde ya no tiene variación, por otro lado, se logra hacer una sincronización de dos sistemas en donde el error de sincronización es demasiado pequeño puesto que se calculó cuantitativamente, teniendo un margen de mejora para futuras investigaciones.

Estos estudios y cálculos antes mencionados llevan un fin biológico importante para el trabajo ya que se pueden asemejar biológicamente tratamientos como terapias o medicamentos que tienen repercusión directamente en el sistema, es por ello que al final del trabajo se realiza la implementación electrónica en una Raspberry ya que tanto su lenguaje de programación como su uso es mucho más amigable para usuarios en general y con esto lograr un prototipo de ensayo.

Índice general

Dedicatoria	I
Agradecimientos	II
Resumen	IV
1. Introducción	1
1.1. Objetivos	1
1.1.1. Objetivo general	1
1.1.2. Objetivos específicos	1
1.2. Estado del arte	2
1.3. Justificación	5
1.4. Descripción del sistema	8
2. Marco teórico	9
2.1. Cálculo fraccional	9
2.1.1. Integral y derivada fraccionaria de Riemann-Liouville	10
2.1.2. Derivada fraccionaria de Caputo	11
2.1.3. Transformada de Laplace	13
2.2. Sistemas dinámicos no lineales	15
2.3. Sistemas caóticos	16
2.4. Estabilidad en sistemas de orden fraccionario	19
2.4.1. Sistemas lineales	19
2.4.2. Sistemas no-lineales	19
2.5. Puntos de equilibrio	22
2.6. Retratos de fase	24
2.7. Mapas de Poincaré	26
2.8. Diagramas de bifurcación	30
2.9. Exponente de Lyapunov	31
2.10. Cáncer y el crecimiento tumoral	34

2.11. Control robusto	36
2.11.1. Incertidumbres	38
2.11.2. Parametrización lineal de sistemas no lineales	43
2.12. Controlador de H_∞	44
3. Estudio del modelo matemático de crecimiento de tumores cancerígenos en orden entero e implementación de control robusto	48
3.1. Análisis matemático del sistema	48
3.2. Diseño de control robusto	61
3.3. Control robusto, estabilizador de orden entero	65
3.4. Control robusto, sincronizador de orden entero	69
4. Generalización y estudio del modelo matemático de crecimiento de tumores cancerígenos a orden fraccional e implementación de control robusto	76
4.1. Uso de método numérico para solucionar el sistema en orden fraccional	79
4.2. Diagramas de bifurcación	84
4.3. Dinámica caótica con ordenes fraccionales	86
4.4. Control robusto, estabilizador de orden fraccionario	89
4.5. Control robusto, sincronizador de orden fraccionario	93
5. Instrumentación electrónica en Raspberry Pi	101
5.1. Implementación y simulación en Python	103
5.2. Implementación y resultados en Raspberry Pi	107
6. Conclusiones	115
A. Apéndice	117
A.1. Artículos	117
A.2. Estancias de investigación	139
 Índice de figuras	 145
Bibliografía	151

Capítulo 1

Introducción

1.1. Objetivos

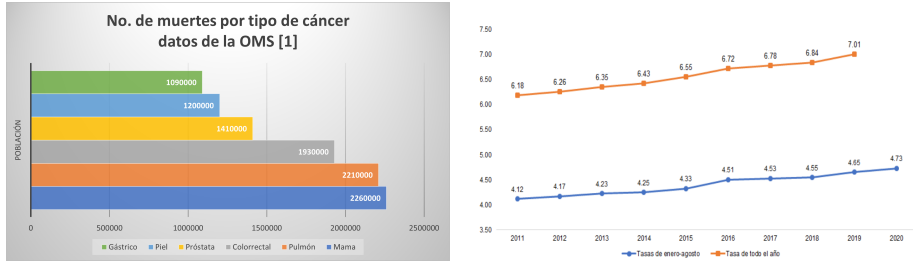
Los objetivos planteados en este trabajo de investigación tanto generales como específicos se describen a continuación.

1.1.1. Objetivo general

Analizar numéricamente el comportamiento caótico de un modelo matemático, que describe el crecimiento de tumores cancerígenos, usando ecuaciones diferenciales de orden fraccionario tipo Caputo. Posteriormente, aplicar una técnica de control para estabilizar la dinámica caótica, y finalmente instrumentar electrónicamente el sistema en una tarjeta digital.

1.1.2. Objetivos específicos

1. Analizar las condiciones de caos en sistemas dinámicos en sistemas de orden entero.
2. Obtener métricas del comportamiento caótico tales como: retrasos de fase, mapas de Poincaré, Diagramas de Bifurcación y espectro de exponentes de Lyapunov.
3. Extender el modelado de orden entero al dominio de orden fraccionario usando la derivada de Caputo con Kernel de memoria singular.
4. Analizar numéricamente la dinámica del crecimiento tumoral de un modelo matemático del Cáncer.



(a) Principales tipos de cáncer que generan muertes en el mundo. (b) Tasa de defunciones por tumores malignos por cada 10 000 habitantes en México.

Figura 1.1: Estadísticas del cáncer en el mundo y en México.

5. Aplicar la teoría de control robusto H infinito para tratar de llevar la dinámica del crecimiento del tumor representado por el comportamiento caótico a un estado estable.
6. Implementar el modelo matemático del crecimiento tumoral en una tarjeta digital Raspberry para emular diversos parámetros de control de la enfermedad.

1.2. Estado del arte

El cáncer se produce por la transformación de células normales en células tumorales en un proceso en varias etapas que suele consistir en la progresión de una lesión precancerosa a un tumor maligno. Esas alteraciones son el resultado de la interacción entre factores genéticos del paciente y tres categorías de agentes externos, como lo son: carcinógenos físicos, carcinógenos químicos y carcinógenos biológicos. Los datos de la OMS en su reporte del 21 de septiembre de 2021 [1] dicen que el cáncer es una de las causas principales de muerte en todo el mundo: casi 10 millones de fallecimientos en 2020 Figura 1.1(a), con los más comunes que fueron pulmonar, colorrectal, hepático, gástrico, de mama [1]. Los datos para México son recabados por el INEGI Figura 1.1(b) con reporte del 4 de febrero de 2021 [2]. Entre enero y agosto de 2020 se registraron 683 823 defunciones, de las cuales 9 % se deben a tumores malignos (60 421). Un año antes, en 2019, se registraron 747 784 defunciones, de las cuales 12 % se deben a tumores malignos (88 683) [3].

Es importante destacar el hecho de que el cáncer tiene tres etapas distintas: avascular, vascular y metastásica. A pesar de los avances en biología molecu-

lar y genómica, la comprensión de la humanidad sobre el crecimiento de células cancerosas es todavía vaga. Como resultado, es una tarea abrumadora detectarlo temprano con el objetivo de tomar las medidas adecuadas para obstaculizar su crecimiento y reducir el sufrimiento de las víctimas, y mucho menos encontrar una cura. Los países desarrollados están invirtiendo fuertemente en la investigación del cáncer y muchas disciplinas científicas están involucradas, incluidas la física, las matemáticas y la ingeniería [4].

En el artículo titulado “Human cancer database” [5] menciona que actualmente hay más de 100 diferentes tipos de cáncer, pero que existen diversos proyectos para la comprensión del cáncer que diferentes instituciones los realizan como *The International Cancer Genome Consortium (ICGC)* y *The Cancer Genome Atlas (TCGA)*, dentro de estos proyectos existen bases de datos, diferentes programas y herramientas computacionales para el desarrollo de tecnologías de caracterización genómica de alto rendimiento, para generar una cantidad masiva de datos y enviar equipos de investigadores para analizar los datos, en concreto realizan diferentes tecnologías para la comprensión del crecimiento de tumores, que inclusive cuentan con plataformas de caracterización molecular [5].

Debido al hecho de la existencia de las distintas fases mencionadas anteriormente, los investigadores a menudo intentan responder preguntas específicas para cada una de esas etapas por separado. En muchos intentos se ha buscado responder a estas preguntas mediante el análisis de sistemas dinámicos y con ello el crecimiento de tumores malignos se puede describir como modelos de ecuación diferencial ordinaria (ODE) que incluyen dos poblaciones principales: células efectoras y células tumorales. En muchos casos, los modelos matemáticos han contribuido enormemente a comprender la carcinogénesis y la progresión del cáncer. En consecuencia, eso hace que la necesidad de formular modelos más nuevos y precisos los cuales representen el crecimiento del cáncer en todas sus etapas sea más convincente [4].

El entendimiento de las células madre cancerosas requiere un marco matemático para describir la dinámica del inicio, la progresión del cáncer, la respuesta al tratamiento y la evolución de la resistencia. Se han utilizado técnicas computacionales para obtener información sobre la biología de las células madre cancerosas [6]. En [7] se habla de que actualmente existe una gran optimización de conocimientos matemáticos y clínicos que pueden determinar de una mejor manera los programas de tratamiento óptimos para los pacientes que padecen cáncer. Existe una n cantidad de modelos matemáticos que ayudan a la comprensión de los tratamientos incluyendo modelos matemáticos, inferencia computacional y señales [8, 9], incluyendo los métodos numéricos para la solución o interpretación de modelos específicos para el cáncer [10–12]. Para entender el crecimiento de algún tumor y su desarrollo, se estudian modelos matemáticos más específicos [13, 14], se encuentran muchos más modelos en [15–19], donde se utilizan diferentes métodos y

operadores matemáticos como el operador fraccional de Caputo.

La evolución de los tumores también se puede describir con el uso de sistemas dinámicos. Se pueden aplicar al sistema aspectos de la teoría de control y se puede mitigar la evolución del tumor de proliferación y muerte de células malignas, células sanas y células-T, así como el entorno del tumor, se describen mediante ecuaciones diferenciales [4]. Actualmente existe una variedad de modelos matemáticos que describen sistemas caóticos con diferenciales de orden fraccional, algunos ejemplos de estos modelos antes mencionados son: la derivada fraccional de Caputo [20, 21], la versión de orden fraccional de sistema de Chua, el sistema de orden fraccional de Lorenz, el sistema de orden fraccional de Rössler [22]. El interés por las aplicaciones del cálculo fraccionario (FC por sus siglas en inglés) en el modelado y control de diversos sistemas de ingeniería, se ha incrementado espectacularmente en las últimas décadas, los tejidos biológicos son sistemas complejos caracterizados por procesos dinámicos que ocurren en diferentes escalas de longitud y tiempo [23]. El crecimiento de tumores cancerígenos al ser un sistema biológico se puede describir mediante sistemas dinámicos caóticos como se puede encontrar en [24–26] en donde se analizan estos sistemas.

A lo largo del tiempo se han tratado de crear diferentes sistemas de control para de alguna u otra forma poder controlar un sistema biológico y con esto se han utilizado varias técnicas dependiendo del sistema biológico a tratar, como en [27–31]. Y no sólo los sistemas de control han estado inducidos en este campo de investigación, actualmente hay diferentes nuevas tecnologías que han hecho alguna aportación para el crecimiento de los tumores cancerígenos como lo es la tecnología de IoT (*Internet of Things*) junto con la instrumentación para hacer alguna aplicación y describir un método para detectar el cáncer cervical usando bioimpedancias [32]. Se pueden encontrar inclusive algunas otras técnicas con diferentes tecnologías para la detección de diferentes tipos de cáncer [33, 34].

Existe una implantación con una tarjeta DSP (*Digital Signal Processor*) la cual realiza una implementación del sistema de inferencia difusa para el cáncer de glóbulos blancos usando esta misma tarjeta, la cual ocupa programación y un sistema de control pequeño para la detección [35]. Inclusive en el año 2017 se investigó y se aplicó un control robusto de H_∞ específicamente para el cáncer y su tratamiento de la quimioterapia con filtros extendidos Kalman, en donde se basan con las 3 células principales del cáncer [36]. También dentro de la literatura se habla de los fármacos estudiados para combatir la enfermedad mediante sistemas de control robusto como [37] el cual es basado en nanovesículas para controlar el crecimiento tumoral y la metástasis, así como la creación de esferoides tumorales vascularizados creados con microingeniería en 3D para administración de fármacos [38], el uso de *machine learning* no es la excepción para estudiar células cancerígenas [39], también se han investigado aproximaciones alternativas para el control del crecimiento [40, 41], es de suma importancia resaltar que en [42]

se propone una metodología para estimar la región de atracción del sistema no lineal que describe la interacción entre un tumor, el sistema inmunológico y terapias en donde se utilizan incertidumbres paramétricas. Inclusive, más específico se ha encontrado que hay investigaciones y adaptaciones del control robusto para el cáncer como una estrategia de control robusta adaptativa en un sistema inmunario tumoral del cáncer bajo incertidumbres [43] y un control de seguimiento adaptativo para sistemas inmunológicos cancerosos-tumorales inciertos [44, 45], en [46] artículo publicado en 2010 se aborda específicamente un sistema biológico complejo, menciona que siempre hay dinámicas no modeladas y diversas perturbaciones en los sistemas complejos biológicos reales y menciona que el control de H_∞ es una forma de resolver los problemas de control con incertidumbres, estas incertidumbres las podemos asemejar con el cáncer y estas son algunas aplicaciones e investigaciones que actualmente se han hecho en relación con el control robusto de H_∞ y el cáncer.

A manera de síntesis con respecto a los modelos matemáticos que estudian sistemas biológicos, se presenta la Tabla 1.1.

1.3. Justificación

Como se sabe el cáncer es una de las causas principales de muerte a nivel mundial, con la estadística que se conocen de que en 2020 se perdieron 10 millones de vidas en el mundo, que estos números convierten a la enfermedad en la segunda causa de muerte a nivel mundial, la OMS indicó que el 70 % de los decesos por la enfermedad ocurrieron en países de renta medios y bajos recursos. La agencia de la ONU recalca que muchos tipos de cáncer tienen grandes probabilidades de curarse si se diagnostican y se tratan oportuna y adecuadamente.

Actualmente una de cada 5 personas padece cáncer en algún momento de su vida, provocando la muerte de uno de cada ocho hombres y una de cada once mujeres diagnosticadas con algún tipo de cáncer.

Los tipos de cáncer más comunes son:

- Cáncer de mama.
- Cáncer de pulmón.
- Colon.
- Próstata.

Tabla 1.1: Síntesis de modelos de sistemas biológicos.

Uso	Modelo	Ref.
Dinámica de SARS-CoV-2	$\begin{aligned}\frac{dU}{dt} &= -\beta UV \\ \frac{dI}{dt} &= \beta UV - \gamma I \\ \frac{dV}{dt} &= pI - cV\end{aligned}$	[47]
Difusión de drogas	$\begin{aligned}\frac{dC_{ab}(t)}{dt} &= -K_b C_{ab}(t) \\ \frac{dC_t(t)}{dt} &= K_b C_{ab}(t) - K_t C_t(t) \\ \frac{dC_{vb}(t)}{dt} &= K_t C_t(t) - K_e C_{vb}(t)\end{aligned}$	[48]
Extinción tumoral	$\begin{aligned}\frac{dx_i}{dt} &= (1 - \mu)r_i x_i + \mu \\ &\sum_{j>i} r_j x_j - \Theta(X)x_i\end{aligned}$	[13]
Oncología crecimiento poblacional	$\begin{aligned}\frac{\partial u}{\partial t} &= d\Delta u + f(u) \\ u(x, t) &= 0 \\ u(x, t) &= g(x)\end{aligned}$	[9]
Densidad de brotes cancerígenos	$\frac{\partial n}{\partial t} + \Delta J_n + f(n, x, t) = 0$	[6]
Crecimiento tumoral	$\begin{aligned}\dot{x} &= x(2N - x) - Hxz \\ \dot{y} &= y(4 - 0.14y) + 0.5x^2 \\ &\quad - Iy - 0.5Hyz + 0.001z^2 \\ \dot{z} &= -Iz + 0.07y^2 + 0.5Hyz \\ &\quad - 0.002z^2\end{aligned}$	[4]

El cáncer aparte de ser una amenaza a la salud tiene un gran impacto económico que en 2010 se cifró en 1160 billones de dólares y que ha continuado aumentando. La OMS tiene una preocupación en cuanto a la tardanza y falta de acceso a diagnósticos y tratamientos asequibles que imperan, sobre todo en los países de ingresos bajos y medios. Un dato más actual y por lo tanto importante de la OMS, mostró que la pandemia de COVID-19 interrumpió los tratamientos para el cáncer en más del 40 % de los países pese a que estos pacientes corren un mayor riesgo frente al coronavirus.

La investigación en cáncer ha permitido tener un impacto creciente sobre la en-

fermedad, de manera lenta pero progresiva. Muchas disciplinas como, bioquímica, genética, biología, etc., han aportado para la investigación y para la comprensión de la biología del tumor, de igual forma que las disciplinas ya mencionadas han hecho aportes al igual que investigadores enfocados a la ingeniería y sus diferentes ramas, principalmente se han estudiado a lo largo del tiempo diferentes modelos matemáticos que pueden emular el comportamiento del crecimiento del tumor y es aquí donde se centra el trabajo a realizar.

En muchos casos, los modelos matemáticos han contribuido enormemente a comprender la carcinogénesis y la progresión del cáncer. En consecuencia, eso hace que la necesidad de formular modelos más nuevos y precisos que representen el crecimiento del cáncer en todas sus etapas sea más convincente.

Como se ha mencionado, el cáncer tiene una repercusión mayor en poblaciones de bajos y medianos ingresos y sobre todo en la economía de cada país, pues los tratamientos son muy caros y las detecciones tempranas son muy pocas, por lo que buscamos tener un prototipo de ensayo en el cual sea estudiado el crecimiento del tumor y teniendo el modelo bien definido poder simular diferentes panoramas o condiciones a las que podemos someter a la enfermedad para parar o controlar el crecimiento del tumor.

El propósito es analizar el comportamiento dinámico de un modelo matemático, que describe el crecimiento tumoral y exhibe un comportamiento caótico, pero usando ecuaciones diferenciales de orden fraccionario, donde el operador de derivada fraccionaria será el propuesto por Caputo. Además, se estudiará la teoría de control robusto H_∞ para tratar de llevar la dinámica del crecimiento del tumor representado por el comportamiento caótico a un estado estable, teóricamente, libre de enfermedad. Finalmente, para proveer un sistema de prueba y error, es decir de ensayo clínico virtual, se implementará el sistema en una tarjeta digital Raspberry con entradas y salidas lo que permitirá emular diversos parámetros de control de la enfermedad, logrando con esto un prototipo de ensayo.

La finalidad es aportar este prototipo para evitar el crecimiento o poder controlar el crecimiento de tumores con determinados parámetros que afectarán directamente al sistema, de igual forma se pretende aportar a los avances e investigaciones futuras que se tienen contra esta enfermedad que año con año sigue estando entre las enfermedades mortales a nivel mundial con números muy altos de decesos y de alguna forma evitar derroches económicos con muchos medicamentos o tratamientos.

1.4. Descripción del sistema

El prototipo de ensayo se logrará a través de una serie de acciones que al final se podrán emular diferentes parámetros para un sistema caótico como lo es el modelo biológico del cáncer. La primer parte constará de un análisis matemático del sistema biológico para poder pasar a una segunda parte donde se realizará una simulación numérica con algunos métodos para los resultados, al principio se probarán una serie de métodos para concluir en esta parte con un solo método para realizar la simulación, una vez teniendo la simulación numérica el siguiente paso es elegir una estrategia de control para el sistema ya que el objetivo es estabilizarlo, el enfoque está en utilizar la técnica de control robusto de H_∞ .

Con la técnica ya mencionada se podrá crear un algoritmo para la implementación, programando una tarjeta Raspberry y al final poder emular el sistema con una serie de entradas las cuales llamaremos parámetros que tengan efecto en el resultado y obtener salidas que es el resultado de esos parámetros y observar el comportamiento. El diagrama de bloques del sistema se puede observar en la Figura 1.2.

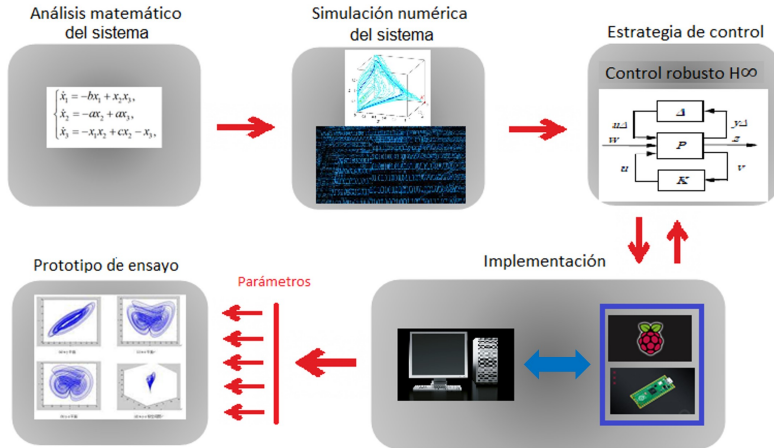


Figura 1.2: Diagrama de bloques general del trabajo de investigación.

Se hablará específicamente de cada uno de los bloques así como su desarrollo en los siguientes capítulos de este documento.

Capítulo 2

Marco teórico

2.1. Cálculo fraccional

El cálculo fraccional es una generalización de la integración y la diferenciación a los operadores no enteros, ${}_aD_t^\alpha$ (operador fundamental) donde a y t son los límites de operación y $\alpha \in \mathbb{R}$. El operador integro-diferencial continuo se define como en la ecuación (2.1) [49].

$${}_aD_t^\alpha = \begin{cases} \frac{d^\alpha}{dt^\alpha}, & \alpha > 0, \\ 1 & \alpha = 0, \\ \int_a^t (d\tau)^\alpha, & \alpha < 0. \end{cases} \quad (2.1)$$

Una definición más nueva de la derivada fraccionaria e integral conectadas se muestra a continuación ecuación (2.2) [50, 51]:

Para $\phi : [0, \infty) \rightarrow \mathbb{R}$, la derivada fraccionaria conforme ϕ de orden $\alpha \in (0, 1]$ en el punto $\omega \in (0, \infty]$ se define como:

$$T_\alpha \phi(\omega) = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{\phi(\omega + \epsilon \omega^{1-\alpha}) - \phi(\omega)}{\epsilon}, \quad (2.2)$$

para $\omega = 0$, la cual se define como:

$$T_\alpha \phi(0) = \lim_{\omega \rightarrow 0^+} T_\alpha \phi(\omega). \quad (2.3)$$

Si la derivada fraccionaria conforme de ϕ de orden α existe, luego se puede decir que ϕ es α diferenciable.

Si ϕ es ordinariamente diferenciable entonces la conexión de la derivada fraccionaria conforme con la derivada ordinaria para $\omega > 0$ está dada por:

$$T_\alpha \phi(\omega) = \omega^{1-\alpha} \phi'(\omega), \quad (2.4)$$

en donde $\phi'(\omega)$ denota la derivada ordinaria de ϕ en el punto ω . Esta nueva definición es simple y satisface casi todas las propiedades básicas que cumple una derivada ordinaria [51].

A pesar de tener una larga historia, el cálculo fraccional no se utilizó en física o ingeniería por muchos años. En los últimos años ha surgido un gran interés no solo en matemáticos, sino también entre físicos e ingenieros dado que se ha encontrado que los sistemas de orden fraccionario tienen ventajas en comparación con los sistemas de orden entero [49].

Una de las más importantes funciones usadas en el cálculo fraccionario es la función Gamma de Euler, la cual se define como:

$$\Gamma(n) = \int_0^\infty t^{n-1} e^{-t} dt. \quad (2.5)$$

Esta función es la generalización de un factorial en la siguiente forma:

$$\Gamma(n) = (n-1)! \quad (2.6)$$

Diferentes definiciones de la integración y diferenciación de orden fraccionario han emergido durante el desarrollo de la teoría del cálculo de orden fraccionario, así como diferentes propiedades matemáticas que son usadas para el cálculo fraccionario; una de las más importantes es la llamada propiedad de convolución la cual puede definirse como:

Definición 1. Para 2 funciones dadas f, g , su convolución $f * g$ es definida por:

$$(f * g)(t) = \int_{t_0}^t \hat{f}(t, \sigma(s)) g(s) \Delta s, \quad t \in \mathbb{T}, \quad t \geq t_0. \quad (2.7)$$

Algunas de las definiciones son directamente extendida del calculo de orden convencional. A continuación se presentan definiciones que son usadas con respecto a la integral-diferencial de orden fraccionario [49].

2.1.1. Integral y derivada fraccionaria de Riemann-Liouville

- Integral Riemann-Liouville (RL)

La integral de orden α para la función $f(t)$ puede ser expresada de la siguiente manera:

$${}_a I_t^\alpha f(t) = {}_a D_t^{-\alpha} f(t) = \frac{1}{\Gamma(-\alpha)} \int_a^t \frac{f(\tau)}{(t-\tau)^{\alpha+1}} d\tau, \quad (2.8)$$

para $\alpha, a \in R, \alpha < 0$.

■ Derivada Riemann-Liouville (RL)

La definición de orden fraccionario para la derivada de Riemann-Liouville está dada como:

$${}_a D_t^\alpha f(t) = \frac{1}{\Gamma(n-\alpha)} \frac{d^n}{dt^n} \int_0^t \frac{f(\tau)}{(t-\tau)^{\alpha-n+1}} d\tau, \quad (2.9)$$

para todo $(n-1 < \alpha < n)$ donde a y t son los límites de la operación y Γ es la función Gamma de Euler. La definición de RL es considerada la primera definición de la derivada de orden fraccionario. La definición de RL calcula la integral de orden no entero y posteriormente calcula la derivada de orden entero.

2.1.2. Derivada fraccionaria de Caputo

Para definir el operador de diferenciación fraccionaria, existen algunas definiciones de uso común. Como una de estas definiciones populares, la derivada fraccionaria de Caputo de orden $\alpha (0 < \alpha \notin N)$ para la función $f(t)$ es definida como en la ecuación (2.10).

$${}_0 D_t^\alpha f(t) = \frac{1}{\Gamma(m-\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{(-\alpha-1+m)} f^{(m)}(\tau) d\tau, \quad (2.10)$$

donde m denota el primer número integrado más grande que α , i.e. $m-1 < \alpha < m$ y Γ Teniendo en cuenta la definición de derivada fraccionaria, un sistema dinámico de orden fraccionario se puede describir en la forma de espacio de pseudo-estado como:

$$\begin{aligned} {}_0 D_t^{\alpha_1} x_1 &= f_1(x_1, x_2, \dots, x_n), \\ {}_0 D_t^{\alpha_2} x_2 &= f_2(x_1, x_2, \dots, x_n), \\ &\vdots \\ {}_0 D_t^{\alpha_n} x_n &= f_n(x_1, x_2, \dots, x_n). \end{aligned}$$

La contra parte de orden entero del sistema es de la siguiente forma:

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= f_1(x_1, x_1, \dots, x_n), \\ \dot{x}_2 &= f_2(x_1, x_1, \dots, x_n), \\ &\vdots \\ &\vdots \\ &\vdots \\ \dot{x}_n &= f_n(x_1, x_1, \dots, x_n).\end{aligned}$$

También Caputo propuso una definición para discutir problemas que involucran ecuaciones diferenciales fraccionarias con condiciones iniciales. La diferencia entre la definición de RL y Caputo, es que este segundo calcula primero la derivada de orden entero y posteriormente calcula la integral de orden no entero [52]:

$${}_0D_t^\alpha f(t) = \frac{1}{\Gamma(n-\alpha)} \frac{d^n}{dt^n} \int_\alpha^t \frac{f(\tau)}{(t-\tau)^{\alpha-n+1}} d\tau, \quad (2.11)$$

para $(n-1 < \alpha < n)$. Las condiciones iniciales para las ecuaciones diferenciales de orden fraccionario con la derivada de Caputo están en la misma forma que para las ecuaciones diferenciales de orden entero.

Las derivadas de orden fraccionario cuentan con propiedades y las principales son [49]:

- Si $f(t)$ es una función analítica de t , entonces su derivada fraccionario ${}_0D_t^\alpha f(t)$ es una función analítica de t , α .
- Para $\alpha = n$, donde n es un entero, la operación ${}_0D_t^\alpha f(t)$ da el mismo resultado que el clásico diferenciador de orden entero n .
- Para $\alpha = 0$ la operación ${}_0D_t^\alpha f(t)$ es el operador identidad:

$${}_0D_t^\alpha f(t) = f(t). \quad (2.12)$$

- El integrador y diferenciador fraccionario son operaciones lineales:

$${}_aD_t^\alpha (\lambda f(t) + \mu g(t)) = \lambda {}_aD_t^\alpha f(t) + \mu {}_aD_t^\alpha g(t). \quad (2.13)$$

- La ley del índice aditivo (propiedad de semigrupos) se mantiene bajo ciertas restricciones razonables de la función $f(t)$.

- La regla de Leibniz para diferenciación fraccionario esta dada por:

$${}_u D_t^r (\phi(t)f(t)) = \sum_{k=0}^{\infty} \binom{r}{k} \phi^k(t) {}_u D_t^{r-k} f(t), \quad (2.14)$$

si $\phi(t)$, $f(t)$ y todas sus derivadas son continuas en el intervalo de $[\alpha, t]$.

Un aspecto importante de la derivada fraccionaria de Caputo es que bajo condiciones iniciales homogéneas las derivadas de Riemann-Liouville y las derivadas de Caputo son equivalentes [49]. Por ello la relación se denota de la siguiente forma:

$${}^{RL}D_t^\alpha f(t) = {}^C D_t^\alpha f(t) + \sum_{k=0}^{n-1} \frac{(t-a)^k - \alpha}{\Gamma(k-\alpha+1)} f^{(k)}(a). \quad (2.15)$$

Para $f^{(k)}(a) = 0, (k = 0, 1, \dots, n-1)$. Las condiciones iniciales para las ecuaciones diferenciales de orden fraccionario con las derivadas de Caputo tienen la misma forma que para las ecuaciones diferenciales de orden entero. Es una ventaja porque los problemas aplicados requieren definiciones de las derivadas fraccionarias, donde hay interpretaciones claras de las condiciones iniciales [49].

Un sistema LTI (*Linear Time-Invariant*) de orden fraccionario puede ser representado por el siguiente modelo:

$$\begin{aligned} D_t^q x(t) &= Ax(t) + Bu(t), \\ y(t) &= Cx(t). \end{aligned} \quad (2.16)$$

2.1.3. Transformada de Laplace

El método de la transformada de Laplace es una herramienta muy utilizada para resolver problemas de ingeniería [49]. El método de transformada de Laplace es utilizado tanto en orden entero como en orden fraccional.

La función básica $F(s)$ para la transformada en el dominio S de Laplace, está definida por:

$$F(s) = L\{f(t); s\} = \int_0^{\infty} e^{-st} f(t) dt. \quad (2.17)$$

Para la transformada inversa de Laplace en sistemas de orden entero, tenemos la siguiente ecuación:

$$f(t) = L^{-1}\{F(s); t\} = \int_{c-j\infty}^{c+j\infty} e^{st} F(s) ds, c = Re(s) > c_0, \quad (2.18)$$

en donde c_0 se encuentra en el primer y cuarto cuadrante de un plano o también conocido como el semiplano derecho de la convergencia absoluta de la integral de Laplace [49].

La transformada de Laplace en orden entero tiene propiedades de convolución ecuación (2.19), al igual que en orden fraccionario, para tanto orden entero y orden fraccionario se siguen los mismos principios [49],

$$L\{f(t) * g(t); s\} = F(s)G(s). \quad (2.19)$$

Anteriormente se definió la transformada de Laplace para orden entero, en caso de orden fraccional se tiene para integrales fraccionarias y para derivadas fraccionarias, la cuales se definen a continuación:

Comenzaremos con la transformada de Laplace de la integral fraccionaria de Riemann Liouville de orden $p > 0$ y es definida por ecuación (2.20) que podemos escribir como una convolución de las funciones $g(t) = t^{p-1}$ y $f(t)$ [49].

$${}_0D_t^{-p}f(t) = {}_0D_t^{-p}f(t) = \frac{1}{\Gamma(p)} \int_0^t (t-\tau)^{p-1}f(\tau)d\tau = t^{p-1} * f(t), \quad (2.20)$$

así pues, la transformada de Laplace de la función t^{p-1} es [49]:

$$G(s) = L\{t^{p-1}; s\} = \Gamma(p)s^{-p}, \quad (2.21)$$

por tanto, utilizando la fórmula de la transformada de Laplace de la convolución ecuación (2.19) obtenemos la transformada de Laplace de la Riemann-Liouville:

$$L\{{}_0D_t^{-p}f(t); s\} = L\{{}_0D_t^{-p}f(t); s\} = s^{-p}F(s). \quad (2.22)$$

Ahora se define la evaluación de la transformada de Laplace en la derivada fraccionaria de Riemann-Liouville, que para este propósito, se escribe de la siguiente manera:

$${}_0D_t^p f(t) = g^{(n)}(t), \quad (2.23)$$

donde

$$g(t) = {}_0D_t^{-(n-p)}f(t) \frac{1}{\Gamma(k-p)} \int_0^t (t-\tau)^{n-p-1}f(\tau)d\tau, \quad (2.24)$$

para todo $n-1 \leq p < n$.

La expresión final para la transformada de Laplace de la derivada de orden fraccional de Riemann-Liouville, con orden $p > 0$, está definida mediante la siguiente ecuación [49]:

$$L\{{}_0D_t^p f(t); s\} = s^p F(s) - \sum_{k=0}^{n-1} s^k [{}_0D_t^{p-k-1} f(t)]_{t=0}, \quad (2.25)$$

para todo $n - 1 \leq p < n$.

Se ha definido la transformada de Laplace de la derivada de orden fraccional de Riemann-Liouville, es el turno de definir la transformada de Laplace de la derivada de orden fraccional de Caputo, que es de la siguiente forma [49]:

$$\int_0^\infty e_0^{-st} D_t^\alpha f(t) dt = s^\alpha F(s) - \sum_{k=0}^{n-1} s^{\alpha-k-1} f^{(k)}(0), \quad (2.26)$$

para todo $n - 1 \leq \alpha < n$. Para condiciones iniciales nulas, la transformada de Laplace de las derivadas fraccionarias de orden r para tanto como Riemann como Caputo, se reduce de la siguiente forma:

$$L\{ {}_0D_t^r f(t) \} = s^r F(s). \quad (2.27)$$

Con esto queda definido el método de transformada de Laplace para orden fraccionario, basándose en Riemann-Liouville y Caputo.

2.2. Sistemas dinámicos no lineales

Un sistema dinámico se caracteriza por un conjunto de variables relacionadas, que pueden cambiar con el tiempo de una manera que es, al menos en principio, predecible siempre que se conozcan las influencias externas que actúan sobre el sistema [22].

Si se considera un sistema general de dos variables de estado unidimensional como el siguiente:

$$\begin{aligned} D^\alpha x_1 &= f_1(x_1, x_2), \\ D^\alpha x_2 &= f_2(x_1, x_2). \end{aligned} \quad (2.28)$$

donde $0 < \alpha < 1$, con condiciones iniciales $(x_1(0), x_2(0))$ y dos funciones lineales suaves, $f_1(., .)$ y $f_2(., .)$ donde (f_1, f_2) son el campo vectorial del sistema. La trayectoria recorrida por la solución del sistema anterior, comenzando desde el estado inicial $(x_1(0), x_2(0))$, la cual es una trayectoria de solución o una órbita del sistema. Una solución del sistema anteriormente visto, con estado inicial $(x_1(0), x_2(0))$ es usualmente denotada como $\varphi(x_1(0), x_2(0))$. La familia de $\varphi_t, t \in [0, \infty)$, satisface $\varphi_{t_1+t_2} = \varphi_{t_1} \circ \varphi_{t_2}$, donde $\varphi_0(x_1(0), x_2(0)) = (x_1(0), x_2(0))$. Dado que, para sistemas autónomos, dos trayectorias de solución diferentes nunca se cruzan una entre ellas en el plano x_1, x_2 , cualquier solución $\varphi_t(x_1(0), x_2(0))$ de un sistema autónomo, considerando como una familia de trayectorias con condiciones iniciales diferentes, es llamado flujo en el plano x_1, x_2 . Todas las posibles trayectorias de

solución de un sistema autónomo, graficadas en el plano x_1, x_2 correspondientes a diferentes condiciones iniciales, constituyen el retrato de fase de las soluciones del sistema.

2.3. Sistemas caóticos

Los sistemas caóticos se conocen desde hace mucho tiempo, pero solo recientemente se demostró que el caos se podía controlar. Por esta razón; esta clase de sistemas prometen tener un gran impacto en muchas aplicaciones de tiempo y energía críticas, como circuitos y dispositivos de alto rendimiento (moduladores delta-sigma y convertidores de potencia), mezcla de líquidos, reacciones químicas, sistemas biológicos (aplicaciones en el cerebro humano) en el corazón (gestión de crisis), en la electrónica de potencia, procesamiento de información segura y crítica toma de decisiones en eventos políticos, económicos y militares. Esta nueva área y desafiante investigación de desarrollo se ha convertido en una disciplina interdisciplinaria científica, involucrando a ingenieros de sistemas y control, teóricos y físicos experimentales, matemáticos aplicados, fisiólogos y, sobre todo, especialistas en circuitos y dispositivos [22].

El caos se refiere a un tipos de comportamientos dinámicos complejos que poseen algunas características muy especiales, como la extrema sensibilidad a pequeñas variaciones de las condiciones iniciales, trayectorias acotadas en el espacio de fase pero con un positivo exponente de Lyapunov positivo, una entropía finita de Kolmogorov-Sinai, un espectro de potencia continuo y/o topología fraccional dimensión, etc [22].

Las dinámicas caóticas son dinámicas originadas por ecuaciones dinámicas regulares sin coeficientes estocásticos, pero al mismo tiempo, con trayectorias similares o indistinguibles de algunos procesos estocásticos. En [49] menciona algunas definiciones de la dinámica caótica, como por ejemplo: es un sistema con al menos un exponente positivo de Lyapunov; es un sistema con entropía positiva; es un sistema equivalente al sistema hiperbólico o Anosov.

A manera reducida, el caos es simplemente un comportamiento impredecible de un sistema determinista en a largo plazo. En [53], existen tres identificadores básicos del caos, los cuales son definidos como:

- El caos es un “sistema determinista”, es decir, su condición actual es consecuencia de estados previos del sistema.
- El caos es un sistema que es “sensible a las condiciones iniciales”.
- El caos es un sistema que exhibe un comportamiento que es “difícil de distin-

guir del comportamiento aleatorio”. Esto quiere decir, que un sistema puede ser caótico si parece aleatorio. Esto no significa que el sistema sea aleatorio, sino que el sistema es difícil, pero no imposible de predecir.

La definición dada por Devaney para caos, establece que si un mapa, $M : S \rightarrow S$, donde S es generalmente un conjunto compacto e invariante bajo $M \in \mathbb{R}^n$, se dice que es caótico si [54, 55]:

- M es transitivo en S , en el sentido de que para cualquier par de conjuntos abiertos no vacíos U y V en S , hay un número entero $k > 0$, tal que $M^k(U) \cap V$ es no vacío.
- Los puntos periódicos de M son densos en S .
- M tiene una dependencia sensible de las condiciones iniciales, es decir, hay un número real $\delta > 0$ que depende solo de M y S , de modo que en cada subconjunto abierto no vacío de S hay par de puntos que eventualmente itera bajo M están separados por una distancia de al menos δ .

Una característica distintiva es la extrema sensibilidad de las condiciones iniciales, en el sentido de que dos conjuntos de condiciones iniciales similares pueden dar lugar a dos estados asintóticos diferentes de la trayectoria del sistema [52].

Una opinión generalizada sostiene que la línea de la investigación científica abierta por Poincaré fue descuidada hasta 1963, cuando el meteorólogo estadounidense E. Lorenz redescubrió el caos determinista mientras estudiaba la evolución de un modelo simplificado de la atmósfera [56]:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \sigma(y - x), \\ \dot{y} &= \gamma(x - y - xz), \\ \dot{z} &= xy - bz.\end{aligned}\tag{2.29}$$

donde $(\sigma, \gamma, b) > 0$.

Lorenz utilizó integración numérica para observar la evolución temporal de las señales del sistema. Estudió el sistema para un caso particular en el valor de sus parámetros e integró con una condición inicial. Al graficar, observó que después del primer transitorio, la solución presentaba una oscilación irregular que persistía en $t \rightarrow \infty$, pero nunca se repetía exactamente, un movimiento aperiódico. También observó que el sistema era extremadamente sensible a la variación en las condiciones iniciales. Lorenz descubrió también que una maravillosa estructura emerge si la solución se visualiza como una trayectoria en el espacio de fase, esto es, cuando se grafica Z contra X , se obtiene un elegante patrón en forma de mariposa como se puede observar en la Figura 2.1 [53].

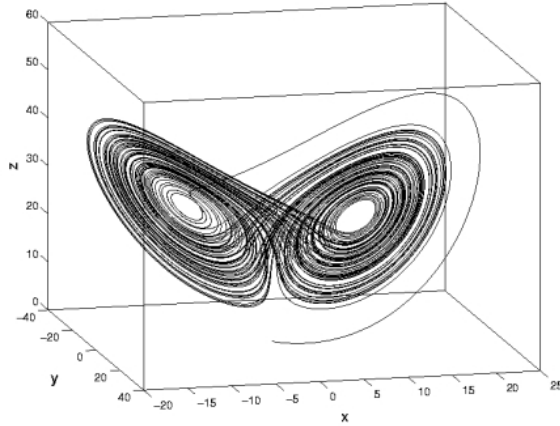


Figura 2.1: Atractor del sistema de Lorenz [53].

Los sistemas caóticos se conocen desde hace mucho tiempo, tratando de exportar conceptos de la física y las matemáticas al mundo real en aplicaciones de ingeniería. Recientemente, se demostró que el caos podía controlarse y sincronizarse entre dos sistemas caóticos idénticos. El caos ha sido entonces considerado para su uso en sistemas de comunicación. Esto fue motivado por la extrema sensibilidad del caos a las condiciones y parámetros iniciales como así como sus propiedades similares aleatorias [22]. Y no solo en sistemas de comunicación si no que en [57] se mencionan avances en control adaptativo para diferentes aplicaciones entre otros temas como osciladores hypercaóticos, en el campo de la oncología [58], encriptación de señales [59], en óptica [60,61], inclusive los sistemas caóticos tienen muchas aplicaciones y un campo muy grande en la investigación con láseres semiconductores [62–64] y por supuesto en sistemas biológicos ya que estos sistemas se asemejan mucho con dinámicas caóticas [65,66].

El caos se encuentra intuitivamente relacionado con el desorden o la aleatoriedad y es un comportamiento impredecible a largo plazo de un sistema determinista [22]. El caos es un comportamiento determinista, es decir, que su evolución en el tiempo se encuentra gobernada por leyes precisas y, por tanto, su estado siguiente puede ser solo uno. Una manera de comprobar la existencia de caos en un sistema es mediante la presencia de exponentes positivos de Lyapunov. Cuando los exponentes de Lyapunov son negativos, significan una convergencia en las trayectorias, por el contrario, al ser positivos, estos muestran la velocidad de divergencia entre las trayectorias. El sistema debe contar con al menos un exponente positivo de Lyapunov para que sea caótico y si tiene más de dos se le llama al sistema hipercaótico.

2.4. Estabilidad en sistemas de orden fraccionario

2.4.1. Sistemas lineales

Es bien sabido por la teoría de la estabilidad que un sistema lineal invariante en el tiempo (LTI) es estable si las raíces del polinomio característico son negativas o tienen parte real negativa si son complejo conjugadas. Esto significa que están localizadas en la mitad izquierda del eje imaginario del plano complejo s . El dominio puede ser visto como una superficie de Riemann con un número finito de hojas de Riemann v , donde el origen es un punto de rama y donde se asume que el punto de corte de rama pertenece a $\mathbb{R}^-$. El corte de rama es asumido que pertenece a $\mathbb{R}^-$ y la primera hoja de Riemann es denotada por Ω y definida como:

$$\Omega = \{re^{j\phi} | r > 0, -\pi < \phi < \pi\}. \quad (2.30)$$

En caos para los sistemas LTI de orden fraccionario, la estabilidad es diferente del caso de orden entero [33].

Un punto interesante es que un sistema fraccionario estable puede tener raíces en la mitad derecha del plano complejo ω , como se puede ver en la Figura 2.2. Dado que el plano principal de la superficie de Riemann es definida $-\pi < \arg(s) < \pi$, considerando el mapeo $\omega = s^\alpha$, el dominio de ω es definido por $-\alpha\pi < \arg(\omega) < \alpha\pi$ y la región del plano ω corresponde a la mitad derecha del plano de esta hoja es descrito por $-\alpha\pi/2 < \arg(\omega) < \alpha\pi/2$. Se ha demostrado que el sistema en la ecuación (2.31) es estable si las siguientes condiciones se satisfacen [52, 67, 68].

$$\begin{aligned} D_t^q x(t) &= Ax(t) + Bu(t), \\ y(t) &= Cx(t). \end{aligned} \quad (2.31)$$

Teorema 1. *Un sistema descrito por la función de transferencia (2.32) es estable si la siguiente condición se cumple (2.33) [68].*

$$G(s) = \frac{Q(s^{b_k})}{P(s^{\alpha_k})}, \quad (2.32)$$

$$|\arg(\lambda_i)| > \frac{\alpha\pi}{2}, \quad \text{para toda } i, \quad (2.33)$$

con λ_i la raíz i -ésima del pseudo-polinomio P .

2.4.2. Sistemas no-lineales

Para los sistemas no-lineales de orden fraccional, faltan herramientas para realizar la investigación de estabilidad [49]. Puede convertirse en un problema de

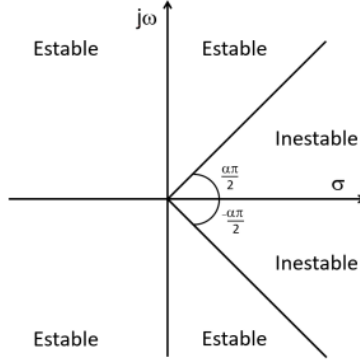


Figura 2.2: Estabilidad sistema LTI de orden fraccionario.

investigación de la existencia de osciladores conocidos como ciclos de límite, si se predicen los ciclos de límite también es interesante conocer el número de ciclos, sus frecuencias, amplitudes entre otras características [49]. Se propone un algoritmo para computar los límites de ciclo para los sistemas no-lineales con incertidumbre de orden fraccional, la cual el parámetro de incertidumbre puede ser asociado con cualquier elemento de un sistema lineal o no-lineal.

Para lo anteriormente mencionado se considera un sistema no-lineal con incertidumbre paramétrica de orden fraccional:

$$\begin{aligned} {}_0D_t^q x(t) &= Ax(t) + Bu(t) + \Delta A(x) + \Delta B(u), \\ y(t) &= Cx(t) + Du(t) + \Delta C(x) + \Delta D(u), \\ x^{(k)}(0) &= x_0^{(k)}, \quad k = 0, 1, \dots, n-1, \end{aligned} \quad (2.34)$$

en donde $\Delta A(x), \Delta B(u), \Delta D(u)$ son las incertidumbres perimétricas no lineales. Suponiendo que (A, B) es controlable y (C, A) es observable.

Si la incertidumbre es desconocida, el sistema puede ser descrito de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} {}_0D_t^q x(t) &= Ax(t) + Bu(t), \\ y(t) &= Cx(t) + Du(t) + \Delta h(u), \\ x^{(k)}(0) &= x_0^{(k)}, \quad k = 0, 1, \dots, n-1, \end{aligned} \quad (2.35)$$

en donde la incertidumbre modelada $\Delta h(u)$ es no-lineal y con límites $|\Delta h(u)| \leq c|u|$ en donde c es una constante positiva.

Para esto, se considera el problema de Lur'e el cual tiene un camino directo que es lineal e invariante en el tiempo y un camino de retroalimentación que contiene una función no lineal sin memoria, que es continua por partes en t . En la Figura 2.3 se presenta un sistema básico de retroalimentación, llamado problema de Lur'e, en donde existen dos teoremas principales: el criterio de círculo y el criterio de Popov, los cuales son aplicables a los sistemas autónomos.

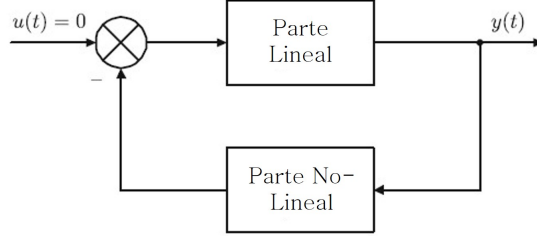


Figura 2.3: Problema de Lur'e.

Ahora bien, se considera el siguiente sistema general no-lineal autónomo de orden fraccional con incertidumbres:

$$\begin{aligned} {}_0D_t^q x(t) &= f(t, x(t)) + \Delta f(x), \\ x^{(k)}(0) &= x_0^{(k)}, \quad k = 0, 1, \dots, n-1. \end{aligned} \tag{2.36}$$

${}_0D_t^q$ en la derivada fraccional de Caputo de orden q , y $\Delta f(x)$ es el vector de la incertidumbre paramétrica, que usualmente tiene límites en $|\Delta f(x)| \leq c$.

Cuando el sistema no lineal de orden fraccionario con incertidumbres tiene una no linealidad sectorial, puede reducirse al problema de Lur'e. Solo es posible para una clase muy limitada de sistemas no lineales. En algunos casos especiales del sistema no lineal con incertidumbres en la parte lineal del sistema se pueden utilizar técnicas para los sistemas lineales. Sin embargo, en el caso de un sistema con incertidumbres en parte no lineal no es posible. En general, el análisis de estabilidad robusta del sistema de orden fraccionario no lineal incierto es un problema abierto [49, 69].

Y al ser un problema abierto se han investigado diversas formas para hallar estabilidad en un sistema no-lineal de orden fraccional, a continuación se mencionan algunas de ellas [70–75].

Como por ejemplo, se ha propuesto la definición de Mittag-Leffer la cual introduce el método directo de Lyapunov fraccional para discutir la estabilidad de los sistemas dinámicos no-lineales de orden fraccional.

Se considera el siguiente sistema no autónomo de orden fraccional $D^\alpha x(t) = f(t, x)$, si existen tres funciones $\beta_1 - \beta_3$ de clase K y una función de Lyapunov que satisface

$$\beta_1(\|x\|) \leq V(t, x) \leq \beta_2(\|x\|), \quad (2.37)$$

$$D^\beta V(t, x) \leq -\beta_3(\|x\|), \quad (2.38)$$

en donde $\beta \in (0, 1)$. Entonces el punto de equilibrio ($x = 0$) del sistema considerado $D^\alpha x(t)$ es asintóticamente estable en el sentido de Mittag-Leffer [76, 77].

En [78] se menciona un teorema para los sistemas no-lineales de orden fraccional con $\alpha : 0 < \alpha \leq 1$ el cual menciona:

Teorema 2. *Para un sistema:*

$$\frac{d^\alpha x(t)}{dt^\alpha} = f(x(t)) = Ax(t) + h(x(t)). \quad (2.39)$$

Si $|arg(spec(A))| > \alpha\pi/2$, $\alpha\|A\| > 1$ y $h(x(t))$ satisface $\lim_{x \rightarrow 0} (\|h(x(t))\|/\|x(t)\|) = 0$, entonces el sistema es asintóticamente estable.

2.5. Puntos de equilibrio

Los puntos de equilibrio de un sistema autónomo de la forma $\dot{x} = f(x)$ también se conocen como puntos singulares cuando $f(\hat{x}) = 0$; porque parecen violar la regla general de que solo una trayectoria puede pasar por cualquier punto dado. En realidad, la violación es sólo aparente, ya que las trayectorias que se encuentran en un punto singular en realidad no pasan a través de él, pero solo se acercan o se alejan de él asintóticamente [22].

Suponiendo que $f(x)$ es lo suficientemente suave como para que las ecuaciones se linealicen alrededor del punto singular $\hat{x}$, la aproximación será suficiente para determinar el comportamiento de las trayectorias en la vecindad del punto de equilibrio. Si A en la ecuación (2.40) es no singular, la naturaleza del equilibrio viene determinada esencialmente por sus valores propios y puede clasificarse en nodo estable, foco estable, nodo inestable, foco inestable, centro y punto de silla, como se ilustra en la Figura 2.4 [22].

$$\begin{aligned} \dot{x} &= Ax + Bu, \\ y &= Cx + Du. \end{aligned} \quad (2.40)$$

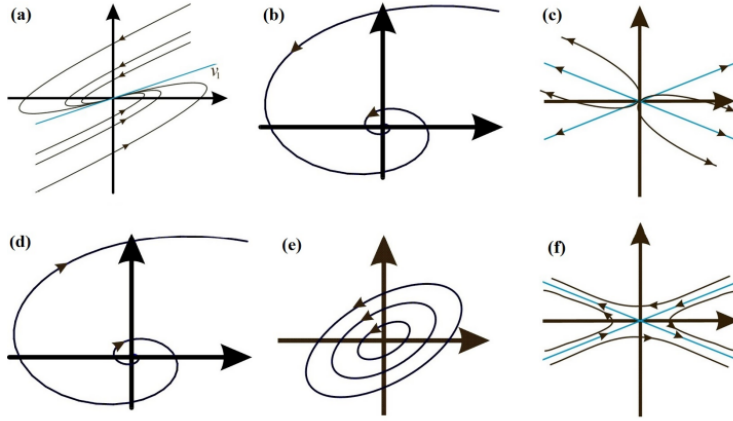


Figura 2.4: Clasificación puntos de equilibrio.

- a) **Nodo estable:** eigenvalores reales y negativos ($\lambda_1 < \lambda_2 < 0$).
- b) **Foco estable:** eigenvalores complejos conjugados, con parte real negativa ($\lambda_{1,2} = \mu \pm i\omega$ & $\mu < 0$).
- c) **Nodo inestable:** eigenvalores reales y positivos ($\lambda_1 > \lambda_2 > 0$).
- d) **Foco inestable:** eigenvalores complejos conjugados, con parte real positiva ($\lambda_{1,2} = \mu \pm i\omega$ & $\mu > 0$).
- e) **Centro:** eigenvalores reales y de signo opuesto ($\lambda_1 < 0 < \lambda_2$).
- f) **Punto silla:** eigenvalores complejos conjugados ($\lambda_{1,2} = \pm i\omega$).

Se define como el punto de equilibrio como el valor de la función $f(x)$ donde su derivada es cero.

$$f(x) = 0.$$

El análisis de sistemas dinámicos es necesario para determinar la presencia de caos, por lo tanto se requiere de la obtención, clasificación y control de los puntos de equilibrio del sistema.

La estabilidad local esta representada por los eigenvalores del sistema, los cuales se obtienen dada la siguiente ecuación:

$$\det[\mathbb{J}(x^*) - \lambda I] = 0, \quad (2.41)$$

donde x^* representa los puntos de equilibrio del sistema y $\mathbb{J}$ representa el Jacobiano del sistema, definido como:

$$\mathbb{J}(x) = Df(x) = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_2}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1} & \frac{\partial f_n}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n} \end{bmatrix}. \quad (2.42)$$

Los puntos de equilibrio son asintóticamente estables si todos los eigenvalores α_i , ($i = 1, 2, \dots, n$) de la matriz Jacobiana $\mathbb{J} = \frac{\partial f}{\partial x}$, satisface la siguiente condición:

$$|\arg(\text{eig}(\mathbb{J}))| = |\arg(\lambda_i)| > \frac{\alpha\pi}{2}, i = 1, 2, \dots, n. \quad (2.43)$$

2.6. Retratos de fase

Los diagramas de fase son un conjunto de curvas que describe el comportamiento de un sistema, es una construcción matemática que permite representar el conjunto de posiciones y momentos conjugados de un sistema. Los sistemas de ecuaciones representables con este tipo de diagramas son los autónomos, es decir los que no dependen directamente de la variable independiente; en estos sistemas no aparece la variable independiente explícitamente en las ecuaciones que forman el sistema. Los diagramas de fases no muestran una trayectoria bien definida, sino que ésta es errante alrededor de algún movimiento bien definido. Cuando esto sucede se dice que el sistema es atraído hacia un tipo de movimiento, es decir, que hay un atractor. La representación de diagramas de fase, es una manera de poder observar los atractores creados por los diferentes sistemas que se han presentado.

El análisis de los retratos de fase en procesos oscilatorios complejos le permite a uno juzgar la estructura topológica de un límite establecido caótico y hacer algunas suposiciones e hipótesis válidas que parecen ser valiosas cuando se realizan nuevas investigaciones [53]. La forma general de un campo vectorial en el plano de fase es:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= f_1(x_1, x_2), \\ \dot{x}_2 &= f_2(x_1, x_2), \end{aligned}$$

donde f_1 y f_2 son funciones dadas. Este sistema puede ser escrito en forma más compacta en notación vectorial como: $\dot{x} = f(x)$, donde $x = (x_1, x_2)$ y $f(x) = (f_1(x), f_2(x))$. Aquí x representa un punto en el espacio de fase, y $\dot{X}$ es el vector velocidad en ese punto. Fluyendo a lo largo del campo vectorial, un punto de

fase traza una solución $x(t)$, correspondiente a una trayectoria de enrollamiento a través del plano de fase. Además, todo el plano de fase está lleno de trayectorias, puesto que cada punto puede desempeñar el papel de una condición inicial [53].

Para los sistemas no lineales, normalmente no hay forma de encontrar las trayectorias analíticamente, incluso cuando se dispone de fórmulas explícitas. En su lugar se determina el comportamiento cualitativo de las soluciones. Entonces, el retrato fase del sistema se obtiene directamente de las propiedades de $f(x)$, por lo que es posible generar una gran variedad de retratos de fase.

Algunas de las características más importantes de los retrato de fase son [79]:

- * “Los puntos de equilibrio”. En la Figura 2.5 los puntos A , B y C son puntos de equilibrio que satisfacen $f(x) = 0$ y corresponden a estados estacionarios o de equilibrio del sistema.
- * “Las órbitas cerradas”. Estas corresponden a soluciones periódicas como el punto D en la Figura 2.5.
- * “La disposición de las trayectorias cerca de los puntos de equilibrio y las trayectorias cerradas”. El patrón de flujo cerca de A y C es similar, pero diferente de la que se encuentra cerca de B como en la Figura 2.5.
- * “La estabilidad o inestabilidad de los puntos de equilibrio y órbitas cerradas”. Aquí, los puntos de equilibrio A , B , y C son inestables de la Figura 2.5, ya que las trayectorias cercanas tienden a alejarse de ellos, mientras que la órbita cerrada D es estable.

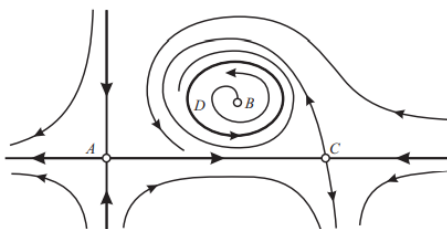


Figura 2.5: Elementos retrato de fase.

Un sistema dinámico se puede describir a través de ecuaciones diferenciales ordinarias, las cuales se expresan como [80]:

$$\dot{x}_j = f_j(x_1, x_2, \dots, x_N), j = 1, 2, \dots, N, \quad (2.44)$$

donde x representa un vector con componentes x_j y $f(x)$ es un vector de funciones con componentes $f_j(x)$. El conjunto de N variables dinámicas x_j , determina el estado del sistema o el vector N -dimensional x , el cual puede ser visto como un punto en el espacio de estados $\mathbb{R}^N$ es llamado el espacio fase del sistema dinámico [80].

Si la dimensión del espacio de fase es N , el número de grados de libertad es $n = N/2$. Aquí un sistema se considera como un conjunto de puntos de masa, cada uno descrito por una ecuación de movimiento de segundo orden con n coordenadas generalizadas, de modo que el número total de variables dinámicas $N = 2n$, un número entero. Para un sistema dinámico arbitrario como el dado en la ecuación (2.44), el número de grados de libertad será, en general, un múltiplo de 0.5 [81].

2.7. Mapas de Poincaré

Definición 2. *Un mapa de Poincaré es un mapeo de los puntos en donde la trayectoria se intercepta con la sección de Poincaré, este mapa permite analizar un sistema en tres dimensiones reduciéndolo a solo dos, esto permite realizar un análisis gráfico de la dinámica del sistema [82].*

Los mapas de Poincaré es un método para analizar la dinámica de sistemas diferente al procedimiento de la integración temporal que se utiliza habitualmente para obtener respuestas precisas del sistema dinámico; sin embargo, las integraiones que comienzan con varias condiciones iniciales (C.I.) suelen estudiarse caso por caso, por lo que sólo es posible centrarse en unos pocos estados del sistema y no en un panorama más amplio. El método consiste en la intersección de las órbitas periódicas, de un sistema dinámico, en un plano donde se forman grupos de puntos o mapas que muestra la característica dinámica del sistema no lineal. La dinámica en el mapa de Poincaré conserva muchos de los sistemas periódicos y cuasi periódicos del sistema original, y debido a su dimensionalidad reducida, es a menudo más simple de analizar que el sistema original [82].

El mapa de Poincaré es probablemente la herramienta más básica para estudiar la división de las trayectorias dinámicas y, fue definido por Henri Poincaré en 1881. La idea del mapa de Poincaré es bastante simple: si Γ una órbita periódica del sistema cercano al punto fijo x_0 de la ecuación (2.45). El plano Σ es un hiperplano perpendicular a las órbitas Γ en x_0 . Luego para cualquier $x \in \Sigma$ suficientemente cercano a x_0 , la solución de ecuación a través de u en $t = 0$, $f(u)$ cruzará Σ en el punto $P(u)$ cercano a x_0 . El mapeo de $u \rightarrow (u)$ es llamado mapa de Poincaré [82],

$$\frac{du}{dt} = f(u). \quad (2.45)$$

El mapa de Poincaré es útil para reducir el sistema, ordena y cierra la brecha entre sistemas continuos y discretos [83]. Con este se puede mostrar tres resultados posibles:

1. Cuando hay un solo punto: teniendo esta característica corresponde a un punto fijo.
2. Cuando se tienen dos puntos: corresponde a un oscilador periódico.
3. Cuando hay n puntos: corresponde a un oscilador de n periodos y una gran cantidad de puntos dispersos corresponde a un oscilador caótico.

Un ejemplo muy claro se observa en la Figura 2.6 el cual es el mapa de Poincaré de un sistema caótico muy conocido como lo es el sistema de Lorenz.

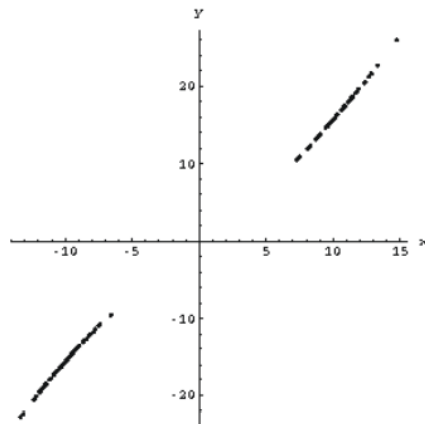


Figura 2.6: Mapa de Poincaré del sistema de Lorenz.

Esta técnica ofrece varias ventajas en el estudio de ecuaciones diferenciales ordinarias, incluidas las siguientes [84]:

- **Reducción dimensional.** La construcción del mapa de Poincaré involucra la eliminación de al menos una de las variables del problema resultante, permitiendo así, el estudio de un problema dimensional inferior.
- **Dinámica global.** En problemas dimensionales inferiores (por ejemplo, dimensión ≤ 4) los mapas de Poincaré numéricamente calculados proporcionan una visión profunda de la dinámica global del sistema.

- **Claridad conceptual.** Muchos conceptos que son algo complejos para declarar en ecuaciones diferenciales ordinarias a menudo pueden ser indicado para el mapa de Poincaré asociado.

Un punto muy importante es que los atractores caóticos tienen un número infinito de puntos en el mapa de Poincaré [85].

La construcción de un mapa de Poincaré se puede realizar de la siguiente manera:

- Para simplificar la representación, se considera un sistema autónomo de tres dimensiones $f(x)$, y se centran en una de sus trayectorias.
- Se define un plano (en general una superficie $(d - 1)$) y se consideran todos los puntos $P - n$ en que la trayectoria cruza el plano desde el mismo lado, como se observa en la Figura 2.7.

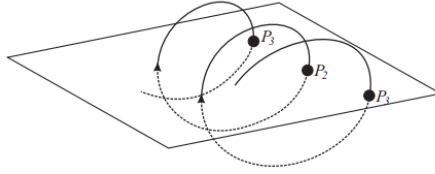


Figura 2.7: Trayectoria común para 3 puntos de intersección.

El mapa de Poincaré del flujo f se define entonces como el mapa G asociando dos puntos de cruce sucesivos, es decir:

$$P_{n+1} = G(P_n), \quad (2.46)$$

que se puede obtener simplemente mediante la integración de la ecuación diferencial ordinaria original desde el momento de la n -ésima intersección a la $(n+1)$, por lo que siempre está bien definida. En realidad también su inversa $P_{n-1} = G^{-1}(P_n)$ está bien definida simplemente integrando hacia atrás, por lo tanto, el mapa de la ecuación (2.46) es invertible.

Los mapas de Poincaré permiten un espacio de fase d -dimensional para ser reducido a una representación $(d - 1)$, lo que permite identificar la periodicidad (si la hay) de una trayectoria. Tales mapas también son valiosos para un análisis más refinado que solamente la visualización, porque preserva las propiedades de estabilidad de los puntos y las curvas [56].

El teorema de Poincaré-Bendixon supone que:

Teorema 3. 1. R es un subconjunto cerrado y acotado del plano;

2. $\dot{x} = f(x)$ es un campo vectorial continuamente diferenciable en un conjunto abierto que contiene a R ;

3. R no contiene ningún punto fijo, y

4. que existe una trayectoria C que es un confinado en R , en el sentido de que comienza en R y se sienta en R para todo el tiempo futuro en la Figura 2.8.

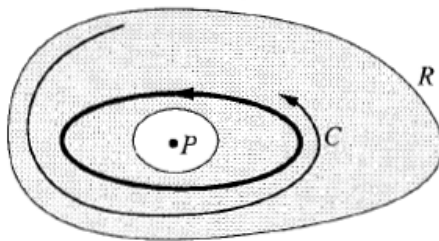


Figura 2.8: Teorema de Poincaré-Bendixon.

C es una órbita cerrada, o sus espirales una órbita cerrada como el infinito. En cualquier caso, R contiene una órbita cerrada. En la Figura 2.8, tiene dibujado R como una región en forma de anillo porque cualquier órbita cerrada debe rodear un punto fijo y no se permiten puntos fijos en R [86].

Al aplicar el teorema de Poincaré-Bendixon, es fácil satisfacer las condiciones 1 a 3; la condición 4 es la difícil. ¿Cómo podemos estar seguros de que existe una trayectoria confinada C ? El truco estándar consiste en construir una región de confinamiento R , es decir, un conjunto cerrado y conectado tal que el campo vectorial apunte hacia adentro en todas partes de la frontera de R , Figura 2.9. Entonces todas las trayectorias en R están confinadas. Si además podemos disponer que no hay puntos fijos en R , entonces el teorema de Poincaré-Bendixon asegura que R contiene una órbita cerrada. El teorema de Poincaré-Bendixon puede ser difícil de aplicar en la práctica [86].

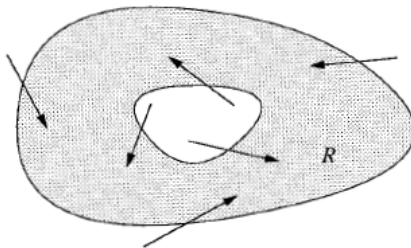


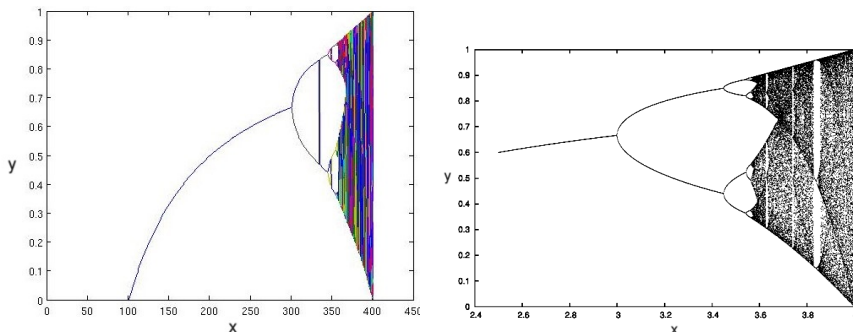
Figura 2.9: Campos vectoriales.

2.8. Diagramas de bifurcación

Los diagramas de bifurcación tienen como función el ilustrar los comportamientos de bifurcación en el sistema cuando cambian sus parámetros. Cuando se cambia un parámetro en el sistema para un diagrama de bifurcación, otros parámetros deberían permanecer constantes. En sistemas dinámicos donde múltiples atractores existen, diferentes condiciones iniciales deben ser probadas para cada valor del parámetro variable con esto, diferentes atractores pueden ser observados. Los diagramas de bifurcaciones clasifican de manera condensada todos los comportamientos posibles de un sistema y las transiciones entre ellos (bifurcaciones) cuando cambian los parámetros del sistema. Los diagramas de bifurcaciones están compuestos por un número finito de regiones reparadas por los límites de bifurcación [87].

La estructura cualitativa del flujo de un sistema dinámico no lineal puede cambiar si se modifican los parámetros del mismo. En particular, pueden aparecer nuevos puntos de equilibrio u órbitas cerradas, o bien, desaparecer los que ya existen, o ver alteradas sus propiedades de estabilidad. Inclusive en sistemas dinámicos que usan modelos fraccionales del cáncer [88]. Un sistema donde esto ocurre recibe el nombre de sistema estructuralmente inestable, o se dice equivalentemente, que una bifurcación ha ocurrido para ciertos valores de los parámetros [89].

En un diagrama de bifurcación las soluciones estables suelen representarse mediante líneas continuas, mientras que las soluciones inestables se representan con líneas punteadas. Se puede observar ese comportamientos con los siguientes ejemplos en la Figura 2.10.



(a) Ejemplo de diagrama de bifurcación. (b) Ejemplo de diagrama de bifurcación.

Figura 2.10: Ejemplos de diagramas de bifurcación de 2 sistemas distintos.

2.9. Exponente de Lyapunov

Los exponentes de Lyapunov son un grupo de valores propuestos por el matemático y físico ruso, Aleksander Mijáilovich Lyapunov. Dichos elementos se asocian a cada una de las variables internas de un sistema dinámico. Cada uno de ellos representa la tasa promedio de crecimiento de convergencia exponencial de trayectorias cercanas del espacio de fase en el que se encuentran [90].

Los exponentes positivos de Lyapunov miden la tasa de divergencia de trayectorias cercanas; en concreto, el exponente positivo de Lyapunov es la tasa de crecimiento del logaritmo promedio en el tiempo de la máxima distancia entre las órbitas cercanas, y es quizá la más conveniente para verificar en aplicaciones en ingeniería. Los exponentes de Lyapunov proporcionan medidas cuantitativas de la sensibilidad de respuesta de un sistema dinámico a pequeños cambios en las condiciones iniciales [83, 91]. El número de exponentes de Lyapunov es igual al número de variables de estado, y si al menos uno es positivo, esto es un indicador de caos. Si el exponente es negativo, las trayectorias poco separadas al inicio tienden a converger y la evolución no es caótica. Por el contrario, si el exponente es positivo las trayectorias divergen y la evolución es sensible a las condiciones iniciales y por tanto es caótica [92].

Los exponentes de Lyapunov pueden ser utilizados para determinar la estabilidad de comportamientos cuasi-periódicos y caóticos, tanto los sistemas en tiempo discreto y en tiempo continuo tienen su definición con respecto al exponente de Lyapunov:

- Tiempo continuo: selecciona cualquier condición inicial $x_0 \in \mathbb{R}^n$. Los valores

proprios de $\Phi_t(x_0)$ son $m_1(t), \dots, m_n(t)$. Los valores de Lyapunov de x_0 están dados por la ecuación (2.47) siempre y cuando exista el límite:

$$\lambda_i := \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \ln |m_i(t)|, i = 1, \dots, n. \quad (2.47)$$

- Tiempo discreto: Con cualquier condición inicial x_0 , y cuando $[x_k]_{k=0}^{\infty}$ sea la órbita correspondiente de un sistema en tiempo discreto de dimensión P . Los valores propios de $DP^k(x_0)$ son $m_1(k), \dots, m_p(k)$. Los valores de Lyapunov de x_0 están dados por la ecuación (2.48) siempre y cuando exista el límite:

$$m_i := \lim_{k \rightarrow \infty} |m_i(k)|^{1/k}, i = 1, \dots, p. \quad (2.48)$$

Los exponentes de Lyapunov de un punto de equilibrio se definen como:

Siendo $\lambda_1, \dots, \lambda_n$, los valores propios de $Df(x_{eq})$, y tomando la equivalencia de que $\Phi_t(x_{eq}) = e^{Df(x_{eq})t}$, se tiene que $m_i(t) = e^{\lambda_i t}$ por lo tanto:

$$\lambda_i := \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \ln |e^{\lambda_i t}| = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \operatorname{Re}[\lambda_i] t = \operatorname{Re}[\lambda_i].$$

Los exponentes de Lyapunov son iguales a la parte real de los valores propios en el punto de equilibrio. Estos indican la tasa de contracción si ($\lambda_i < 0$) o expansión si ($\lambda_i > 0$) cerca del punto de equilibrio.

Si el exponente de Lyapunov es negativo, la órbita atrae a un punto fijo estable u órbita periódica estable. Si el exponente de Lyapunov es igual a cero, la órbita es un punto fijo neutral (o neutralmente estable). Si el exponente de Lyapunov es positivo, la órbita es inestable y se define como caótica.

Se tiene una función evaluada en un punto específico en el tiempo $x(t)$, en caso de adicionarle un valor $\delta(t)$ infinitesimalmente cercano a cero, la función se desplazaría a un nuevo punto Figura 2.11 [90].

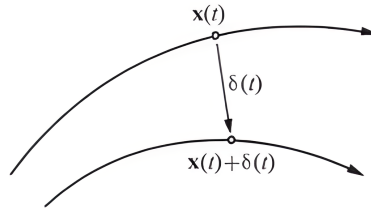


Figura 2.11: Variación infinitesimal.

Si se tomara la diferencia de estos dos puntos y la dividiera sobre ese mismo $\delta(t)$, la variación se definiría como:

$$d_n = \frac{|f(x_0 - \delta) - f(x_0)|}{\delta} \equiv e^{n\lambda},$$

donde λ correspondería a el exponente de Lyapunov en ese instante de tiempo y d_n es la distancia de separación de los puntos en dicho instante. Si se despejara λ , el resultado sería:

$$\lambda = \frac{1}{n} \ln \left(\frac{|f(x_0 - \delta) - f(x_0)|}{\delta} \equiv e^{n\lambda} \right).$$

Este cálculo se repetirá en todos los puntos bajos los cuales se evalúa la función, ya que cada valor se encuentra asociado a una variación local. Por este motivo se habla de un grupo de exponentes asociados a una única variable, de igual manera, si el sistema es multivariable, existirían grupos de exponentes de Lyapunov asociados a la trayectoria de cada una de las variables [90].

Normalmente, se pueden utilizar para identificar el tipo de comportamiento que tiene un sistema, bajo los siguientes tres criterios: El primero de ello enuncia que, si dichos exponentes son negativos, el sistema tiende a ser estable y, por tanto, se afirma que su respuesta final será convergente. El segundo de ellos dice que, en caso de obtener exponentes iguales a cero, el sistema tiende a ser periódico, lo cual implica que la respuesta final del sistema es redundante. El último de ellos considera que, si los exponentes corresponden a valores positivos, se dice que hay un crecimiento exponencial de las trayectorias del sistema, lo cual indica una sensibilidad a condiciones iniciales [90].

Si el modelo del sistema dinámico es conocido. el proceso para calcular los exponentes de Lyapunov es como sigue. El flujo solución de las variables de estado del sistema se expresa como [91]:

$$x(t) = T^t x_0, \quad (2.49)$$

donde T^t es el mapa que describe la evolución del tiempo t de x y el flujo solución de su desviación δx está dado por:

$$\delta x(t) = U_{x_0}^t \delta u, \quad (2.50)$$

donde $U_{x_0}^t$ es el mapa que describe la evolución de l tiempo t de δx . Entonces los exponentes de Lyapunov λ_i del sistema de dimensión d pueden ser calculados como la ecuación (2.51):

$$\lambda(i = 1 \sim d) = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{h\Delta t} \sum_{j=0}^{h-1} \log \frac{\| \bigcup_{x_j}^{\Delta t} e_i^j \|}{\| e_i^j \|}, \quad (2.51)$$

donde Δt es la evolución del tiempo y e_i^j es el vector base i-ésimo del espacio de estado de dimensión d en el j-ésimo paso. Note que e_i^j debe ser normalizado y ortogonalizado en cada iteración. Bajo la restricción de $\Delta t \ll 1y \parallel e_i^j \parallel \ll 1$, λ_i puede ser aproximada como la ecuación (2.52):

$$\lambda(i = 1 \sim d) = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{h\Delta t} \sum_{j=0}^{h-1} \log \frac{\parallel T^{\Delta t}(x_j + e_i^j) - T^{\Delta t}(x_j) \parallel}{\parallel e_i^j \parallel}. \quad (2.52)$$

Para calcular el espectro de Lyapunov es necesario medir la separación entre condiciones iniciales cercanas, por lo que no se puede elegir arbitrariamente la dirección para medir la separación. Para encontrar los n-exponentes de Lyapunov simultáneamente, un conjunto de n-vectores de perturbación linealmente independientes es integrado repetidamente y ortonormalizado. En el k-ésimo estado la ortonormalización produce n-vectores, $\{v_1^{(k)}, \dots, v_n^{(k)}\}$ y para k suficientemente largo.

$$\begin{aligned} \lambda_1 &\approx \frac{1}{KT} \sum_{k=1}^k \ln \parallel v_1^{(k)} \parallel, \\ &\vdots \\ \lambda_n &\approx \frac{1}{KT} \sum_{k=1}^k \ln \parallel v_n^{(k)} \parallel. \end{aligned}$$

De acuerdo a Wolf [62], los signos del exponente de Lyapunov proporcionan información cualitativa de la dinámica del sistema. Para sistemas dinámicos disipativos y continuos de tres dimensiones, existen las siguientes posibilidades para los signos del espectro de Lyapunov y los atractores resultantes:

1. $(+, 0, -) \implies$ Atractor caótico.
2. $(0, 0, -) \implies$ Torus bidimensional.
3. $(0, -, -) \implies$ Ciclo límite.
4. $(-, -, -) \implies$ Punto fijo.

2.10. Cáncer y el crecimiento tumoral

El cáncer es un grupo de más de 100 enfermedades diferentes. Se puede desarrollar en casi cualquier lugar en el cuerpo [93].

El cáncer comienza como un proceso en el que se sabe que las células son las unidades básicas que constituyen el cuerpo humano. Las células crecen y se dividen para producir células nuevas a medida que el cuerpo las necesita. Por lo general, las células mueren cuando envejecen demasiado o son dañadas. Luego, las células nuevas toman su lugar. cuando los cambios genéticos interfieren en este proceso de manera ordenada. Las células comienzan a crecer de manera descontrolada. Estas células pueden formar una masa llamada tumor. Un tumor puede ser canceroso (maligno) o benigno [93].

Un tumor canceroso es maligno, lo que significa que puede crecer y diseminarse a otras partes del cuerpo. Un tumor benigno significa que el tumor puede crecer, pero no se diseminará.

Los médicos dividen el cáncer en tipos de cáncer, en función del lugar donde comienza. Los cuatro tipos de cáncer principales son [93]:

- Carcinomas.
- Sarcomas.
- Leucemias.
- Linfomas.

Aunque existen muchos otros tipos de cáncer a parte de los ya mencionados anteriormente.

Así como existe una división para los tipos de cáncer, también es conocido que hay etapas para el crecimiento de tumores, así que estos tienen una fase avascular, una fase vascular y una fase metastásica. Estas fases discretas tienen cada una propiedades únicas; un factor de angiogénesis tumoral difusible parece ser el responsable de iniciar la fase vascular; y cuando la fase avascular se prolonga, los tumores sólidos en una variedad de modelos experimentales no logran crecer más allá de unos pocos milímetros [94].

No se ha apreciado ampliamente que una fase avascular para el crecimiento de un tumor exista y esto es porque durante este tiempo los tumores son normalmente de tamaño microscópico o por lo menos no palpables [94], no sobrepasan de $2 - 3\text{mm}^2$ en tamaño, estrictamente se habla de que el tejido no contiene estructuras vasculares en su interior. En la mayoría de los sistemas la fase vascular aparece cuando los capilares han penetrado el esferoide tumoral y con ello se inicia un rápido crecimiento del tumor en las 24 horas siguientes [94], en esta fase se produce angiogénesis que es la proliferación de vasos sanguíneos que se introducen al tumor, por consiguiente se habla de que ahora existe un tumor vascular que contiene estructuras las cuales le aportan oxígeno y nutrientes, lo que hace

que el tumor pueda crecer. En la última fase, la metástasis tumoral consiste en una serie de procesos biológicos discretos que trasladan las células tumorales desde la neoplasia primaria a un lugar distante. Las células tumorales deben invadir el tejido que rodea al tumor primario, entrar en el sistema linfático o en el torrente sanguíneo, sobrevivir y finalmente detenerse en la circulación, extravasar a un tejido y crecer en el nuevo lugar [95]. Para entender mejor esta fase, se dice que es proceso biológico celular de múltiples pasos denominado cascada de invasión-metástasis, que implica la diseminación de las células cancerosas a sitios de órganos anatómicamente distantes y su posterior adaptación a micro ambientes de tejidos extraños [96]. Se habla que el tumor ya está exponencialmente crecido.

2.11. Control robusto

El control robusto ha sido ampliamente utilizado hoy en día teniendo en cuenta las aplicaciones de alta precisión que exigen sistemas de control de alto rendimiento teniendo en cuenta los diversos tipos de sistemas físicos como los eléctricos, mecánicos y químicos. Es importante recordar que en los últimos años hay una gran cantidad de estrategias de control robusto que tienen en cuenta incertidumbres y a veces perturbaciones [97].

Cualquier modelo matemático de un proceso real va a ser en mayor o menor grado impreciso, o dicho de otra forma va a contar con incertidumbres o errores de modelado. Si se desea controlar de manera eficiente un proceso real, se deberá de tener información sobre las posibles fuentes de incertidumbres, evaluando su efecto sobre el comportamiento del sistema completo. Dentro de los principales factores causantes de los errores de modelado pueden ser [98]:

1. Modificaciones en el punto de trabajo de la planta o con respecto al modelo nominal.
2. Dinámica no lineal no considerada.
3. Dinámica de alta frecuencia no modelada.
4. Retardos de tiempo no contemplados.
5. Imprecisiones en los parámetros, debidas al método de identificación y/o modelado empleado.

Estos 5 puntos pueden clasificarse en 2 grandes grupos de incertidumbres: las paramétricas (1 y 5) y las estructurales (2, 3 y 4).

A la hora de plantearse el diseño de un sistema de control robusto para un proceso con incertidumbres, surgen una serie de cuestiones escalonadas [98]:

1. Cómo modelar tales procesos.
2. Cómo analizar el sistema de control.
3. Cómo diseñar el controlador.

Los tres puntos anteriores se pueden resolver con la disciplina denominada control robusto, esta abarca casos caracterizados por considerar incertidumbres en el modelo de la planta tolerables por un controlador fijo lineal e invariante en el tiempo. En cualquier caso, el objetivo es obtener un sistema de control que funcione adecuadamente al implementarse sobre un proceso real, es decir se desea que el sistema se caracterice por [98]:

- Estabilidad nominal: Estabilidad en lazo cerrado ante unas condiciones dadas (nominales).
- Desempeño nominal: Además de lograr la estabilidad, se requiere que determinadas variables presenten una respuesta adecuada u óptima de acuerdo a una función de costo.
- Estabilidad robusta: Estabilidad en lazo cerrado para las diferentes plantas posibles originadas por la incertidumbres del modelo.
- Desempeño robusto: Cumplir especificaciones de funcionamiento deseadas para la planta incierta.

Algunos de los aportes más representativos en la teoría de control robusto son [98]:

- Métodos H_∞ .
- Métodos LTR (Loop Transfer Recovery).
- Método de diseño IMC (Internal Model Control).
- Métodos de Kharitonov.
- Método de síntesis- μ .
- Método GPC (Generalized Predictive Control).
- Método QFT (Quantitative Feedback Theory).

Todos los avances recientes en el control H_∞ y el control robusto, se basan en parte, en el enfoque de respuesta en frecuencia [99] y en sus aplicaciones en diversos sistemas de control que lo requieren y a los cuales ha sido aplicado [100–104].

2.11.1. Incertidumbres

Hay varios tipos de incertidumbres. Entre ellas, hay incertidumbres paramétricas, no paramétricas, coincidentes y no coincidentes, entre otras. Esto depende de las denominaciones topológicas de las mencionadas incertidumbres, ya que hay algunas de ellas que se estudian actualmente considerando la complejidad del sistema físico a modelar [97].

Las incertidumbres se representan de la siguiente forma como en la Figura 2.12 en un diagrama general de bloques de un sistema de control de una planta donde E representa los errores de modelado existentes en la planta.

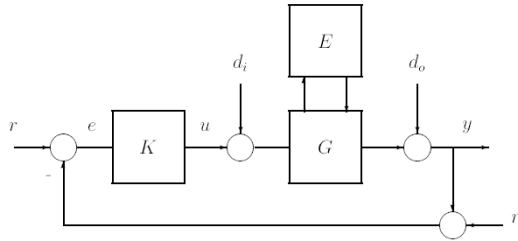


Figura 2.12: Incertidumbre en diagrama de bloques.

Los tipos de incertidumbres más comunes que se pueden encontrar en la literatura son [97]:

- Incertidumbres paramétricas.
- Incertidumbres no paramétricas.
- Incertidumbres emparejadas.
- Incertidumbres no emparejadas.

Las incertidumbres multiplicativas son las más frecuentemente empleadas, por la razón de que satisfacen las propiedades intuitivas de ser pequeñas a baja frecuencia y por otro lado son las elevadas para alta frecuencia. Normalmente el nivel de incertidumbre aumenta con la frecuencia, debido principalmente a la dinámica no modelada de alta frecuencia [98].

La incertidumbre se describe de la siguiente forma, en la planta actual o real, G' , puede expresarse de forma genérica como:

$$G' = G + \Delta G, \quad (2.53)$$

donde G es el modelo nominal de la planta, y ΔG representa la incertidumbre o errores de modelado presentes en el sistema.

Los modelos de incertidumbres más empleados son:

- Aditiva (iA)

$$\begin{aligned} G' &= G + E, \\ \Delta G &= E. \end{aligned}$$

- Multiplicativa a la entrada/salida de la planta (iMi y iMo)
iMi:

$$\begin{aligned} G' &= G(I + E), \\ \Delta G &= GE. \end{aligned}$$

iMo:

$$\begin{aligned} G' &= (I + E)G, \\ \Delta G &= EG. \end{aligned}$$

- De realimentación a la planta (iRp)

$$\begin{aligned} G' &= (I + GE)^{-1}G, \\ \Delta G &= [(I + GE)^{-1} - 1]G. \end{aligned}$$

- Como bucle realimentado a la entrada/salida de la planta (iRi, iRo)
iRi:

$$\begin{aligned} G' &= G(I + E)^{-1}, \\ \Delta G &= G[(I + E)^{-1} - 1]. \end{aligned}$$

iRo:

$$\begin{aligned} G' &= (I + E)^{-1}G, \\ \Delta G &= [(I + E)^{-1} - 1]G. \end{aligned}$$

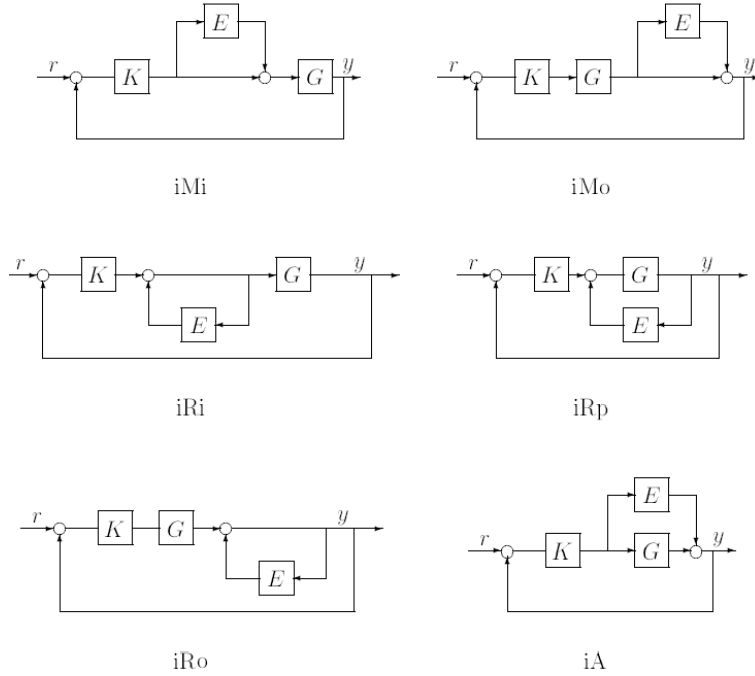


Figura 2.13: Tipos de incertidumbres.

Y en general, a la hora de la descripción analítica de las incertidumbres en la planta, estas pueden englobarse en dos grupos: estructuradas y no estructuradas [98].

Incertidumbres multiplicativas

Las incertidumbres multiplicativas se encuentran comúnmente en muchos tipos de sistemas lineales sistemas invariantes en el tiempo (LTI) y sistemas dinámicos no lineales. Es importante señalar que las incertidumbres multiplicativas pueden ser caracterizadas por diferentes tipos como deterministas o estocásticas u otros tipos de topologías en las que las incertidumbres multiplicativas pueden ser modeladas [105].

La arquitectura del sistema dinámico de incertidumbre multiplicativa es similar para los sistemas lineales invariantes en el tiempo y para los sistemas dinámicos

no lineales [105]. Para entenderlo mejor se considera el siguiente sistema LTI:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= Ax + Bv, \\ y &= Cx + Dv.\end{aligned}$$

Si ahora se considera la variable auxiliar $v = v\Delta u + u$, se puede reescribir de la siguiente forma:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= Ax + B(u\Delta u + u), \\ y &= Cx + D(u\Delta u + u).\end{aligned}$$

Y para los sistemas no lineales ocurre lo mismo, solo que ahora se considera el siguiente sistema no lineal:

$$\dot{x} = f(x) + g(x)v. \quad (2.54)$$

Si se sigue el mismo proceso considerando la variable auxiliar, el sistema se reescribe de la siguiente forma [105]:

$$\dot{x} = f(x) + g(x)(v\Delta u + u). \quad (2.55)$$

Incertidumbres aditivas

Las incertidumbres aditivas son el tipo más común de configuración de incertidumbre que se encuentra en los sistemas lineales y no lineales, teniendo en cuenta que muchas dinámicas no modeladas se representan matemáticamente de esta manera [105]. Para entender como es este tipo de incertidumbre se considera el siguiente sistema lineal:

$$\dot{x}(t) = (A + \Delta A)x(t) + (B + \Delta B)u, \quad (2.56)$$

en donde $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$ es la matriz nominal de estados, $\Delta A \in \mathbb{R}^{n \times n}$ es la incertidumbre de la matriz de estado, mientras tanto $B \in \mathbb{R}^{n \times n}$ es la matriz de estado nominal, $\Delta B \in \mathbb{R}^{n \times n}$ es la incertidumbre la matriz de entrada.

El sistema lineal mostrado en ecuación (2.56) toma en consideración la incertidumbre aditiva en los estados y la entrada del sistema lineal para que la dinámica no modelada no solo afecte a los estados del sistema, por lo tanto los estados

de entrada son afectados, algo que se encuentra comúnmente en muchos tipos de sistemas físicos [105].

Para los sistemas no lineales la incertidumbre aditiva está dada de la siguiente forma, considerando el siguiente modelo, expresado como [105]:

$$\dot{x} = f_0(x) + \Delta f_x + (g_0(x) + \Delta g(x))u, \quad (2.57)$$

en donde $f_0 \in \mathbb{R}^n$ y $g_0 \in \mathbb{R}^n$ son los vectores nominales del sistema dinámico no lineal y las incertidumbres de los campos vectoriales Δf y Δg .

Incertidumbres no estructuradas

Para esta incertidumbre se toma $E(s)$ que puede consistir en una cota de magnitud, generalmente dependiente de la frecuencia [98]:

$$\bar{\sigma}[E(j\omega)] \leq \delta(\omega) \quad \forall \omega, \quad (2.58)$$

factorizando $E(s)$ queda de la siguiente forma:

$$E(s) = e(s)\Delta(s); \quad \bar{\sigma}[\Delta(s)] \leq 1 \quad \forall \omega. \quad (2.59)$$

Esto quiere decir que estas descripciones albergan la posibilidad de acoplamiento de distintas fuentes de incertidumbres.

Incertidumbres estructuradas

Esta incertidumbre se refiere cuando si de alguno forma de localizan las fuentes de incertidumbres del sistema, ya que se tendría una descripción más ajustada o estructurada de los errores de modelado. Esta puede estar constituida por múltiples incertidumbres localizadas en independientes no estructuradas ($E_i(s)$) que como en el caso anterior pueden ser dinámicas no modeladas o actuadores. Por lo tanto se tiene que [98]:

$$E_i(s) = e_i(s) \quad \bar{\sigma}[\Delta_i(s)] \leq 1 \quad \forall \omega. \quad (2.60)$$

La incertidumbre completa $E(s)$ del sistema queda de la siguiente forma, siendo p el número de bloques:

$$E(s) = \text{diag}\{E_i(s)\} \quad i = 1, \dots, p. \quad (2.61)$$

Los errores de modelado también podrían consistir en imprecisiones en algunos parámetros del proceso, suponiendo en este caso una incertidumbre totalmente estructurada o paramétrica [98].

2.11.2. Parametrización lineal de sistemas no lineales

Los sistemas dinámicos no lineales que representan sistemas físicos, como los sistemas eléctricos y mecánicos, pueden representarse en forma lineal. Por lo cual es importante recalcar que este tipo de sistemas poseen la propiedad llamada parametrización lineal; la cual consiste en básicamente en la definición de un regresor y un vector de parámetros [105].

La parametrización lineal de un sistema dinámico no lineal proporciona una visión útil en la representación de los parámetros no modelados debido a las limitaciones físicas o a la dificultad de modelar o medir estos parámetros debido a las tolerancias y otras condiciones encontradas en los elementos físicos reales [105]. Para entender mejor este concepto se considera el siguiente sistema:

$$\dot{x} = f(x), \quad (2.62)$$

donde $f(x) \in \mathbb{R}^n$ es un campo vectorial que contiene una parte lineal y no lineal:

$$\begin{aligned} f_{i1}(x) &= ax, \\ f_{n1}(x) &= bg_{n1}(x). \end{aligned} \quad (2.63)$$

Considerando la definición, la parametrización lineal de un sistema se obtiene de la siguiente forma [105]:

$$\dot{x} = \underbrace{\begin{bmatrix} x_1 + h_1(x) & x_2 + h_2(x) & \dots & x_m + h_m \\ \vdots & \dots & \vdots \\ x_1 + h_1(x) & x_2 + h_2(x) & \dots & x_m + h_m(x) \end{bmatrix}}_{Y(x_1, x_2, \dots, x_m)} \underbrace{\begin{bmatrix} \Theta_1(a, b) \\ \Theta_2(a, b) \\ \vdots \\ \Theta_m(a, b) \end{bmatrix}}_{\Theta(a, b)}. \quad (2.64)$$

$Y(x_1, x_2, \dots, x_m)$ es el regresor y $\Theta(a, b)$ es el vector de parámetros.

A manera de ejemplo se desarrolla la parametrización lineal del sistema de Lorenz, para este ejemplo se considera el atractor de Lorenz (2.65).

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= \sigma(x_2 - x_1), \\ \dot{x}_2 &= \rho x_1 - x_2 - x_1 x_3, \\ \dot{x}_3 &= x_1 x_2 - \beta x_3. \end{aligned} \quad (2.65)$$

El siguiente sistema es equivalente a:

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \\ \dot{x}_3 \end{bmatrix} = \underbrace{\begin{bmatrix} x_1 - x_2 & x_1 - x_2 & 0 & 0 \\ 0 & -x_1 & x_2 + x_1 x_3 & x_2 + x_1 x_3 \\ 0 & 0 & x_3 - x_1 x_2 & -x_1 x_2 \end{bmatrix}}_Y \underbrace{\begin{bmatrix} \sigma + \rho \\ -\rho \\ -\beta \\ \beta - 1 \end{bmatrix}}_{\Theta}. \quad (2.66)$$

Se considera la siguiente función de rendimiento:

$$J = \sum_{k=1}^N \|\hat{x}_k - x_k\|^2, \quad (2.67)$$

donde $\hat{x}$ es la variable estimada y x es la variable calculada. El parámetro ajuto para el sistema incierto se realiza por medio del algoritmo Steepest Descent:

$$\Theta_{i+1} = \Theta_i - \mu \nabla J, \quad (2.68)$$

en donde μ es la constante de ajuste.

2.12. Controlador de H_∞

Esta formulación de control H_∞ fue realizada por Zames en 1981 para el caso escalar y basada en una representación entrada-salida, obteniendo la solución del problema en 1984 [98].

Para el diseño de controladores H_∞ es necesario llevar el sistema de control a la configuración de planta generalizada como se muestra en la Figura 2.16 para poder aplicar diferentes metodologías de diseño.

Los bloques vistos en la Figura 2.16 hacen referencia al diagrama de configuración general de control los cuales representan:

1. Bloque de incertidumbre Δ : es una matriz diagonal por bloques (es decir, tiene estructura), en la cual aparecen perturbaciones complejas relacionadas con variación en los parámetros, ganancia de los sensores y actuadores, cambio del modelo al variar el punto de operación.

2. Planta generalizada G : es el modelo nominal en lazo abierto, la cual incluye los pesos de desempeño e incertidumbre.
3. Controlador K .
4. W : es un vector de señales que incluye ruidos, perturbaciones y señales de referencia.
5. Z : es un vector de señales que incluye todas las señales controladas y errores de seguimiento.
6. U : son las señales de control.
7. Y : son las salidas medidas.

El sistema de interconexión tiene la forma:

$$G(S) = \begin{bmatrix} G_{11}(s) & G_{12}(s) & G_{13}(s) \\ G_{21}(s) & G_{22}(s) & G_{23}(s) \\ G_{13}(s) & G_{32}(s) & G_{33}(s) \end{bmatrix}. \quad (2.69)$$

El sistema nominal M es la transformación lineal fraccional inferior de G y K , cuyo diagrama se puede ver en la Figura 2.14. La estructura $M - \Delta$ es usada para el análisis de desempeño robusto (RP).

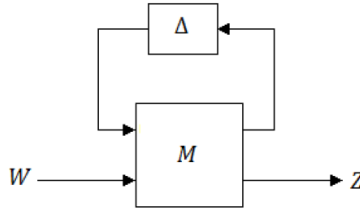


Figura 2.14: Planta general de un sistema M con incertidumbre Δ .

donde:

$$M = F_L(G, K) = G_{11} + G_{12}K(I - G_{22}K)^{-1}G_{21}, \quad (2.70)$$

$$M = \begin{bmatrix} M_{11} & M_{12} \\ M_{21} & M_{22} \end{bmatrix}. \quad (2.71)$$

La función de transferencia con incertidumbre en lazo cerrado de W a Z , es la transformación lineal fraccional superior de M y Δ .

$$T_{ZW} = F_u(M, \Delta) = M_{22} + M_{21}\Delta(I - M_{11}\Delta)^{-1}_{M_{12}}. \quad (2.72)$$

Para el análisis de estabilidad robusta, se reorganiza el sistema en la estructura $N - \Delta$ de la Figura 2.15, donde $N = M_{11}$ es la función de transferencia de las salidas a las entradas de incertidumbre.

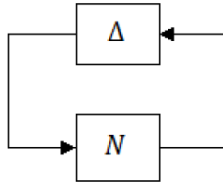


Figura 2.15: Diagrama de bloques para estabilidad robusta $N - \Delta$.

Las técnicas H_∞ tienen la ventaja sobre las técnicas de control clásicas en que las técnicas H_∞ son fácilmente aplicables a problemas que involucran sistemas multi variados con acoplamiento cruzado entre canales; desventajas de H_∞ . Las técnicas incluyen el nivel de comprensión matemática necesario para aplicarlas con éxito y la necesidad de un modelo razonablemente bueno del sistema a controlar. Estos métodos fueron introducidos en la teoría de control a fines de la década de 1970 y principios de la de 1980 por George Zames (minimización de sensibilidad), J. William Helton (adaptación de banda ancha), y Allen Tannenbaum (optimización del margen de ganancia) [106].

El control H_∞ minimiza la norma H_∞ de FL (G, K), Figura 2.16. Generalmente se hacen las siguientes suposiciones en los problemas H_∞ [107–109]:

1. (A, B_2, C_2) es estable y detectable.
2. D_{12} y D_{21} tienen rango completo.
3. $\begin{bmatrix} A - J\omega I & B_2 \\ C_1 & D_{12} \end{bmatrix}$ tiene rango completo de columnas para todo ω .
4. $\begin{bmatrix} A - J\omega I & B_1 \\ C_2 & D_{21} \end{bmatrix}$ tiene rango completo de filas para todo ω .

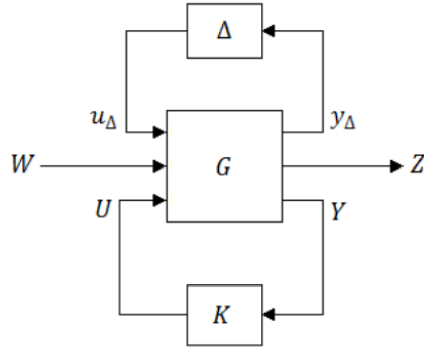


Figura 2.16: Planta generalizada del control robusto.

La suposición 1 se requiere para la existencia de controladores K que estabilicen la planta, y la suposición 2 es suficiente para asegurar que los controladores sean propios y realizables. Las suposiciones 3 y 4 aseguran que no ocurran cancelaciones de polos y ceros en el eje imaginario que generen inestabilidad en lazo cerrado [107–109]. Algunos ejemplos del uso de control robusto de H_∞ se pueden encontrar en [110, 111].

Capítulo 3

Estudio del modelo matemático de crecimiento de tumores cancerígenos en orden entero e implementación de control robusto

3.1. Análisis matemático del sistema

Análisis matemático de las Ecuaciones Diferenciales Ordinarias (EDOs)

El modelo a analizar y por el cual sirve como base para este trabajo de tesis es un modelo presentado por Llanos-Pérez de crecimiento tumoral, que describe el desarrollo del cáncer a través de las tres etapas básicas, avascular, vascular y metástasis Figura 3.1, en base a evidencias experimentales. En ese trabajo se

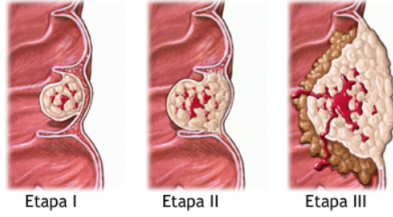


Figura 3.1: Etapas de un tumor.

ha adoptado un modelo de red química, en el que se ha utilizado un método de cinética química clásica que aplica la ley de acción de masas. Utilizando dicho modelo elaboró un sistema de tres ecuaciones diferenciales ordinarias que describe el crecimiento tumoral avascular, vascular y de metástasis.

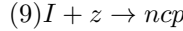
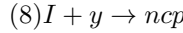
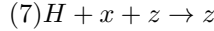
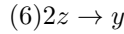
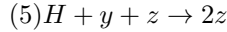
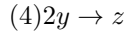
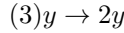
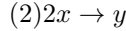
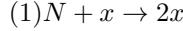
- Fase avascular: Un tumor en su fase avascular raramente sobrepasa de los $2\text{-}3\text{mm}^2$, que como su nombre lo dice, no contiene vasos sanguíneos y que posteriormente a la vascularización este acelera su crecimiento. Estrictamente se habla de que el tejido no contiene estructuras vasculares en su interior.
- Fase vascular: En esta fase se produce angiogénesis que es la proliferación de vasos sanguíneos que se introducen al tumor, por consiguiente se habla de que ahora existe un tumor vascular que contiene estructuras las cuales le aportan oxígeno y nutrientes, lo que hace que el tumor pueda crecer.
- Fase metastásica: En esta fase se habla de un tumor exponencialmente crecido, por lo cual las células cancerosas se separan del sitio donde se originaron y comienzan a formar tumores nuevos en otras partes del cuerpo.

En el sistema ecuación (3.1) las variables x, y, z , representan la proliferación de las células tumorales en las 3 fases anteriormente vistas. El parámetro N representa la población de las células normales, H la población de las células que funcionan como huéspedes e I la población de las células inmunes que son los linfocitos T.

$$\begin{cases} \dot{x} = x(2N - x) - Hxz, \\ \dot{y} = y(4 - 0.14y) + 0.5x^2 - Iy - 0.5Hy z + 0.001z^2, \\ \dot{z} = -Iz + 0.07y^2 + 0.5Hy z - 0.002z^2. \end{cases} \quad (3.1)$$

donde los parámetros (N, H, I) corresponden a las células normales, huéspedes e inmunes respectivamente y las variables (x, y, z) son las fases avascular, vascular y metástasis respectivamente.

El sistema anteriormente expuesto se realizó mediante la descripción de la dinámica del proceso [112], se propuso un mecanismo heurístico para las tres fases básicas: avascular, vascular y metástasis basado en un modelo de red química, este modelo completo se presenta en las siguientes ecuaciones:



en donde npc representa un producto no canceroso. Los procesos 1, 3 y 2, 4, 6 están relacionados con el proceso de mitosis y apoptosis de las células tumorales proliferantes, los procesos 5 y 7 corresponden a la acción del huésped H y por último los pasos 8 y 9 muestran la acción de las células inmunitarias. Según el modelo de red química las células z se generan durante la apoptosis de las células en el proceso 4 lo que representa la aparición de micrometástasis [112]. En [112] se menciona que las constantes para el modelo propuesto fueron elegidas empíricamente tratando de tener una mayor generalidad y simplicidad.

Las publicaciones [112–115] son una serie de artículos en donde se realizan estudios específicos de la transición de fases en el crecimiento tumoral, desde el desarrollo avascular, la relación entre la tasa metabólica y la dimensión fractal de las células tumorales humanas y estudios termodinámicos con las células cancerígenas, se mencionan estos artículos ya que el sistema de ecuaciones diferenciales que describe el crecimiento tumoral toma la base de algunos de esos artículos publicados.

Se desarrolló el modelo de los 9 procesos como una representación cualitativa de la dinámica del desarrollo del cáncer, a partir de ese modelo de red química, en [112] los autores utilizaron un método clásico de cinética química que aplica la ley de acción de masas y mediante este proceso se generó el sistema de ecuaciones

diferenciales ecuación (3.1).

Por otro lado, el estudio del caos en un modelo fraccional del crecimiento de tumores cancerígenos como se titula esta tesis, se basa en el sistema anteriormente visto, este representa un sistema dinámico no lineal y es por ello que se parte de este concepto para estudiarlo, la primer parte es estudiarlo en su modelo en orden entero para después realizar el estudio en la parte fraccional.

Uno de los puntos importantes de los sistemas dinámicos no lineales es encontrar puntos de equilibrio, exponentes de Lyapunov, mapas de Poincaré, diagramas de bifurcación y retrasos de fase. “Los exponentes de Lyapunov, se sabe que un valor positivo demuestra que el sistema genera caos”

Los puntos de equilibrio son importantes para un sistema dinámico no lineal. Todo sistema dinámico no lineal tiene puntos de equilibrio. Son los valores que pueden tomar las variables x, y, z para volver 0 el sistema de ecuaciones por lo que resolviendo el sistema de ecuaciones diferenciales para encontrar sus puntos de equilibrio, se resuelven las ecuaciones con ayuda de las herramientas computacionales y como resultado tenemos lo que se observa en la Figura 3.2, cabe resaltar que estos puntos de equilibrio encontrados son calculados sin valores para las variables H, N, I por lo tanto en los resultados aparecen con las variables como literales.

```
> solve([f1,f2,f3],[x,y,z]:
[
x = -1. H RootOf((10750000 H^4 - 4000 H^2 - 63) _Z^4 + (-36000000 H^3 N - 25000000 H^3 + 100000000 H^3 - 11000000 H^2 - 84000 H N - 50000 H + 200000 H - 84000) _Z^3
+ (8000000 H^2 N^2 + 100000000 H^2 N - 400000000 H^2 N - 56000000 H N + 84000 N^3 + 31000000 - 1600000) _Z^2 + (56000000 H N^3 - 100000000 H N^2 + 400000000 H N^2
+ 560000000 H^2 + 800000000 + 1500000000) _Z - 28000000 N^4) + 2. N, y = -(1. ((500. H^2 - 3.) RootOf((10750000 H^4 - 4000 H^2 - 63) _Z^4 + (-36000000 H^3 N
- 250000000 H^3 + 100000000 H^2 - 11000000 H^2 - 84000 H N - 50000 H + 200000 H - 84000) _Z^3 + (8000000 H^2 N^2 + 100000000 H^2 N - 400000000 H^2 N - 56000000 H N
+ 84000 N^3 + 31000000 - 1600000) _Z^2 + (56000000 H N^3 - 100000000 H N^2 + 400000000 H N^2 + 560000000 H^2 + 800000000 + 1500000000) _Z - 28000000 N^4)^3 + (-
2000. H N - 2000. 1) RootOf((10750000 H^4 - 4000 H^2 - 63) _Z^4 + (-36000000 H^3 N - 250000000 H^3 + 100000000 H^3 - 11000000 H^2 - 84000 H N - 50000 H + 200000 H
- 84000) _Z^3 + (8000000 H^2 N^2 + 100000000 H^2 N - 400000000 H^2 N - 56000000 H N + 84000 N^3 + 31000000 - 1600000) _Z^2 + (56000000 H N^3 - 100000000 H N^2
+ 400000000 H N^2 + 560000000 H^2 + 800000000 + 1500000000) _Z - 28000000 N^4) + 2000. N^2))/ (500. H RootOf((10750000 H^4 - 4000 H^2 - 63) _Z^4 + (-36000000 H^3 N
- 250000000 H^3 + 100000000 H^2 - 11000000 H^2 - 84000 H N - 50000 H + 200000 H - 84000) _Z^3 + (8000000 H^2 N^2 + 100000000 H^2 N - 400000000 H^2 N - 56000000 H N
+ 84000 N^3 + 31000000 - 1600000) _Z^2 + (56000000 H N^3 - 100000000 H N^2 + 400000000 H N^2 + 560000000 H^2 + 800000000 + 1500000000) _Z - 28000000 N^4) + 4000.
- 1000. 1), z = RootOf((10750000 H^4 - 4000 H^2 - 63) _Z^4 + (-36000000 H^3 N - 25000000 H^3 + 100000000 H^3 - 11000000 H^2 - 84000 H N - 50000 H + 200000 H
- 84000) _Z^3 + (8000000 H^2 N^2 + 100000000 H^2 N - 400000000 H^2 N - 56000000 H N + 84000 N^3 + 31000000 - 1600000) _Z^2 + (56000000 H N^3 - 100000000 H N^2
+ 400000000 H N^2 + 560000000 H^2 + 800000000 + 1500000000) _Z - 28000000 N^4)), [x = 0., y = -(1. (-2000. 1 RootOf((25000 H^2 + 63) _Z^2 + (25000000 H^2 + 50000 H
- 200000 H + 84000) _Z^2 + (-31000000 + 1600000) _Z - 800000000 - 1500000000) - 3. RootOf((25000 H^2 + 63) _Z^2 + (25000000 H^2 + 50000 H - 200000 H
+ 84000) _Z^2 + (-31000000 + 1600000) _Z - 800000000 - 1500000000) ^3))/ (500. H RootOf((25000 H^2 + 63) _Z^2 + (25000000 H^2 + 50000 H - 200000 H + 84000) _Z^2
+ (-31000000 + 1600000) _Z - 800000000 - 1500000000) + 4000. - 1000. 1), z = RootOf((25000 H^2 + 63) _Z^2 + (25000000 H^2 + 50000 H - 200000 H + 84000) _Z^2 + (-
31000000 + 1600000) _Z - 800000000 - 1500000000) ], {x = 0., y = 0., z = 0.)
```

Figura 3.2: Puntos de equilibrio sin condiciones iniciales.

Los puntos de equilibrio son un precedente parra determinar la estabilidad del sistema así que para calcular la estabilidad de los puntos de equilibrio se encuentran con la matriz Jacobiana y posteriormente se encuentran los valores

propios o eigenvalores como también son conocidos, los cuales nos indicaran en que parte del plano se encuentran dichos puntos.

El Jacobiano del sistema está dado por la siguiente matriz, al no asignar valores a las variables N, H, I , la matriz se mantiene con esos valores. A partir de la matriz que se ha calculado no se pueden obtener puntos de equilibrio pues es necesario poner valores a las variables.

$$\begin{bmatrix} -Hz + 2N - 2x & 0 & -Hz \\ 1.0x & 4 - I - 0.28y - 0.5Hz & -0.5yH + 0.002z \\ 0 & 0.14y + 0.5Hz & -I + 0.5yH - 0.004z \end{bmatrix}.$$

En el paso anterior no se consideraron los valores para N, H e I , por lo tanto en esta parte ahora se analiza el sistema biológico considerando como menciona Llanos-Pérez a N y H como parámetros constantes $N = 5, H = 3$ y la literal I como parámetro de control. Este parámetro I es el tipo de escenario que genera el caos considerando la población de células inmunes, porque la población de células inmunitarias contra estas células cancerosas puede incrementar o disminuir. Este parámetro aumenta en valores muy pequeños, en un rango de $0 \leq I \leq 0.8$ y como se sabe el exponente de Lyapunov determina la predictibilidad del sistema. Un exponente positivo de Lyapunov que se encuentra en el rango de $I \in [0.143, 0.506]$ es un indicador de que el sistema es caótico, por lo cual se evaluará con la confirmación de un retraso de fase que indica que el comportamiento es caótico, con un valore de $I = 0.337$. Por lo que tenemos el siguiente sistema de ecuaciones:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= x(10 - x) - 3xz, \\ \dot{y} &= y(4 - 0.14y) + 0.5x^2 - 0.337y - 1.5yz + 0.001z^2, \\ \dot{z} &= -0.337z + 0.07y^2 + 1.5yz - 0.002z^2. \end{aligned}$$

Se resuelve el sistema y los puntos de equilibrio para este sistema de ecuaciones son los siguientes, por lo cual se puede observar que se reduce el número de puntos

de equilibrio del sistema.

$$\begin{aligned}
x &= 0, y = 0, z = 0 \\
x &= 0, y = 0.2269320832, z = 2.438285205. \\
x &= 0, y = 52.55253970, z = -2.462826760. \\
x &= 0, y = -0.2214139440, z = -334.5655865. \\
x &= 23.10417095, y = 93.38186444, z = -4.368056985. \\
x &= 8.777846200, y = -8.949351577, z = 0.4073846001. \\
x &= 0.6721018440, y = 0.2280319660, z = 3.109299385. \\
x &= -0.8975372724, y = 0.2288372674, z = 3.632512424.
\end{aligned}$$

El sistema hace referencia a un sistema biológico, por lo tanto, los resultados obtenidos anteriormente se reducen pero eso se hace porque al ser un sistema biológico los resultados negativos se deprecian. Quedan 3 puntos de equilibrio los cuales serán evaluados para determinar su estabilidad.

$$\begin{aligned}
x &= 0, y = 0, z = 0. \\
x &= 0, y = 0.2269320832, z = 2.438285205. \\
x &= 0.6721018440, y = 0.2280319660, z = 3.109299385.
\end{aligned}$$

El siguiente paso es determina la estabilidad, para ello como se ha dicho se calcula la matriz Jacobiana del sistema por lo que el Jacobiano para las variables $[x, y, z]$ es el siguiente:

$$\mathbb{J} = \begin{bmatrix} 10 - 2x - 3z & 0 & -3x \\ 1.0x & 3.663 - 0.28y - 1.5z & -1.5y + 0.002z \\ 0 & 0.14y + 1.5z & -0.337 + 1.5y - 0.004z \end{bmatrix}. \quad (3.2)$$

Una vez teniendo el Jacobiano del sistema, el siguiente paso es evaluar los puntos de equilibrio en el Jacobiano, estos puntos representan la evolución dinámica que tiene el sistema para ello es importante saber que tipo son.

Es importante resaltar que existen ocho tipos de puntos de equilibrio hiperbólico en los flujos tridimensionales y un equilibrio hiperbólico es aquel en el que todos los valores propios tienen una parte real distinta de cero. Los puntos de equilibrio encontrados anteriormente son del tipo hiperbólicos, así se les asigna un nombre para determinar la estabilidad.

Al evaluar el punto de equilibrio $(x, y, z) = (0, 0, 0)$ el resultado de los valores propios de la matriz son los siguientes:

Punto de equilibrio 1 $(x, y, z) = (0, 0, 0)$, su estabilidad corresponde a un punto silla índice 2 y su dinámica está representada por la Figura 3.3.

$$\begin{aligned} L1 &= 10, \\ L2 &= 3.663, \\ L3 &= -0.337. \end{aligned}$$

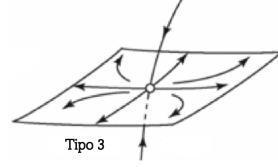


Figura 3.3: PE 1: Punto de silla índice 2.

Punto de equilibrio 2 $(x, y, z) = (0, 0.2269320832, 2.4382855205)$, su estabilidad corresponde a un espiral silla índice 1 y su dinámica está representada por la Figura 3.4.

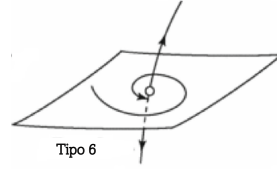


Figura 3.4: PE 2: Espiral de silla índice 1.

$$\begin{aligned} L1 &= 2.685143440, \\ L2 &= -0.03216214014 + 1.1122678171i, \\ L3 &= -0.03216214014 - 1.1122678171i. \end{aligned}$$

Por último para el punto de equilibrio 3 $(x, y, z) = (0.672101844, 0.228031966, 3.10929938)$, su estabilidad corresponde a un espiral silla índice 2 y su dinámica está representada por la Figura 3.5.

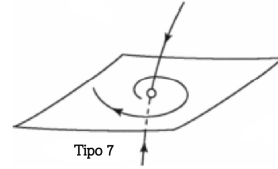


Figura 3.5: PE 3: Espiral de silla índice 2.

$$\begin{aligned} L1 &= 0.2360422136 + 1.815516118i, \\ L2 &= -2.216373547, \\ L3 &= 0.2360422136 - 1.815516118i. \end{aligned}$$

Análisis del sistema con métodos numéricos

Por otra parte se requiere saber la solución de las ecuaciones diferenciales cuando el tiempo empieza a evolucionar, para esto en esta primera parte se analiza y se resuelve el sistema biológico con métodos numéricos, estos métodos numéricos

son un esquema numérico para encontrar la solución a las ecuaciones diferenciales, para ello se utilizan los mismos valores para encontrar los puntos de equilibrio $N = 5, H = 3, I = 0.337$, el primer método a utilizar es “Forward-Euler” para ello el algoritmo algoritmo 1 resuelve las ecuaciones, en otra codificación se utilizó una función para declarar las ecuaciones del sistema.

Algorithm 1 Algoritmo Forward Euler

```

x0 = [1,0,0];
ne = 3;
t0 = 0;
tf = 10;

dt = 1e-3;
n = (tf-t0)/dt;

t(1) = t0;

for i = 1:ne
x(i,1) = x0(i);
end

for j = 1:n
t(j+1) = t(j) + dt;
[fx] = edos(x(:,j));
for i=1:ne
x(i,j+1)=x(i,j)+fx(i)*dt;
end
end

```

La solución y aproximación de un primer programa para cada una de las ecuaciones diferenciales son las que siguen, la primera es la solución para x , la segunda para y y por último para z Figura 3.6.

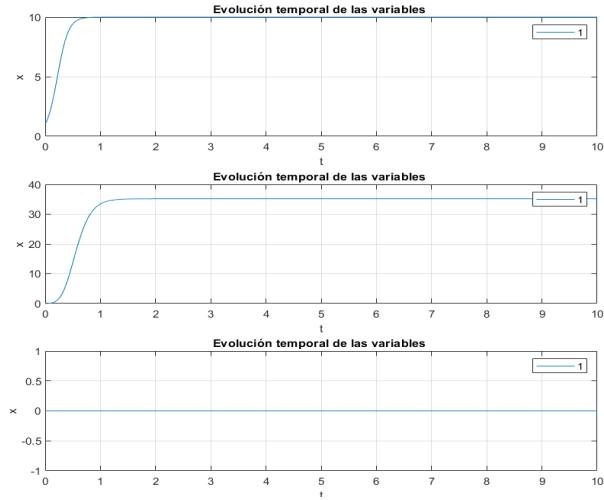


Figura 3.6: Evolución de las variables por método de Euler.

El método de Forward Euler y los que se simularon son aproximaciones a la solución real del sistema en orden entero. El siguiente método utilizado con el cual se obtuvo otra aproximación de la solución del sistema es el conocido Runge-Kutta de cuarto orden que se observa en algoritmo 2.

Algorithm 2 Algoritmo Runge-Kutta 4th order

```

RK4(a,b,N,a)
h=(b-a)/N
t0=a
y0=a
for i=0:N-1
ti=a+i*h
k1=hf(ti,yi)
k2=hf(ti+1/2h,yi+1/2k1)
k3=hf(ti+1/2h,yi+1/2k2)
k4=hf(ti+h,yi+k3)
yi+1=yi+1/6(k1+2k2+2k3+k4)
end
plot

```

Los resultados por parte de la simulación después de la codificación son los siguientes Figura 3.7, se puede observar que el método de Runge-Kutta da una solución para estas ecuaciones mostrando así que el sistema es generador de caos con los parámetros dados, condiciones iniciales $(x_0, y_0, z_0) = (1, 0, 0)$ y valor numérico para las variables $(N, H, I) = (5, 3, 0.337)$. Así como sus series de tiempo para cada variable de estado y el atractor caótico en Figura 3.8.

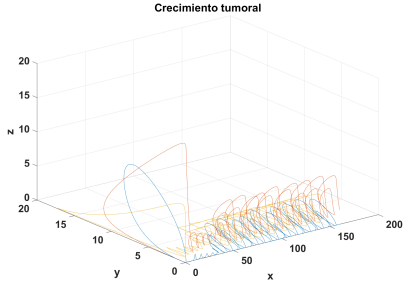


Figura 3.7: Solución por Runge-Kutta 4to orden.

Observando que el sistema es generados de caos gráficamente se presenta el atractor caótico que representa el sistema con las variables en series de tiempo para observar que el sistema oscila Figura 3.7, esta simulación se realiza con un tiempo de simulación de $t = 160s$ con variables $N = 5, H = 3, I = 0.337$, en donde el parámetro I que representa las células inmunes es mucho menor a las otras dos células, por lo tanto el sistema cal no tener la capacidad de contrarrestar la enfermedad, este crece y genera un sistema totalmente descontrolado, biológicamente es un sistema no sano.

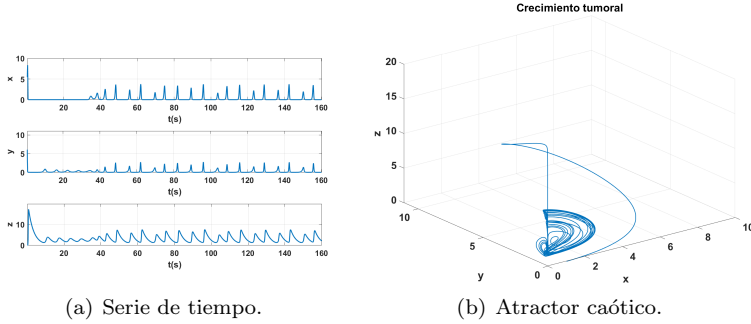


Figura 3.8: Sistema dinámico del crecimiento de tumores con un tiempo de simulación a $t = 160s$, $N = 5, H = 3, I = 0.337$ (3.8(a)) Serie de tiempo, (3.8(b)) Atractor caótico.

Los resultados en los diferentes planos se representan en la Figura 3.9, donde se puede observar de una manera más clara la evolución dinámica del sistema.

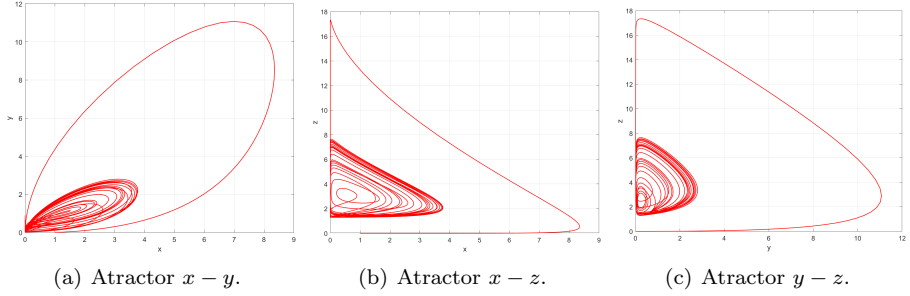


Figura 3.9: Dinámica del sistema en diferentes planos $t = 160s$, $N = 5$, $H = 3$, $I = 0.337$ (3.9(a)) Plano $x - y$, (3.9(b)) Plano $x - z$, (3.9(c)) Plano $y - z$.

Para demostrar que el sistema con diferentes condiciones tiene un comportamiento totalmente distinto se realizan las siguientes pruebas:

Las variables $N = 5$, $H = 3$, $I = 0.337$ son las ideales para generar caos en el sistema dinámico, en donde las células I son mucho menores a las otras dos, ¿qué pasa si las células I son mucho mayores a las otras dos células?, bueno pues eso se demuestra en los siguientes resultados, Figura 3.10, en donde Las células inmunitarias o células I sobrepasan la cantidad de las demás por lo tanto el sistema se llega a estabilizar al mismo tiempo de simulación $t = 160s$.

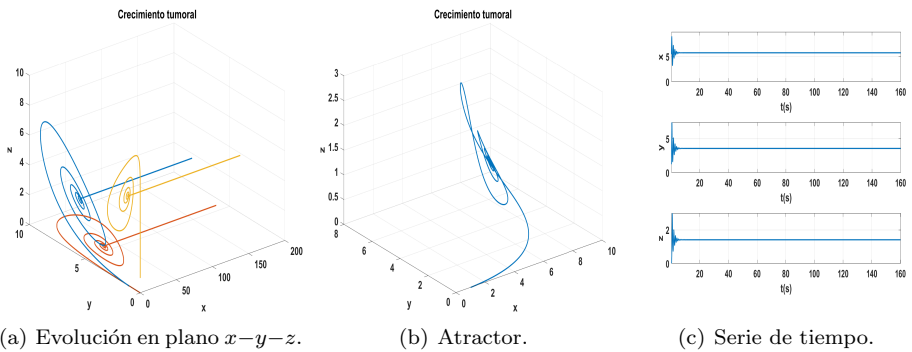


Figura 3.10: Sistema dinámico con variación de variable $t = 160s$, $N = 5$, $H = 3$, $I = 6$ (3.10(a)) evolución del sistema, (3.10(b)) atractor, (3.10(c)) serie de tiempo para x, y, z .

El sistema se estabiliza después de un tiempo, creando así una evolución controlada en el sistema biológico, esto sucedió por el cambio del parámetro I siendo los linfocitos T los encargados de controlar el sistema en la Figura 3.11 se observa más detallada la dinámica del sistema, en todos los planos se observa que convergen a un punto y ya no se desestabiliza.

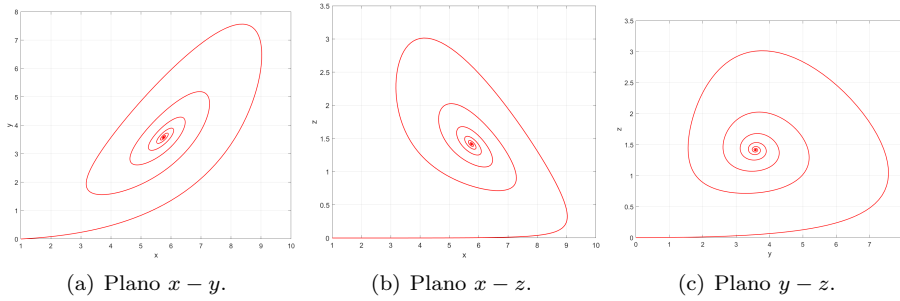


Figura 3.11: Dinámica en diferentes planos $t = 160s$, $N = 5$, $H = 3$, $I = 6$ (a) evolución plano $x - y$, (b) evolución plano $x - z$, (c) evolución plano $y - z$.

Pero se sabe que es un sistema dinámico por lo tanto es sensible a las condiciones iniciales (CI), los resultados anteriores se trabajó con las CI siguientes $(x_0, y_0, z_0) = (1, 0, 0)$ ideales para generar caos, en los siguientes resultados se demuestra que realmente el sistema es sensible, por ello se realiza la prueba con diferentes condiciones iniciales $(x_0, y_0, z_0) = (0, 1, 1)$, los resultados obtenidos se muestran en la Figura 3.12.

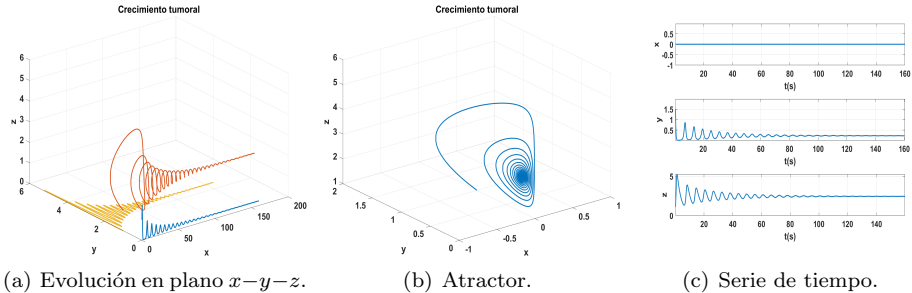


Figura 3.12: Sistema dinámico con diferentes CI $t = 160s$, $N = 5$, $H = 3$, $I = 0.337$, $x_0 = 0$, $y_0 = 1$, $z_0 = 1$ (3.12(a)) evolución del sistema, (3.12(b)) atractor, (3.12(c)) serie de tiempo para x, y, z .

El sistema de la misma forma llega a estabilizarse, se demuestra que en realidad es sensible a las condiciones iniciales, inclusive con las células $I = 0.337$ las cuales son mucho menores a las demás, pero tan solo con una pequeña variación de CI de $(x_0, y_0, z_0) = (1, 0, 0)$ a $(x_0, y_0, z_0) = (0, 1, 1)$, se observa el cambio, inclusive detalladamente en los diferentes planos Figura 3.13 se observa como es la dinámica del sistema.

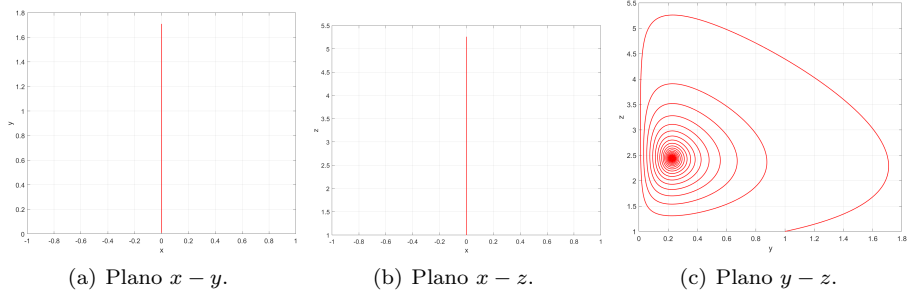


Figura 3.13: Dinámica en diferentes planos $t = 160s$, $N = 5$, $H = 3$, $I = 0.337$, $(x_0, y_0, z_0) = (0, 1, 1)$ (3.13(a)) evolución plano $x - y$, (3.13(b)) evolución plano $x - z$, (3.13(c)) evolución plano $y - z$.

Se determina que el sistema ya no genera caos y por lo tanto es estable.

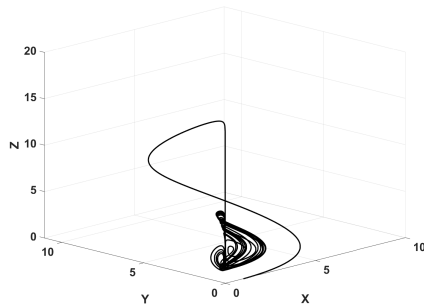


Figura 3.14: Atractor caótico por método ODE45.

Otro método usado para la solución de las ecuaciones, es el llamado ODE45 que representa el uso del algoritmo Runge-Kutta de cuarto y quinto orden, que usa el de cuarto para proporcionar soluciones candidatas y el quinto orden para controlar el error, esto se hace para tener una aproximación más cercana de la solución a las EDOs del sistema que se está trabajando, para ello se desarrolló la codificación de un programa que se puede encontrar en la sección de “Apéndices”.

La solución gráfica se observa en la Figura 3.14 donde se ve la evolución

de las variables con respecto al tiempo, es una aproximación a la solución de las ecuaciones.

Se obtiene la misma respuesta utilizando este método, por lo tanto ya no se hacen las pruebas anteriormente realizadas, puesto que se obtendrá los mismo, la diferencia es que el método de ODE45 da una respuesta del sistema un poco más acercada a la respuesta real del sistema.

3.2. Diseño de control robusto

De la misma forma que en la primer parte del análisis de las EDOs del sistema, en la parte del diseño de control se trabaja en orden entero como primear parte, ya que posteriormente a tener el modelo en orden fraccional se implementará el control en ese modelo.

El control seleccionado es el control Robusto de H_∞ , este control se puede observar muy sintetizado en el siguiente diagrama la de la Figura 3.15 donde G es la planta, K es el controlador y Δ la incertidumbre.

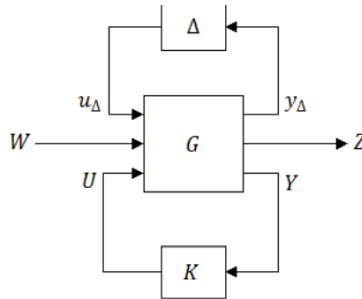


Figura 3.15: Planta generalizada del control robusto.

Por lo que una parte importante es modelar la incertidumbre que son los errores entre el modelo de la planta y el sistema real y dentro de la cual existen 2 tipos, las incertidumbres multiplicativas y las aditivas, para esto se define que la incertidumbre correcta para el sistema es la incertidumbre aditiva puesto que esta incertidumbre es la más utilizada para sistemas físicos y biológicos. El modelo en

ecuación es el siguiente:

$$\dot{x} = f_0(x) + \Delta f(x), \quad (3.3)$$

$f_0(x)$ se conoce puesto que es la planta, pero $\Delta f(x)$ es la incertidumbre del sistema y es la parte que se modelará.

Es importante recordar que este tipo de sistemas poseen la propiedad de lo que se denomina parametrización lineal, que consiste básicamente en la definición de un regresor y un vector de parámetros, en los siguientes pasos se realiza la parametrización lineal del sistema, para ello se realizan una serie de pasos.

A partir del modelo se trabaja para representarlo en su forma paramétrica el cual se desarrolla a continuación:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= 2Nx - x^2 - Hxz, \\ \dot{y} &= 4y - 0.14y^2 + 0.5X^2 - Iy - 0.5Hyz + 0.001z^2, \\ \dot{z} &= -Iz + 0.07y^2 + 0.5Hyz - 0.002z^2. \end{aligned} \quad (3.4)$$

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= 2Nx_1 - x_1^2 - Hx_1x_3, \\ \dot{x}_2 &= 0.5x_1^2 + 4x_2 - Ix_2 - 0.14x_2^2 + 0.001x_3^2 - 0.5Hx_2x_3, \\ \dot{x}_3 &= 0.07x_2^2 - Ix_3 - 0.002x_3^2 + 0.5Hx_2x_3. \end{aligned} \quad (3.5)$$

La parametrización lineal queda la siguiente forma dejando en la matriz el regresor y un vector de los parámetros en el lado derecho.

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \\ \dot{x}_3 \end{bmatrix} = \underbrace{\begin{bmatrix} A_{11} & A_{12} & A_{13} & A_{14} \\ A_{21} & A_{22} & A_{23} & A_{24} \\ A_{31} & A_{32} & A_{33} & A_{34} \end{bmatrix}}_Y \underbrace{\begin{bmatrix} 2N \\ H \\ -I \\ I - 1 \end{bmatrix}}_{\Theta}. \quad (3.6)$$

donde:

$$\begin{aligned}
A_{11} &= x_1 \\
A_{12} &= -x_1 x_3 \\
A_{13} &= x_1^2 \\
A_{14} &= x_1^2 \\
A_{21} &= 0 \\
A_{22} &= -0.5x_2 x_3 \\
A_{23} &= x_2 - 0.5x_1^2 - 4x_2 + 0.14x_2^2 - 0.001x_3^2 \\
A_{24} &= -0.5x_1^2 - 4x_2 + 0.14x_2^2 - 0.001x_3^2 \\
A_{31} &= 0 \\
A_{32} &= 0.5x_2 x_3 \\
A_{33} &= x_3 - 0.07x_2^2 + 0.002x_3^2 \\
A_{34} &= -0.07x_2^2 + 0.002x_3^2
\end{aligned} \tag{3.7}$$

Para el modelado de la incertidumbre y tener una aproximación del error de las EDOs, se hace la elección del algoritmo llamado “Steepest Descent” el cual trabaja con gradientes para encontrar el punto más bajo de algún problema, en este trabajo se usa para encontrar los puntos y aproximaciones más cercanas del error del sistema. Se define por medio del algoritmo de “Steepest Descent” el parámetro ajustado para el sistema incierto, que está dado por la ecuación (3.8)

$$\Theta_{i+1} = \Theta_i - \mu \nabla J, \tag{3.8}$$

donde μ es la constante de ajuste, Θ el vector de parámetros y J se define mediante la siguiente ecuación (3.9)

$$J = \sum_{k=1}^N \|\hat{x}_k - x_k\|^2, \tag{3.9}$$

donde $\hat{x}$ es la variable estimada y x es la variable calculada.

Este algoritmo se emplea en el sistema del crecimiento de tumores cancerígenos usando el sistema parametrizado linealmente. Como resultados de la implementación del algoritmo, Figura 3.16 se presentan las variables x, y, z en su serie de tiempo, la cual el algoritmo crea una dinámica de comportamiento muy parecida a la solución numérica, se puede decir que el algoritmo está calculando y estimando un modelo cercano al real.

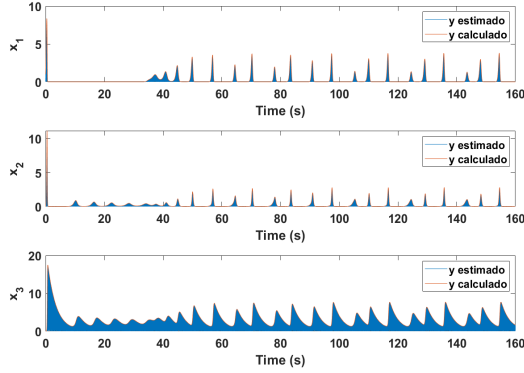
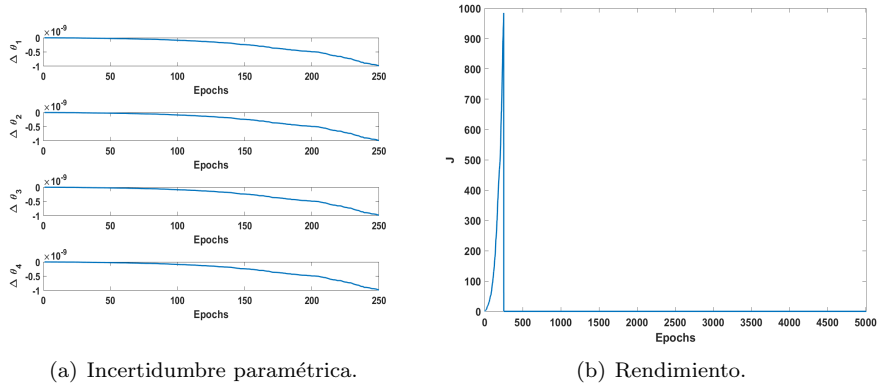


Figura 3.16: Algoritmo de Steepest Descent para incertidumbre.

Con este algoritmo y como se ha mostrado en las ecuaciones anteriores, se tiene un índice de rendimiento J y este va creciendo muy rápido hasta donde se estabiliza al llegar a 250 epochs Figura 3.17(b) que son las iteraciones del algoritmo, el índice de rendimiento crece muy rápido por lo que el algoritmo aprende muy rápido para calcular la estimación. En la Figura 3.17(a) se observa que los parámetros Δ son la incertidumbre paramétrica, se nota la dinámica del sistema incierto, hasta llegar a las 250 epoch de las iteraciones del algoritmo.



(a) Incertidumbre paramétrica.

(b) Rendimiento.

Figura 3.17: Algoritmo Steepest Descent, 3.17(a) Evolución de parámetros, 3.17(b) Variable J de Rendimiento.

Como se ha mencionado el encontrar los valores de los Δ para cada incertidumbre paramétrica es muy importante ya que estos son los valores cuantitativos a utilizar dentro del modelo de estrategia de control robusto de H_∞ , los valores encontrados son muy pequeños, esto quiere decir que el error de modelado que tiene el sistema de crecimiento de tumores cancerígenos es mínimo pero a la vez importante puesto que se usaran esos errores para aplicar el control. Los valores encontrados son los siguientes:

$$\Delta H = 9.16e^{-13}$$

$$\Delta N = 9.16e^{-13}$$

$$\Delta I = 9.16e^{-13}$$

Recordemos que por cada parámetro del sistema (N, H, I) existe una incertidumbre para cada uno. Ahora se tienen los valores de las incertidumbres paramétricas, muy importantes para la estrategia de control, en las siguientes secciones se usarán estos valores pero ya aplicados en la estrategia de control en un estabilizador y un sincronizador.

3.3. Control robusto, estabilizador de orden entero

Con las incertidumbres paramétricas encontradas en la sección anterior, ahora se procede al diseño de la ley de control para el control robusto que definirá al estabilizador del sistema de crecimiento de tumores cancerígenos en orden entero, para ello es importante decir que se usan funciones de Lyapunov ya que estas son cruciales en la teoría de control robusto, estas funciones nos permiten obtener leyes de control para sistemas inciertos como lo es el sistema estudiado en este trabajo de investigación.

Para realizar la construcción de la ley de control robusto se realizó lo siguiente, se considera un sistema de la forma (3.10), en donde al ser un sistema de orden entero se define como ecuación diferencial $\dot{x}$, en donde $f_0(x)$ es el sistema de crecimientos de tumores cancerígenos, $\Delta f(x)$ son las incertidumbres del sistema y u el controlador:

$$\dot{x} = f_0(x) + \Delta f(x) + u. \quad (3.10)$$

Una vez definido el sistema, para obtener la función de Lyapunov para con-

trol robusto es importante definir un índice de rendimiento para el rendimiento robusto:

$$\begin{aligned} J &= \int_0^\infty L(x, u) dt, \\ J &= \int_0^\infty [x^T x + u^T u] dt. \end{aligned} \quad (3.11)$$

en donde el índice de rendimiento J se define con T ya que al ser un sistema de 3 ecuaciones tiene que ser definido como vector.

Un punto importante para mencionar es que el diseño del control robusto H_∞ no lineal es posible con verificación de la desigualdad de Hamilton-Jacobi-Isaacs ya que una función definida positiva es la clave para que la desigualdad de Hamilton se cumpla. Para encontrar la ley de control se toma la desigualdad de Hamilton-Jacobi-Isaacs inherente para el control robusto de H_∞ :

$$0 = \min_u [L(x, u) + \nabla V(x) \cdot f(x, u)]. \quad (3.12)$$

De igual forma teniendo la desigualdad de Hamilton-Jacobi-Isaacs se define la función de Lyapunov a usar para este caso, lo cual es la siguiente:

$$\begin{aligned} V(x) &= \frac{1}{2} k x^T x, \\ \dot{V}(x) &= \nabla V(x) \cdot f(x, u), \\ \therefore \dot{V}(x) &= k x^T \dot{x}. \end{aligned} \quad (3.13)$$

en donde $\underbrace{\nabla V(x) \cdot f(x, u)}_{V(x)}$.

El siguiente paso es sustituir la función de Lyapunov dentro de la desigualdad y desarrollar, siendo $\dot{x} = f_0(x) + \Delta f(x) + u$:

$$\begin{aligned} 0 &= \min_u [x^T x + u^T u + k x^T \dot{x}], \\ 0 &= \min_u [x^T x + u^T u + k x^T f_0(x) + k x^T \Delta f(x) + k x^T u]. \end{aligned} \quad (3.14)$$

Se resuelve con derivación para la variable de interés que en este caso es en u :

$$u = \frac{d}{du} [x^T x + u^T u + k x^T f_0(x) + k x^T \Delta f(x) + k x^T u] = 0. \quad (3.15)$$

Por lo que la ley de control para el estabilizador de orden entero se define como:

$$\begin{aligned} 2u + kx &= 0, \\ u &= -\frac{1}{2}kx. \end{aligned} \quad (3.16)$$

La ley de control del estabilizador se aplica al sistema, en donde se toman ya todas la partes de la planta general para este control de H_∞ en la cual se toman las incertidumbres anteriormente encontradas, el sistema de crecimiento de tumores cancerígenos y el controlador u recién definido, y tomando como referencia la planta general para este tipo de control, queda representado en bloques con sus respectivas ecuaciones que ahora definen nuestra planta general del control robusto de H_∞ como se observa en la Figura 3.18.

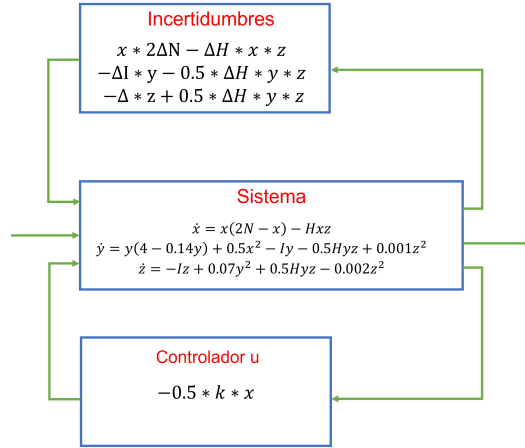


Figura 3.18: Diagrama de bloques de control para estabilizador.

Una vez definida la planta que queda de una manera entendible para la codificación en lenguaje de programación en donde se usa Matlab para verificar vía gráficas los resultados que se obtienen con el estabilizador. Así como se presenta la planta en la Figura 3.18 nos da una idea de la codificación a realizar por lo cual se define que la siguiente guía a manera de ecuación (3.17) nos ayuda a visualizar mejor como será la descripción en código de Matlab.

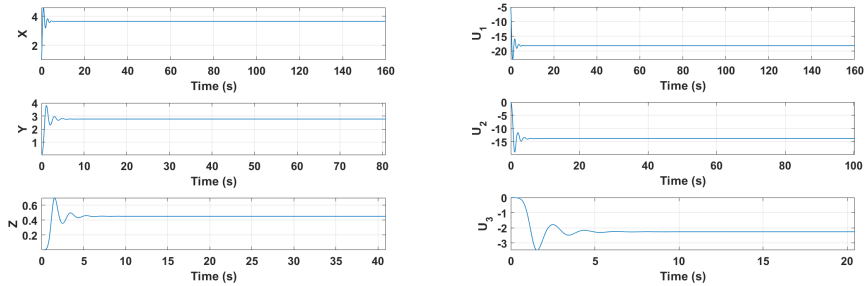
$$\dot{x} = f_0(x) + \Delta f(x) + u, \quad (3.17)$$

en donde $f_0(x)$ es igual al sistema de tres ecuaciones de crecimiento de tumores cancerígenos, $\Delta f(x)$ es igual a las incertidumbres paramétricas encontradas y u es el controlador diseñado. Para la simulación en Matlab se toman los siguientes parámetros que se presentan en la tabla 3.1.

Tabla 3.1: Valores usados para estabilizador del sistema en orden entero.

Parámetro	Valor
N, H, I	$(5, 3, 0.337)$
Paso de integración	0.001
Tiempo inicial	0s
Tiempo final	160s
Condición inicial	$(1, 0, 0)$
Ganancia (K)	1×10^{-1}

Los resultados de la implementación del estabilizador en el sistema de orden entero se presentan en las Figuras 3.19 y 3.20, en donde se observan las variables de estado del sistema en series de tiempo, para cada variable de estado después de un tiempo muy corto llega a estabilizarse hasta el tiempo final lo cual es correcto ya que el estabilizador funciona de manera correcta. Lo anteriormente mencionado queda mejor visualizado en la imagen que se genera para el atractor ya que se observa que ya no tiene una dinámica caótica sino que empieza en las condiciones iniciales pero su dinámica lo lleva a un punto de equilibrio en donde se estabiliza.



(a) Series de tiempo con estabilizador aplicado.

(b) Respuesta del controlador.

Figura 3.19: Resultados del estabilizador aplicado al sistema en orden entero.

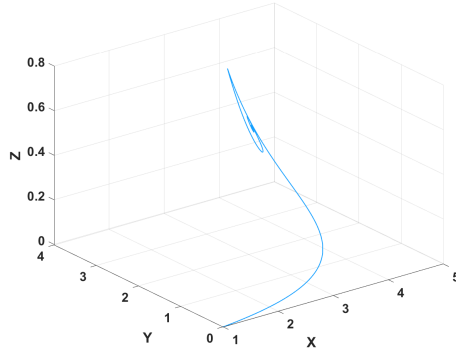


Figura 3.20: Atractor del sistema con estabilizador.

¿Qué es lo que nos muestran estos resultados?, que el diseño del estabilizador aplicado ya al sistema con incertidumbres funciona de manera correcta ya que la dinámica de comportamiento no tiende a ser caótica si no que se estabiliza en un punto que médicamente se podría decir que el sistema tiende a ser un sistema biológico saludable cuando se aplica la ley de control del estabilizador.

3.4. Control robusto, sincronizador de orden entero

La sincronización es una parte importante para los sistemas dinámicos, actualmente es un tema de investigación muy profundo y de mucha importancia para su aplicación en diferentes áreas, se puede hablar específicamente de que la sincronización de sistemas dinámicos no lineales tiene un auge en el estudio de las dinámicas caóticas de comunicación entre sistemas biológicos o bien llamados como fenómenos de la naturaleza.

La sincronización se puede definir como la coincidencia de hechos o fenómenos en el tiempo, correlación o correspondencia en tiempo entre dos o más sistemas dinámicos [49, 116–118]. La sincronización tiene muchas aplicaciones en cuanto a sistemas dinámicos pero una de las importantes es la sincronización de sistemas caóticos ya que se puede utilizar en el desarrollo de sistemas biológicos como es el caso en este trabajo de investigación.

Existen dos tipos de acoplamientos entre los sistemas a sincronizar, uno de estos acoplamientos es el llamado unidireccional o maestro-esclavo y se menciona este acoplamiento ya que es el tipo de sincronización a utilizar para el sistema de crecimiento de tumores cancerígenos; en este tipo de acoplamiento el sistema maestro impone su dinámica al resto de los sistemas denominados esclavos.

Como se ha mencionado se tomarán dos sistemas caóticos idénticos de orden entero $\dot{x} = f_0(x)$ y $\dot{y} = g_1(y)$ solo que con condiciones iniciales diferentes y un punto importante es que nuestro sistema maestro se va a incluir con las incertidumbres paramétricas que se han manejado de esta forma $\dot{x} = f_0(x) + \Delta f(x)$.

Para esta parte del diseño de control se requiere controlar la dinámica caótica del sistema y llevarlo a un estado diferente al caos mediante la sincronización utilizando técnicas de control robusto, para ello se debe de encontrar una ley de control que rija el sincronizador de los dos sistemas, los siguientes pasos y ecuaciones matemáticas fueron realizadas para encontrar la ley antes mencionada:

Se considera un sistema maestro, un sistema esclavo y la dinámica del error:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= f_0(x) + \Delta f(x) + u \Rightarrow \text{Response system} \\ y &= g(y) \Rightarrow \text{Drive system} \\ \dot{y} &= g(y) \\ e &= y - x \Rightarrow \text{Error} \\ \dot{e} &= \dot{y} - \dot{x}\end{aligned}\tag{3.18}$$

Por lo tanto la dinámica del error queda de la siguiente manera sustituyendo los dos sistemas siendo estas ecuaciones o sistemas no lineales diferenciales en orden entero:

$$\dot{e} = g(y) - f_0(x) - \Delta f(x) - u.\tag{3.19}$$

Al igual que como se definió para el estabilizador se necesita un índice de rendimiento, el cual va a depender en esta ocasión al error y es por ello que el índice J es:

$$\begin{aligned}J &= \int_0^\infty L(e, u) dt, \\ J &= \int_0^\infty [e^T e + u^T u] dt.\end{aligned}\tag{3.20}$$

El cual es $e^T e$ porque al ser un sistema de ecuaciones se toma como vector.

Para encontrar la ley de control se toma la desigualdad de Hamilton-Jacobi-Isaacs inherente para el control robusto de $H\infty$ para el sincronizador:

$$0 = \min_u [L(e, u) + \dot{V}(e)], \quad (3.21)$$

en donde $V(e)$ se define con la siguiente función de Lyapunov:

$$\begin{aligned} V(e) &= \frac{1}{2} k e^T e, \\ \dot{V}(e) &= k e^T \dot{e}. \end{aligned} \quad (3.22)$$

Dentro de la desigualdad se introduce la función de Lyapunov que queda de la siguiente forma:

$$0 = \min_u [e^T e + u^T u + k e^T \dot{e}], \quad (3.23)$$

en donde $\dot{e} = g(y) - f_0(x) - \Delta f(x) - u$ por lo que se sustituye dentro de la desigualdad:

$$0 = \min_u [e^T e + u^T u + k e^T g(y) - k e^T f_0(x) - k e^T \Delta f(x) - k e^T u]. \quad (3.24)$$

Ahora se tiene la expresión completa por lo que se resuelve para u aplicando derivación:

$$u = \frac{d}{du} [e^T e + u^T u - k e^T f_0(x) - k e^T \Delta f(x) - k e^T u] = 0. \quad (3.25)$$

Como resultado queda definida la ley de control para el sincronizador de orden entero para el sistema de crecimiento de tumores cancerígenos:

$$2u - k e = 0. \quad (3.26)$$

$$u = \begin{cases} \frac{1}{2} k e & \|e\| > 0 \\ \Delta f(x) & \|e\| = 0 \end{cases} \quad (3.27)$$

Para visualizar de una mejor manera el sincronizador, se realiza un diagrama de bloques implementable para Matlab, el cual se toma para realizar la programación y simular el sistema completo junto con el sistema maestro y el sistema esclavo, para ello se recuerda que utilizamos las incertidumbres encontradas, estas no cambian, el controlador para el sincronizador y los dos sistemas tanto el maestro como el esclavo pero como se ha mencionado estos dos van con condiciones

iniciales diferentes ya que el esclavo tiene que seguir la dinámica del maestro, el diagrama de bloques a implementar para la simulación se observa en la Figura 3.21.

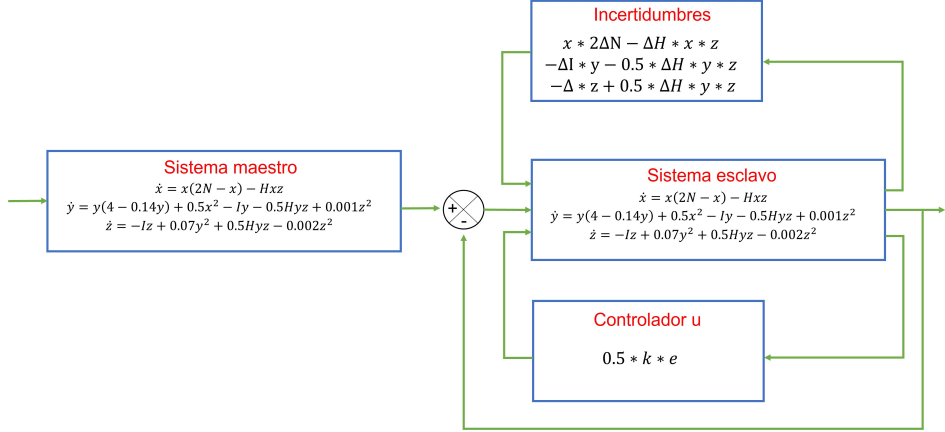
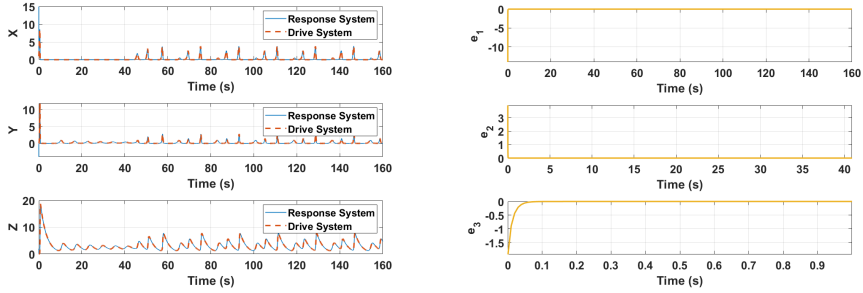


Figura 3.21: Diagrama de bloques de control para sincronizador de orden entero.

El diagrama de bloques hace referencia a un diagrama típico de control el cual puede ser traducido a código de Matlab de una manera más sencilla, por lo que se procede a realizar la programación del sincronizador para el sistema de crecimiento de tumores cancerígenos, una vez implementado los resultados se muestran en la Figura 3.22. Para la simulación en Matlab se toman los siguientes parámetros que se presentan en la tabla 3.2.

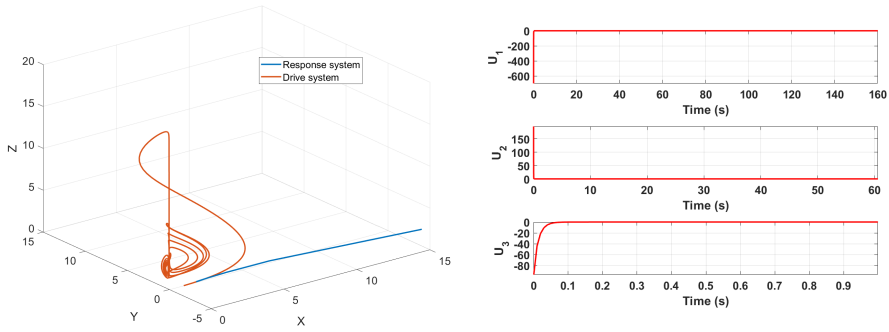
Tabla 3.2: Valores usados para sincronizador del sistema en orden entero.

Parámetro	Valor
N, H, I	(5, 3, 0.337)
Paso de integración	0.001
Tiempo inicial	0s
Tiempo final	160s
CI Sistema maestro	(1, 0, 0)
CI Sistema esclavo	(15, -4, 2)
Ganancia (K)	1×10^{-1}



(a) Series de tiempo con sincronizador aplicado.

(b) Errores del sistema con sincronizador aplicado.



(c) Atractor del sistema con sincronizador aplicado.

(d) Respuesta del controlador.

Figura 3.22: Resultados del sincronizador aplicado al sistema de orden entero.

Los resultados muestran datos interesantes, el primer punto importante es en el seguimiento de la dinámica ya que como se observa en la gráfica de series de tiempo el sistema esclavo se sobrepone sobre la dinámica del sistema maestro, esto quiere decir que los sistemas están completamente sincronizados sin importar las condiciones iniciales ya que se tienen $x_0 = [1, 0, 0]$ y $y_0 = [15, -4, 1]$ para el sistema maestro y esclavo respectivamente. Por otra parte se puede observar el atractor que se genera con esta sincronización, a diferencia de otros resultados obtenidos en esta investigación, este atractor es muchísimo más pequeño generando menos caos y se puede ver claramente en los resultados mostrados que el atractor ya no es igual ya que el sistema esclavo (línea azul) sigue perfectamente la dinámica del sistema maestro (línea naranja) aunque comiencen en diferentes puntos en el

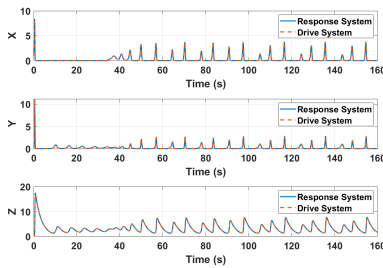
espacio de fase.

Una parte importante como se presentó, son los errores entre cada sistema, que al ser sistemas sincronizados y si es correcto estos van a tender a cero, se muestran los errores en la sincronización en cada una de las variables de estado, y para cada una de ellas se observa que $\|e(t)\| \rightarrow 0$ cuando $t \rightarrow \infty$ por lo que el error entre los dos sistemas sincronizados es 0 al igual que la respuesta del controlador $\|e(t)\| \rightarrow 0$ cuando $t \rightarrow \infty$.

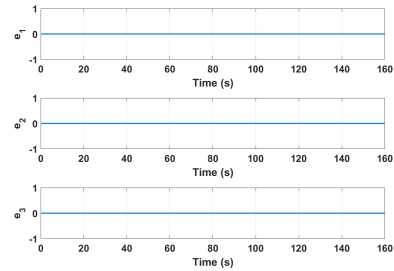
En conjunto con estos resultados, ahora se procede a analizar el sincronizador pero ahora con condiciones iniciales (CI) totalmente iguales para los dos sistemas (sistema maestro y sistema esclavo), con $CI \Rightarrow x_0 = [1, 0, 0], y_0 = [1, 0, 0]$, con esto los dos sistemas entran en régimen caótico. Los resultados se muestra en la Figura 3.23, con parámetros para la simulación mostrados en la tabla 3.3.

Tabla 3.3: Valores para sincronización en orden entero con CI iguales.

Parámetro	Valor
N, H, I	$(5, 3, 0.337)$
Paso de integración	0.001
Tiempo inicial	0s
Tiempo final	160s
CI Sistema maestro	$(1, 0, 0)$
CI Sistema esclavo	$(1, 0, 0)$
Ganancia (K)	1×10^{-1}



(a) Series de tiempo de sincronización con CI iguales.



(b) Errores del sistema de sincronización con CI iguales.

Figura 3.23: Resultados de sincronización para dos sistemas de orden entero con CI idénticas.

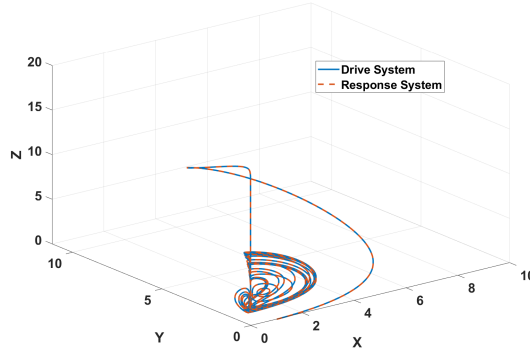


Figura 3.24: Atractor del sistema de sincronización con CI iguales.

Con las gráficas mostradas anteriormente se observa que los dos sistemas están sincronizados Figura 3.24 aunque las condiciones iniciales se encuentren en régimen caótico, el sistema esclavo sigue la trayectoria del sistema maestro, con esto se demuestra que no importa que las condiciones iniciales de los sistemas sean diferentes ya que las dinámicas serán sincronizados.

En este caso el error cuando $t \rightarrow \infty$ es completamente 0, no teniendo errores de seguimiento entre las dos dinámicas, esto se ve reflejado en la Figura 3.23(a) ya que como se observa el error es nulo puesto que en las series de tiempo se nota el seguimiento de la trayectoria.

Con estos resultados se termina de analizar el sistema de crecimiento de tumores cancerígenos en orden entero, en el siguiente capítulo se adentra en el tema de más importancia ya que se generaliza el modelo a orden fraccional y a partir de ahí se realiza un estudio y se agrega y diseña la arte de la técnica de control pero ahora para sistemas de orden fraccional.

Capítulo 4

Generalización y estudio del modelo matemático de crecimiento de tumores cancerígenos a orden fraccional e implementación de control robusto

En esta sección del documento se hace la generalización del sistema de crecimiento de tumores cancerígenos a orden fraccional ya que es un punto importante de este trabajo de investigación. Para realizar esta generalización es necesario resaltar que se utiliza el sistema original ecuación (4.1) que se ha analizado en las secciones anteriores en orden entero el cual ya se sabe cual es su comportamiento.

$$\begin{cases} \dot{x} = x(2N - x) - Hxz, \\ \dot{y} = y(4 - 0.14y) + 0.5X^2 - Iy - 0.5Hyz + 0.001z^2, \\ \dot{z} = -Iz + 0.07y^2 + 0.5Hyz - 0.002z^2. \end{cases} \quad (4.1)$$

En orden entero como se pudo observar el sistema tiene un comportamiento específico el cual al ser un sistema dinámico no lineal depende de los parámetros y condiciones iniciales que se consideren al inicio de la solución, en el caso de los sistemas de orden fraccional entra otro parámetro muy importante que es: el orden fraccional de cada una de las ecuaciones del sistema, para ello se hace una serie de pasos matemáticos para definir este orden fraccional por lo que el primer paso es reescribir las ecuaciones del sistema de orden entero en ecuaciones fraccionarias, para realizar este paso, se toman las siguientes consideraciones:

- A diferencia de los sistemas de orden entero, los sistemas de orden fraccional necesitan el primer valor para calcular la solución desde la condición inicial, o en otras palabras podemos decir que requiere memoria.
- Se necesita un operador global y no local, ya que como se ha mencionado necesita de todas las soluciones, el operador global a usar es el operador fraccionario de Caputo.
- El operador fraccionario de Caputo es el ideal porque a diferencia de otros operadores, Caputo tiene la característica que puede usar las mismas condiciones iniciales de orden entero para resolver el sistema.
- La derivada fraccionaria de Caputo tiene kernel de memoria tipo power-law el cual es necesario para realizar la generalización.

Como se ha descrito en el capítulo de marco teórico, la derivada fraccionaria de Caputo se define como en la ecuación (4.2) la cual se recuerda en este capítulo ya que se hará uso de ella.

$${}_0D_t^\alpha f(t) = \frac{1}{\Gamma(m-\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{(-\alpha-1+m)} f^{(m)}(\tau) d\tau. \quad (4.2)$$

Para realizar la generalización a orden fraccional del sistema se reescriben las ecuaciones de la siguiente manera ecuación (4.3) para tener una mejor percepción de las derivadas.

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = x(2N-x) - Hxz, \\ \frac{dy}{dt} = y(4-0.14y) + 0.5X^2 - Iy - 0.5Hyz + 0.001z^2, \\ \frac{dz}{dt} = -Iz + 0.07y^2 + 0.5Hyz - 0.002z^2. \end{cases} \quad (4.3)$$

Se define el kernel tomando como referencia la derivada fraccionaria de Caputo, por lo que el kernel a utilizar está definido como la ecuación (4.4).

$$k(t - t') = \frac{1}{\gamma(\alpha - 1)}(t - t')^{\alpha-2}. \quad (4.4)$$

Para realizar operaciones matemáticas con menos términos, se definen de la siguiente forma las ecuaciones, tomando la parte izquierda de la igualdad para los siguientes pasos:

$$\begin{aligned} F1(x', y', z')dt' &= x(2N - x) - Hxz, \\ F2(x', y', z')dt' &= y(4 - 0.14y) + 0.5X^2 - Iy - 0.5Hyz + 0.001z^2, \\ F3(x', y', z')dt' &= -Iz + 0.07y^2 + 0.5Hyz - 0.002z^2. \end{aligned} \quad (4.5)$$

Se define en el sistema de ecuaciones el kernel:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \int_{t_0}^t k(t - t')F1(x', y', z')dt', \\ \frac{dy}{dt} &= \int_{t_0}^t k(t - t')F2(x', y', z')dt', \\ \frac{dz}{dt} &= \int_{t_0}^t k(t - t')F3(x', y', z')dt'. \end{aligned} \quad (4.6)$$

Definido el kernel, se sustituye la expresión (4.4) en el sistema, por lo que queda definido como en la ecuación (4.7):

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \frac{1}{\gamma(\alpha - 1)} \int_{t_0}^t k(t - t')^{\alpha-2} F1(x', y', z')dt', \\ \frac{dy}{dt} &= \frac{1}{\gamma(\alpha - 1)} \int_{t_0}^t k(t - t')^{\alpha-2} F2(x', y', z')dt', \\ \frac{dz}{dt} &= \frac{1}{\gamma(\alpha - 1)} \int_{t_0}^t k(t - t')^{\alpha-2} F3(x', y', z')dt'. \end{aligned} \quad (4.7)$$

Observando las expresiones anteriores, se nota que la parte derecha de la igualdad tiene conjunción con la integral fraccionaria de Riemann-Liouville $D_x^1 = \int^{\alpha-1}$,

por lo que matemáticamente se puede aplicar el operador de Caputo y el sistema queda como en la ecuación (4.8).

$$\begin{aligned}
{}^C D^{\alpha-1} D^1 x &= {}^C D^{\alpha-1} \int^{\alpha-1} F1(x', y', z') dt', \\
{}^C D^{\alpha-1} D^1 y &= {}^C D^{\alpha-1} \int^{\alpha-1} F2(x', y', z') dt', \\
{}^C D^{\alpha-1} D^1 z &= {}^C D^{\alpha-1} \int^{\alpha-1} F3(x', y', z') dt'.
\end{aligned} \tag{4.8}$$

El sistema queda reducido de la siguiente forma ya que por propiedades de matemáticas y de derivadas e integrales fraccionarias la expresión ${}^C D^{\alpha-1} \int^{\alpha-1}$ es igual a la identidad, es por esa razón que del lado izquierdo de la igualdad podemos quedarnos solo con el operador fraccionario de Caputo ecuación (4.9), y de esta forma el modelo de crecimiento de tumores cancerígenos queda generalizado en orden fraccional con el operador de Caputo.

$$\begin{aligned}
{}^C D^{\alpha_1} x &= x(2N - x) - Hxz, \\
{}^C D^{\alpha_2} y &= y(4 - 0.14y) + 0.5x^2 - Iy - 0.5Hyz + 0.001z^2, \\
{}^C D^{\alpha_3} z &= -Iz + 0.07y^2 + 0.5Hyz - 0.002z^2.
\end{aligned} \tag{4.9}$$

4.1. Uso de método numérico para solucionar el sistema en orden fraccional

Así como se realizó el análisis de la dinámica de comportamiento del sistema de crecimiento de tumores cancerígenos en orden entero mediante métodos numéricos que solucionan este tipo de sistemas, de la misma forma para al análisis del sistema pero ahora en orden fraccional se usa otro tipo de método numérico que da solución a este tipo de sistemas. El método utilizado es el método numérico de Adam Bashford, este es un método de múltiples pasos, específicamente lleva como nombre, predictor-corrector PI rules, este método lo que hace es usar los valores previos evaluados para que en los pasos siguientes tome todas esas soluciones [119].

El método numérico predictor-corrector se basa en las siguientes ecuaciones (4.10) las cuales se muestra que tiene una parte predictiva Y_n^P la cual se observa que ocupa valores desde la condición inicial y en la parte correctora Y_n hace uso

de los valores anteriormente calculados con el predictor para tener una solución más cercana y exacta.

$$Y_n^P = T_{m-1}[y; t_0](tn) + h^\alpha \sum_{j=0}^{n-1} b_{n-j-1}^{(\alpha)} f(t_j, y_j), \quad (4.10)$$

$$Y_n = T_{m-1}[y; t_0](tn) + h^\alpha (\tilde{a}_n^{(\alpha)} f_0 + \sum_{j=1}^{n-1} a_{n-j}^{(\alpha)} f(t_j, y_j) + a_0^{(\alpha)} f(t_n, Y_n^P)).$$

Teniendo como referencia ya el método a utilizar para dar solución a los sistemas fraccionales se requirió realizar la simulación en Matlab usando lo antes mencionado, en primera estancia los parámetros a considerar para resolver el sistema son los enlistados a continuación:

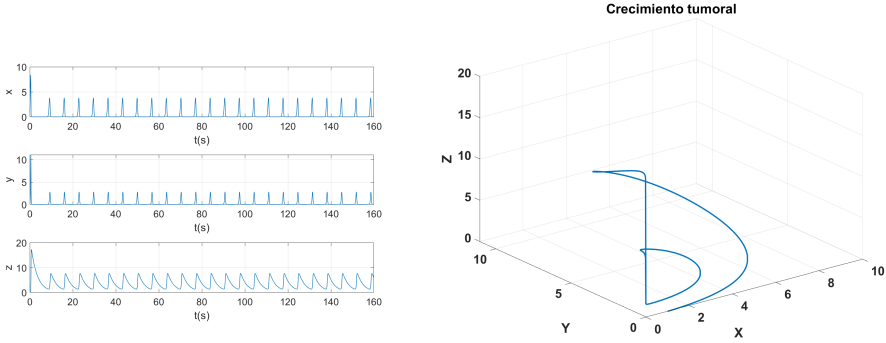
- *alpha*=órdenes fraccionarios.
- *function*=refiere al sistema de ecuaciones diferenciales.
- *t0*=tiempo inicial de simulación.
- *T*=tiempo final de simulación.
- *y0*=condiciones iniciales (CI).
- *h*=paso de integración para la solución.
- *param*=parámetros de las ecuaciones diferenciales.

Para asegurar que el método numérico es correcto se requiere replicar el resultado visto en la sección anterior la cual es la solución del sistema en orden entero visualizando el atractor caótico que se genera, para conseguir replicar ese resultado y asegurar que en realidad es un atractor caótico pero ahora resuelto con un método numérico de multi pasos, los ordenes de *alpha* serán igual a 1, esto quiere decir que las ecuaciones seguirán siendo de orden entero puesto que el orden no es fraccional.

Realizando la simulación en Matlab con los siguientes parámetros dados:

- $\alpha=[1, 1, 1]$
- $y_0=[1, 0, 0]$
- $function$ =sistema de ecuaciones
- $h=0.001$
- $t_0=0s$
- $param=[N = 5, H = 3, I = 0.337]$
- $T=160s$

Los resultados se pueden observar en la Figura 4.1, obteniendo resultados no favorables puesto que la dinámica no genera un atractor caótico y la dinámica de comportamiento es totalmente periódica, cabe resaltar que se esperaba un comportamiento caótico ya que tanto las condiciones y los parámetros son idénticas a la solución de orden entero.



(a) Series de tiempo para cada variable del sistema.

(b) Dinámica de comportamiento.

Figura 4.1: Solución al sistema con el método numérico predictor-corrector con $CI=[1, 0, 0]$.

Como es bien sabido, algún método numérico que resuelva ecuaciones diferenciales de orden fraccional describen de una manera más real y adecuada el comportamiento de cualquier sistema, esto nos lleva a decir que los resultados anteriormente expuestos no están mal; en ocasiones los métodos numéricos de multi pasos requieren algún tipo de cambio en algún parámetro, ya sea en los pasos de integración (un paso de integración más pequeño puede dar la respuesta adecuada), en los parámetros independientes, en tiempo de simulación o inclusive en las condiciones iniciales.

Teniendo en cuenta lo antes mencionado se procedió a realizar un análisis

de todos los parámetros y con esto hallar con cual de ellos el sistema presenta dinámica caótica, los ordenes fraccionales $\alpha = [1, 1, 1]$ no se cambian puesto queremos la solución poniendo a las ecuaciones en orden entero y en este caso tampoco se tienen aún los ordenes fraccionales, los parámetros independientes $[N = 5, H = 3, I = 0.337]$ tampoco se cambian ya que con estos valores es en donde las células actúan para generar caos, quedan tres parámetros que se pueden mover, las condiciones iniciales, el tiempo final y el paso de integración.

Se realizaron pruebas con el tiempo final y la dinámica no cambiaba, el comportamiento se mantenía periódico. La segunda prueba se hizo con el paso de integración, haciendo mucho más pequeño este paso llegando hasta $h = 0.000001$ y en este paso de integración la dinámica empieza a generar indicios de caos, pero el paso de integración es muy pequeño por lo cual las simulaciones tardan mucho tiempo y demandan un alto consumo de recursos computacionales, por lo que el paso de integración debe de ser igual al método para orden entero puesto que con el mismo paso debería generar caos así que el parámetro h se deja en $h = 0.001$. Se hace un recuento de los parámetros y las condiciones iniciales son las opción para modificar.

Para recordar lo que nos indican las condiciones iniciales en este sistema de crecimiento de tumores cancerígenos, tenemos que el sistema cuenta con 3 condiciones iniciales cada una correspondiente a cada ecuación $[x_0, y_0, z_0]$ y estas nos indican las fases de tumor, avascular, vascular y metástasis respectivamente, al principio de tienen estas condiciones iniciales definidas $[x_0, y_0, z_0] = [1, 0, 0]$ en donde se inicia el sistema con la fase avascular como si físicamente se le diera un inicio o nacimiento al tumor, pero esto no lo describe el método numérico usado en esta sección, entonces se realizan diversas pruebas con cambio de condiciones iniciales, en las cuales se aumenta en valor a la fase vascular y a la fase de metástasis, llegando a la conclusión en que se le tiene que dar un inicio a la fase avascular y viendo el sistema desde un punto médico tiene mucha congruencia en que si la fase de metástasis es mayor a las otras dos fases es un hecho que el sistema no es sano y por consecuencia este generará un comportamiento caótico. Así que esto se procede a comprobar por lo tanto como la fase de metástasis z_0 se pone un valor mayor y este valor es $z_0 = 3$ por lo que las condiciones iniciales ahora son $[x_0, y_0, z_0] = [1, 0, 3]$ y realizando la simulación con el método numérico multi pasos se obtienen los siguientes resultados.

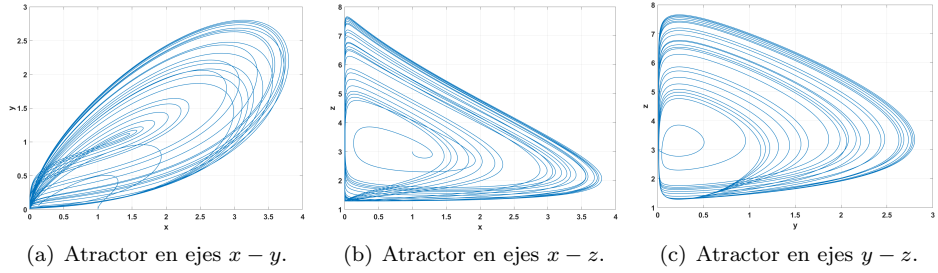


Figura 4.2: Solución al sistema con el método numérico predictor-corrector con $CI=[1, 0, 3]$.

En la Figura 4.2 se observa como la dinámica del sistema se convierte en un sistema que genera caos, así como en la Figura 4.3 se observa claramente que el sistema en cuanto a sus series de tiempo ya no tiene comportamiento periódico si no que es un comportamiento caótico y así conformar el atractor caótico que se observa en esa misma figura, así queda asentado que para el método numérico predictor-corrector se necesita cambiar la condición inicial en específico para este sistema que describe el crecimiento de tumores cancerígenos, en la siguiente sección se hará uso de los diagramas de bifurcación para encontrar los órdenes fraccionales de cada ecuación diferencial y con esto poder observar la dinámica del sistema pero ahora ya con ordenes fraccionales.

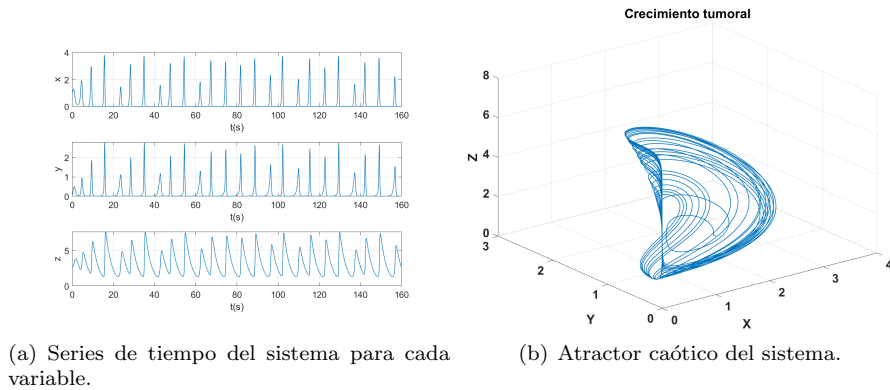


Figura 4.3: Dinámica de comportamiento caótico con $CI=[1, 0, 3]$.

4.2. Diagramas de bifurcación

Para recordar, los diagramas de bifurcación clasifican de manera condensada todos los comportamientos posibles de un sistema y las transiciones entre ellos cuando cambian los parámetros del sistema. Los diagramas de bifurcaciones están compuestos por un número finito de regiones reparadas por los límites de bifurcación [87]. Un punto muy importante para resaltar es que la estructura cualitativa del flujo de un sistema dinámico no lineal puede cambiar si se modifican los parámetros del mismo.

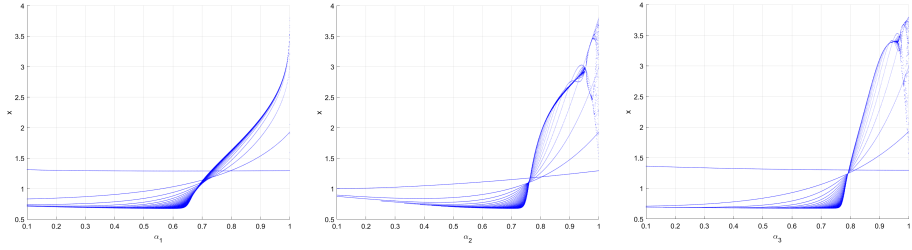
Para el sistema en orden fraccional es necesario saber el orden que tiene cada una de las ecuaciones, el orden antes mencionado se refiere al número fraccional que se asignará a cada una de los valores de α . Para encontrar este valor definido entre 0 y 1 es necesario realizar diagramas de bifurcación ya que en estos se pueden observar cambios en los retratos de fase como por ejemplo, la aparición o desaparición de equilibrio en las ecuaciones, se pueden observar orbitas periódicas, así como la aparición de atractores extraños.

Como se sabe, el estudio de los diagramas de bifurcación es fundamental para entender la dinámica no lineal del sistema, para este caso en particular el análisis de estos diagramas tienen el propósito de encontrar el orden fraccional correspondiente para cada una de las ecuaciones. Para ello, se realizaron tres diagramas para cada uno de los ordenes fraccionales $[\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3]$, se grafican las soluciones en un rango de 0 – 1. Los valores iniciales para obtener resultados son los siguientes especificados en la tabla 4.1.

Tabla 4.1: Valores para cada uno de los diagramas de bifurcación.

Parámetro	α_1	α_2	α_3
Orden fraccional $(\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3)$	(Variable,1,1)	(1,Variable,1)	(1,1,Variable)
N, H, I	(5, 3, 0.337)	(5, 3, 0.337)	(5, 3, 0.337)
Paso de integración	0.001	0.001	0.001
Tiempo inicial	0s	0s	0s
Tiempo final	160s	160s	160s
Condición inicial	(1, 0, 3)	(1, 0, 3)	(1, 0, 3)
Rango de variación	0 – 1	0 – 1	0 – 1

Una vez definidos los parámetros, se procede a realizar los diagramas de bi-



(a) Diagrama de bifurcación para α_1 . (b) Diagrama de bifurcación para α_2 . (c) Diagrama de bifurcación para α_3 .

Figura 4.4: Diagramas de bifurcación para encontrar ordenes fraccionales.

furcación con la variación de 0 a 1 para cada uno de los ordenes fraccionales, se realiza en ese rango puesto no se sabe específicamente en que valor se verán las bifurcaciones que nos indiquen que ahí empieza a generar caos, en la Figura 4.4 quedan representados estos diagramas para cada orden fraccional.

Observando que para α_1 no se encontró ninguna región de bifurcación el orden fraccional se quedará en 1, en caso contrario para los otros dos ordenes fraccionales (α_2, α_3) se aprecian regiones de bifurcación después de 0.9 por lo que se realiza otro barrido más cercano entre estos valores de 0.9 y 1, las gráficas se muestran en la Figura 4.5.

Los resultados muestran claramente las regiones de bifurcación para cada α observando claramente que para el orden fraccional α_2 la región de bifurcación empieza a partir de 0.992 hasta 1 y para α_3 la región de bifurcación empieza a partir de 0.995. Teniendo estos valores, ahora se sabe cual es el orden fraccional para cada una de las ecuaciones del sistema, por lo que en la ecuación (4.11) quedan representados los valores de α y con esto se procede a resolver el sistema del crecimiento de tumores cancerígenos en orden fraccional con el método numérico predictor-corrector de Adams-Bashford.

$$\begin{aligned}
 {}^C D x &= x(2N - x) - Hxz, \\
 {}^C D^{0.993} y &= y(4 - 0.14y) + 0.5x^2 - Iy - 0.5Hyz + 0.001z^2, \\
 {}^C D^{0.996} z &= -Iz + 0.07y^2 + 0.5Hyz - 0.002z^2.
 \end{aligned} \tag{4.11}$$

Como se vio en los resultados, se trata de gráficas en donde se representa una variación continua del parámetro de control que en este caso fueron los ordenes

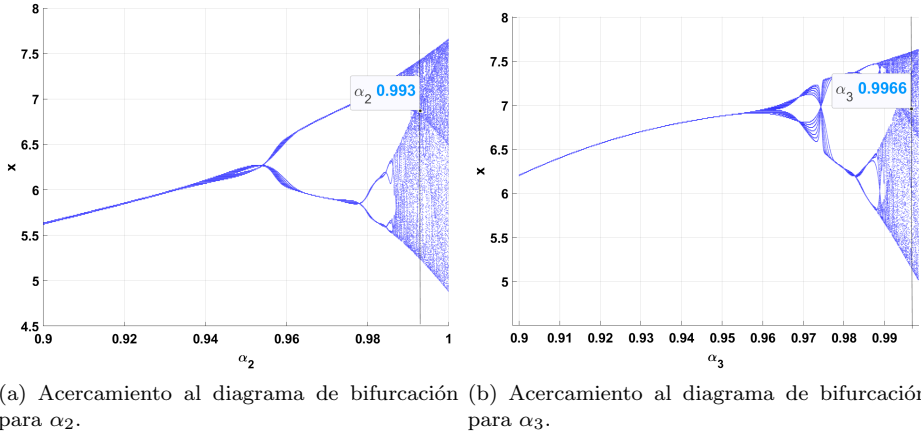


Figura 4.5: Diagramas de bifurcación para encontrar ordenes fraccionales en un barrido de 0.9 a 1.

fraccionales, en estos diagramas son perfectamente visibles los cambios en el comportamiento cualitativo de las soluciones, además de poder identificar los valores de bifurcación rápidamente. Con ello ya presentados los valores fraccionales, en la siguiente sección se presenta la dinámica con respecto ya al sistema en orden fraccional.

4.3. Dinámica caótica con ordenes fraccionales

Como se vio en la sección anterior, ahora se tiene el modelo matemático en orden fraccional, con el valor que le corresponde a cada una de la ecuaciones, para recordar el sistema de crecimiento de tumores cancerígenos pero ahora en orden fraccional se tiene la siguiente ecuación (4.12), ya con los valores bien definidos en ordenes fraccionales se procede a obtener una respuesta gráfica del sistema resuelto con un método numérico anteriormente utilizado que es el método de predictor-corrector de Adam Bashford.

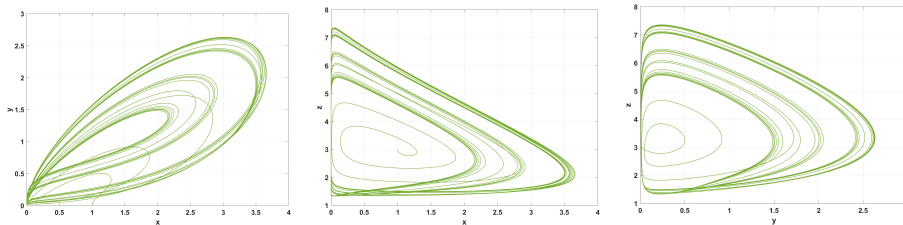
$$\begin{aligned}
{}^C D x &= x(2N - x) - Hxz, \\
{}^C D^{0.993} y &= y(4 - 0.14y) + 0.5x^2 - Iy - 0.5Hyz + 0.001z^2, \\
{}^C D^{0.996} z &= -Iz + 0.07y^2 + 0.5Hyz - 0.002z^2.
\end{aligned} \tag{4.12}$$

Para la resolución del sistema se hace uso del método numérico anteriormente usado pero ahora con estos parámetros mostrados en la tabla 4.2, a diferencia de las simulaciones anteriores ahora se tienen los ordenes fraccionales que van a describir de una mejor manera el comportamiento caótico del modelo. Se observaran en los resultados una dinámica de comportamiento diferente a la ya encontrada en orden entero puesto que con los ordenes fraccionales se encuentran nuevos horizontes en done el sistema tiene comportamiento antes del número 1.

Tabla 4.2: Valores usados para la solución del sistema con método numérico en orden fraccionario.

Parámetro	Valor
Orden fraccional $(\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3)$	$(1, 0.993, 0.996)$
N, H, I	$(5, 3, 0.337)$
Paso de integración	0.001
Tiempo inicial	0s
Tiempo final	160s
Condición inicial	$(1, 0, 3)$

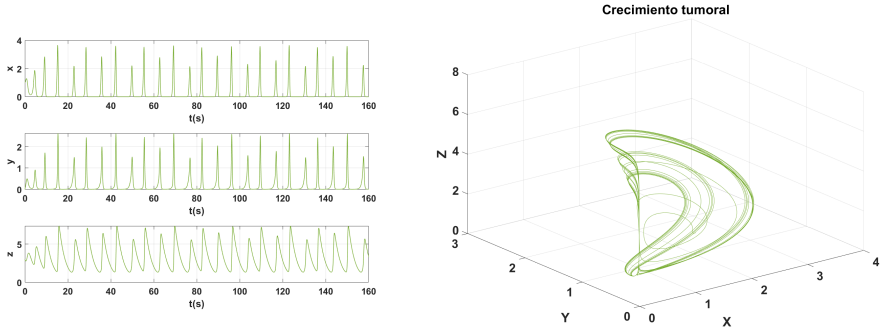
Realizando la simulación en Matlab del sistema con los parámetros vistos anteriormente, los resultados se pueden observar en la Figura 4.6, en estas tres primeras gráficas se observa que la dinámica es casi idéntica a la encontrada en la solución de orden entero, en estos tres primeros resultados se muestra la dinámica de comportamiento en planos de dos ejes, esto para mostrar que sigue existiendo caos y que sin duda alguna generará un atractor caótico.



(a) Sistema en orden fraccional con vista en ejes $x - y$. (b) Sistema en orden fraccional con vista en ejes $x - z$. (c) Sistema en orden fraccional con vista en ejes $y - z$.

Figura 4.6: Solución al sistema con método numérico predictor-corrector con $CI=[1, 0, 3]$ y ordenes fraccionarios $[\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3] = [1, 0.993, 0.996]$.

En los siguientes resultados mostrados en la Figura 4.7 se observa claramente que en comparación con la solución de orden entero, aquí si se nota la variación ya que en el resultado de series de tiempo, se puede observar la evolución que como su nombre lo dice bien lo dice, la evolución en el tiempo de cada una de las variables de estado o describiéndolo en cuanto al significado de cada una sería la evolución de cada fase del tumor cancerígeno en el tiempo. En la otra figura se observa el atractor caótico que genera este modelo en orden fraccional, mostrando que la dinámica si es diferente pero no deja de generar un comportamiento caótico lo cual se sigue asemejando a un estado no saludable viéndolo desde el punto de vista médico.



(a) Series de tiempo del sistema para cada variable. (b) Atractor caótico del sistema con ordenes fraccionales.

Figura 4.7: Dinámica de comportamiento caótico con $CI=[1, 0, 3]$ y $[\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3] = [1, 0.993, 0.996]$.

El encontrar comportamiento caótico del sistema en número fraccionales antes del 1 es muy importante para el estudio del sistema pues se encuentran nuevas dinámicas de comportamiento y se sabe qué existe en este rango de 0 y 1, la evolución en el tiempo que se observó de este sistema es de vital importancia ya que se encuentra un nuevo comportamiento que al ser en ordenes fraccionales se sabe que es más cercana su evolución a la realidad, por eso es la importancia del cálculo fraccional ya que este nos proporciona modelos y resultados con mejor descripción.

4.4. Control robusto, estabilizador de orden fraccionario

Para el estabilizador en orden fraccionario las incertidumbres paramétricas no cambian a como fuero usadas para el desarrollo en el estudio del modelo en orden entero, por lo tanto las mismas incertidumbres paramétricas serán usadas en esta sección.

El estudio de la estabilidad de los sistemas en orden fraccionario puede ser realizado estudiando las ecuaciones diferenciales que se tienen que para este trabajo de investigación es el sistema de crecimiento de tumores cancerígenos, por lo cual no tendremos ecuaciones de orden entero sino fraccionales con la derivada de Caputo.

Los mismos pasos son seguidos para hallar la ley de control que define al estabilizado, para esto se sabe que se ocupan funciones de Lyapunov por lo que la estabilidad se da en este sentido a lo que se llama, estabilidad en el sentido de Lyapunov que esta describe el comportamiento del sistema entorno a un punto de equilibrio. Para ello se menciona el teorema de Lyapunov que es el que permite determinar la estabilidad de un punto de equilibrio de acuerdo con el comportamiento de las trayectorias, para establecer este teorema, se busca una función candidata de Lyapunov que permita evaluar el comportamiento, para ello se presenta la definición de una función de Lyapunov.

Definición 3. Si, en B_{R0} , la función $V(x)$ es positiva definida y tiene derivadas parciales continuas, y si sus derivadas con respecto del tiempo a lo largo de la trayectoria de cualquier estado del sistema $\dot{x} = f(x)$ es negativa semi-definida, esto es,

$$\dot{V}(x) \leq 0, \quad (4.13)$$

entonces $V(x)$ es llamada función de Lyapunov del sistema $\dot{x} = f(x)$.

Por lo que ahora se puede mencionar lo siguiente:

Sea $x = 0$ un punto de equilibrio del sistema $\dot{x} = f(x)$ y $D \subset R^n$ un dominio que contiene a $X = 0$. Sea $V : D \rightarrow R$ una función continuamente diferenciable, tal que:

$$\begin{aligned} V(0) = 0 \quad \text{y} \quad V(x) > 0 \quad \text{en} \quad D - 0, \\ \dot{X} \leq 0 \quad \text{en} \quad D. \end{aligned} \quad (4.14)$$

Entonces, $x = 0$ es estable. Aún más, si $\dot{V}(x) < 0$ en $D - 0$, entonces $x = 0$ es asintóticamente estable.

Se aborda este tema puesto que para el diseño de la ley de control se hace el uso de esta definición vista anteriormente, el diseño del estabilizador para el sistema en orden fraccionario se realiza mediante los siguientes pasos, empezando por la definición del sistema a modelar que es el siguiente cambiando de orden entero a orden fraccional $\dot{x} \Rightarrow {}^C D_0^\alpha x$, la ecuación (4.15) se considera para el modelado de la ley de control.

$${}^C D_0^\alpha x = f_0(x) + \Delta f(x) + u. \quad (4.15)$$

Se define una función de rendimiento siendo importante para el diseño, la cual es:

$$\begin{aligned} J &= \int_0^\infty L({}^C D_0^\alpha x, u) dt, \\ J &= \int_0^\infty [{}^C D_0^\alpha x^T P x + u^T u] dt. \end{aligned} \quad (4.16)$$

en donde se define su función de Lyapunov:

$$\begin{aligned} V(x) &= 2x^T P x, \\ \therefore {}^C D_0^\alpha x &= 2x^T P {}^C D_0^\alpha x. \end{aligned} \quad (4.17)$$

siendo P una matriz definida positiva diagonal $\begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$

Por consiguiente se puede realizar la siguiente desigualdad tomando la función de Lyapunov dentro de la función de rendimiento:

$${}^C D_0^\alpha [x^T P x] \leq 2x^T P {}^C D_0^\alpha x, \quad (4.18)$$

en donde $\underbrace{[x^T P x]}_{V(x)}$.

Realizando la sustitución pertinente del sistema dinámico dentro de la función anterior, la ley queda de la siguiente manera:

$${}^C D_0^\alpha [x^T P x] \leq 2x^T P [f_0 + \Delta f + u] \leq 0. \quad (4.19)$$

Se despeja la variable u de control por lo que la ley de control para el estabilizador se define como:

$$\begin{aligned} u &= -f_0 - P^{-1}x - \Delta f, \\ {}^C D_t^\alpha V &= -2x^T x. \end{aligned} \quad (4.20)$$

Siguiendo el diseño de la planta general para control robusto de $H\infty$ ahora se presenta el mismo diseño de planta como se visualizó de igual forma en el diseño de orden entero, la planta de control con las parte que lo conforman, en donde el bloque superior hace referencia al bloque de la incertidumbre paramétrica la cual ha sido ampliamente usada, el sistema en el bloque que se encuentra al centro pero ahora corresponde al sistema en orden fraccional ya se el modelado se ha realizado para este sistema y en la parte inferior el bloque del control, se puede visualizar de mejor manera en la Figura 4.8.

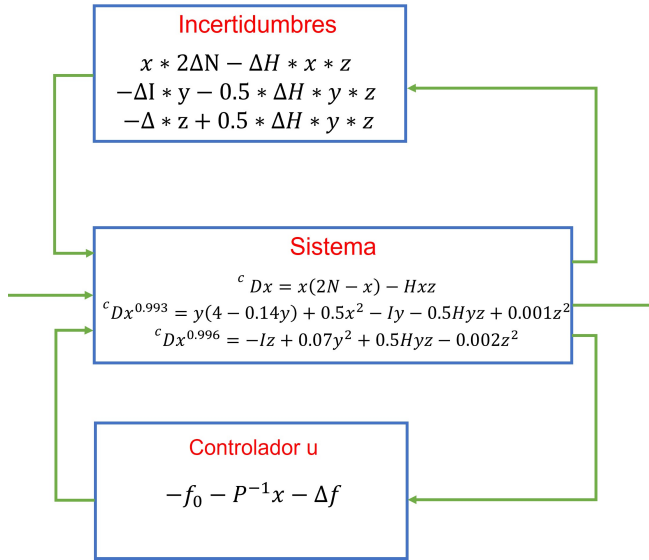


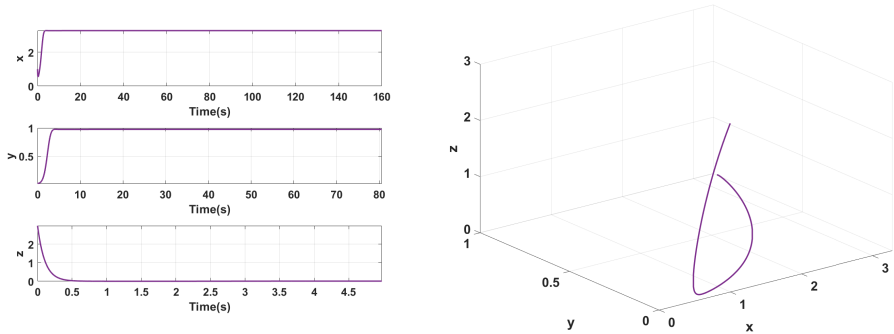
Figura 4.8: Diagrama de bloques de control para estabilizador.

Teniendo identificados como es que tiene que ser la programación, la implementación en lenguaje Matlab del diagrama a bloques anterior se vuelve más sencilla de visualizar, para ello se toman los parámetros de la tabla 4.3.

Tabla 4.3: Valores usados para estabilizador del sistema en orden fraccionario.

Parámetro	Valor
N, H, I	$(5, 3, 0.337)$
Paso de integración	0.001
Tiempo inicial	0s
Tiempo final	160s
Condición inicial	$(1, 0, 3)$
Ganancia (K)	1×10^{-1}
$\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$	$(1, 0.993, 0.996)$

En conjunto con los parámetros es importante recalcar el método numérico a utilizar para la solución del estabilizador, el método numérico a usar es el método de Predictor-corrector de Adams Bashfrod ya que es el método que se ha usado para la obtención de los resultados anteriores y como se sabe este método da solución a los sistemas que se encuentran en órdenes fraccionales. Aplicando este método con la ley de control para estabilizar el sistema los resultados se muestran en la Figura 4.9.



(a) Series de tiempo con estabilizador aplicado. (b) Atractor del sistema con estabilizador.

Figura 4.9: Resultados del estabilizador aplicado al sistema en orden fraccional.

Los resultados obtenidos son favorables ya que como se puede observar en las gráficas de series de tiempo para cada una de las variables de estado del sistema

cuando $t \rightarrow \infty$ el estabilizador realiza el trabajo para llevar a cada variable a un punto de equilibrio en donde se estabiliza después de un tiempo muy corto, aún así cuando las condiciones iniciales generan caos sin un control aplicado, para este caso con esas mismas condiciones iniciales el sistema logra llegar a la estabilización. Así para una comparación más visual, por otro lado tenemos el atractor que están generando los resultados, observando ya ya no existe ninguna dinámica caótica si no por el contrario el sistema es estable.

En la siguiente sección del documento se realiza la parte de la sincronización de dos sistemas los cuales deben llevar a un mismo resultado ya que un sistema debe de seguir la misma dinámica.

4.5. Control robusto, sincronizador de orden fraccionario

La sincronización y su definición vista en la sección de orden entero anterior para el sistema de crecimiento de tumores cancerígenos en orden entero se retoma para esta parte de la sección del sistema en orden fraccional, con la similitud en que se sincronizarán dos sistemas idénticos con diferentes condiciones iniciales, pero con la diferencia en que estos dos sistemas ahora son en orden fraccional con el operador de Caputo ${}_t^c D_0^\alpha x \iff {}_t^c D_0^\alpha x$.

Se sabe que existen dos problemas básicos al control de dinámicas caóticas los cuales son: la sincronización y la supresión del caos, esta última consiste en la estabilización del sistema alrededor de órbitas regulares o puntos de equilibrio. La sincronización del caos tiene la característica de que el sistema esclavo debe seguir en algún sentido la trayectoria del sistema maestro. El control fraccionario durante sus estudios ha propuesto fundamentalmente dos cosas: hacer una referencia de funcionamiento y hacer un controlador que haga que las especificaciones se cumplan, esto se menciona ya que para el sincronizador se realiza la referencia de funcionamiento al tener dos sistemas que el objetivo es realizar que la dinámica sea igual.

Como punto importante es recordar que el sistema cuenta con incertidumbres paramétricas, ya que se sabe esto se pueden emplear diferentes técnicas y esquemas adaptativos para lograr la dinámica con una sincronización robusta, esta sincronización puede lograrse para sistemas caóticos idénticos con condiciones iniciales diferentes como se ha mencionado antes y como se realizó esta parte del trabajo

de investigación. Para lograr el diseño de la ley de control para la sincronización de los dos sistemas, se considera un sistema maestro (drive system) y uno esclavo (response system), para ello se describe a continuación las ecuaciones realizadas para hallar esta ley de control.

Se considera un sistema maestro fraccional, un sistema esclavo fraccional y la dinámica del error:

$$\begin{aligned} {}^c D_0^\alpha x &= f_0(x) + \Delta f(x) + u \Rightarrow \text{Response system} \\ {}^c D_0^\alpha y &= g(y) \Rightarrow \text{Drive system} \\ {}^c D_0^\alpha e &= {}^c D_0^\alpha x - {}^c D_0^\alpha y \Rightarrow \text{Error} \end{aligned} \quad (4.21)$$

Por lo que el error queda de la siguiente forma realizando una sustitución de los dos sistemas:

$${}^c D_0^\alpha e = g(y) - f_0(x) - \Delta f(x) - u. \quad (4.22)$$

Se define la función de rendimiento a utilizar, la cual es de mucha ayuda para hallar la ley de control ya que después de definir la función de Lyapunov, se sustituye en esta:

$$\begin{aligned} J &= \int_0^\infty L(e, u) dt, \\ J &= \int_0^\infty [e^T e + u^T u] dt. \end{aligned} \quad (4.23)$$

Ahora se define la función de Lyapunov que se utilizará, esta función es la que se usa normalmente para leyes de control robusto en sistemas con órdenes fraccionales con respecto al error:

$$\begin{aligned} V(e, x) &= \frac{1}{2} e^T P e, \\ {}^c D_0^\alpha V(e, x) &\leq e^T P {}^c D_0^\alpha e. \end{aligned} \quad (4.24)$$

siendo P una matriz definida positiva diagonal $\begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$.

Para encontrar la ley de control se toma la desigualdad inherente para el control robusto de H_∞ para sistemas de orden fraccional, tomando tanto el índice de rendimiento como la función de Lyapunov:

$${}^c D_0^\alpha [e^T P e] \leq e^T P {}^c D_0^\alpha e \leq 0, \quad (4.25)$$

en donde la parte derecha de la desigualdad es $\underbrace{\alpha_0[e^T P e]}_{V(x)}$ y se conoce la expresión

${}^c D_0^\alpha e$ por lo que se sustituye dentro de la desigualdad para obtener la siguiente expresión:

$${}^c D_0^\alpha [e^T P e] \leq e^T P [g(y) - f_0(x) - \Delta f(x) - u] \leq 0. \quad (4.26)$$

Se resuelve para la variable de interés u , por lo que la ley de control para el sincronizador se define como:

$${}^c D_0^\alpha V = -e^T e, \quad (4.27)$$

$$u = \begin{cases} g(y) - f_0(x) - \Delta f(x) + P^{-1}e & \|e\| > 0 \\ -\Delta f(x) & \|e\| = 0 \end{cases} \quad (4.28)$$

Según como es la definición de dos sistemas sincronizados, se realiza un diagrama de bloques en donde de una manera mucho más visual se pueden distinguir tanto el sistema maestro (SM) con su ley de control e incertidumbres y el sistema esclavo (SE) que tiene que obedecer la dinámica que le ordene, para esto en la Figura 4.10 del lado izquierdo se observa el sistema maestro que ahora es en orden fraccional y un sistema idéntico fraccionario del lado derecho sin incertidumbres ni parte de control.

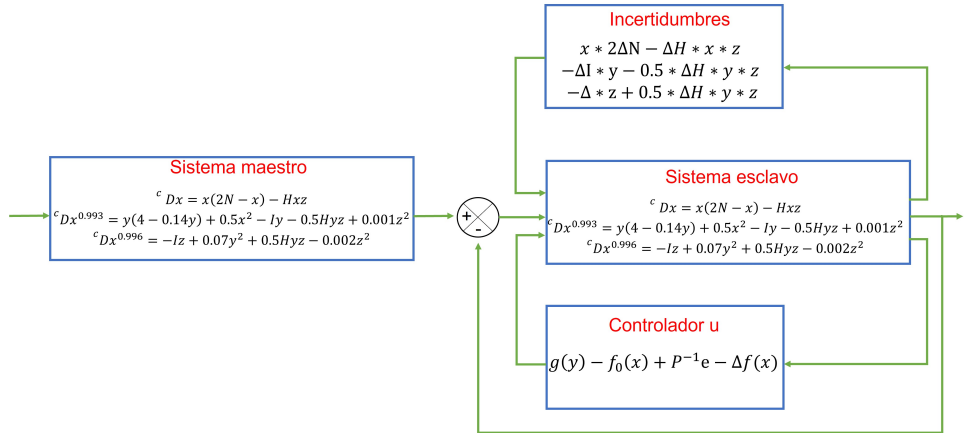


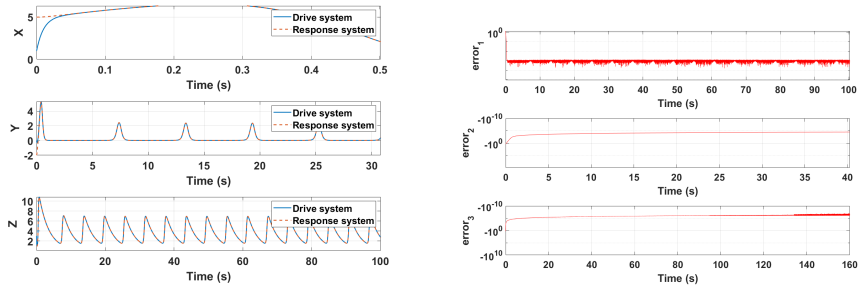
Figura 4.10: Diagrama de bloques de control para sincronizador de orden fraccional.

Se procede a realizar la programación en entorno Matlab para graficar los resultados siguiendo el diagrama de bloques visto anteriormente, para ello se toman los parámetros de la tabla 4.4 en donde ahora al ser dos sistemas de ordenes fraccionales se tienen dobles condiciones iniciales, diferentes para cada sistema y por consiguiente dos vectores de ordenes fraccionales ya que cada sistema ocupa sus parámetros definidos necesarios.

Tabla 4.4: Valores usados para sincronizador del sistema en orden fraccionario.

Parámetro	Valor
N, H, I	(5, 3, 0.337)
Paso de integración	0.001
Tiempo inicial	0s
Tiempo final	160s
Condición inicial SM	(1, 0, 3)
Condición inicial SE	(5, -2, 1)
Ganancia (K)	$\begin{bmatrix} 0.01 & 0 & 0 \\ 0 & 0.1 & 0 \\ 0 & 0 & 0.01 \end{bmatrix}$
$\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$ SM	(1, 0.993, 0.996)
$\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$ SE	(1, 0.993, 0.996)

Realizando la implementación con los valores y parámetros definidos en la tabla vista anteriormente, los resultados son los mostrados en las Figuras 4.11 y 4.12, donde se muestra las series de tiempo para las variables de estado realizando una sobre posición de ambos sistemas, de la misma forma se muestra el error para cada variable de estado y el atractor formado por ambos sistemas.



(a) Series de tiempo con sincronizador aplicado. (b) Errores del sistema con sincronizador aplicado.

Figura 4.11: Resultados del sincronizador aplicado al sistema de orden fraccional.

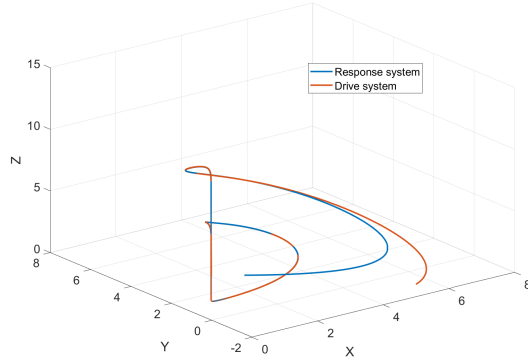


Figura 4.12: Atractor del sistema con sincronizador aplicado.

En las series de tiempo, los resultados muestran que la dinámica ya no es caótica si no periódica, lo cual es bueno para el sistema de control puesto que se conoce el comportamiento cuando $(t) \rightarrow 0$, se muestran ambos sistemas los cuales el sistema esclavo se sobrepone ante el sistema maestro, mostrando que ambos tienen la misma dinámica de comportamiento.

El error representa la diferencia ente el estado del sistema maestro y el estado del sistema esclavo, existe un error de sincronización cuyas trayectorias convergen exponencialmente a cero bajo una acción de control, con esto los dos sistemas tanto el esclavo como el maestro se acoplan entre ellos y siguen su trayectoria. El error $\|e(t)\| \rightarrow 0$ cuando $t \rightarrow \infty$ en una escala normal, lo cual es bueno ya que se aprecia que no existe error entre ellos, pero cuando se realiza la misma gráfica en una escala logarítmica para el eje y el error ya no es exactamente 0, si no que se logra apreciar en la Figura 4.11(b) que tiene un error demasiado pequeño para la variable x y z aproximadamente del orden de 10^{-15} , esto se observa gráficamente pero se requiere saber cuantitativamente el error que existe, para ello se calcula la Raíz del Error Medio Cuadrático (RMSE) (diferencia entre los valores previstos y los valores observados) mediante la siguiente ecuación:

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum (O_i - E_i)^2}{n}} \quad (4.29)$$

donde O_i son los valores observados, E_i son los valores esperados y n es el tamaño de la muestra.

Mediante Matlab se calcula el RMSE con la ecuación antes vista para cada una de las variables (x, y, z) de sincronización y se calcula de igual forma el valor

Tabla 4.5: Resultados de calcular la Raíz del Error Medio Cuadrático (RMSE) para sincronización con condiciones iniciales diferentes.

Variable	RMSE
x	$2.35e^{-3}$
y	$3.53e^{-3}$
z	$1.17e^{-3}$
Global	$8.2373e^{-4}$

Tabla 4.6: Valores usados para sincronizador del sistema en orden fraccionario con condiciones iniciales iguales.

Parámetro	Valor
N, H, I	$(5, 3, 0.337)$
Paso de integración	0.001
Tiempo inicial	0s
Tiempo final	160s
Condición inicial SM	$(1, 0, 3)$
Condición inicial SE	$(1, 0, 3)$
Ganancia (K)	$\begin{bmatrix} 0.01 & 0 & 0 \\ 0 & 0.1 & 0 \\ 0 & 0 & 0.01 \end{bmatrix}$
$\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$ SM	$(1, 0.993, 0.996)$
$\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$ SM	$(1, 0.993, 0.996)$

del error general englobando las tres variables, los resultados obtenidos después de calcular la RMSE son los presentados en la tabla 4.5.

En el atractor cuando el $t \rightarrow \infty$ los dos sistemas están totalmente acoplados, sin importar las condiciones iniciales, ya que como se observa en la simulación el sistema maestro (línea azul) comienza de un lado diferente pero con forme pasa el tiempo el sistema esclavo (línea naranja) alcanza la dinámica y se vuelven sincrónicos, por lo que las trayectorias convergen entre si.

Observando que los resultados con condiciones iniciales diferentes para la sincronización con correctos, ahora se procede a rectificar la ley de control pero ahora con condiciones iguales para los dos sistemas, esto para que sincronicen ambos sistemas cuando se encuentren en régimen caótico, los parámetros para realizar esta

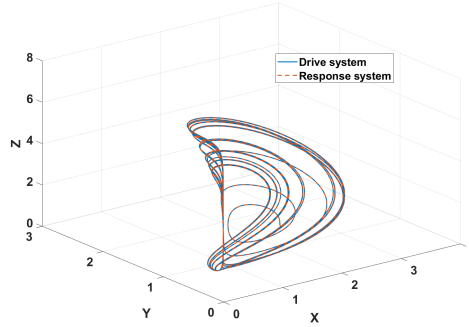
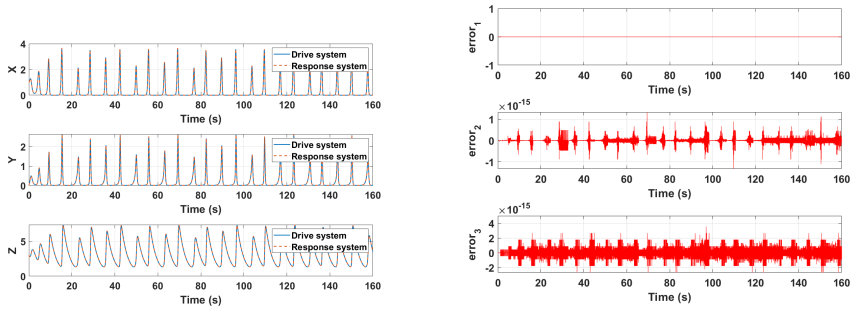


Figura 4.14: Atractor del sistema de sincronización con condiciones iniciales iguales.

simulación se desglosan en a tabla 4.6, los resultados obtenidos después de la simulación en Matlab se muestran en las Figuras 4.13 y 4.14.



(a) Series de tiempo de sincronización con condiciones iniciales iguales.

(b) Errores del sistema de sincronización con condiciones iniciales iguales.

Figura 4.13: Resultados del sincronizador aplicado al sistema de orden fraccional con condiciones iniciales iguales.

Con condiciones iniciales generadoras de caos en ambos sistemas, la sincronización se realiza perfectamente, ya que el error en $t \rightarrow \infty$ se puede decir que converge a 0 cuando se grafica en escala normal, pero cuando la gráfica se realiza en una escala logarítmica Figura 4.13(b) se observa que existe un error muy

Tabla 4.7: Resultados de calcular la Raíz del Error Medio Cuadrático (RMSE) para sincronización con condiciones iniciales iguales.

Variable	RMSE
x	0
y	$6.4489e^{-17}$
z	$4.0704e^{-16}$
Global	$1.3981e^{-16}$

pequeño entre la sincronización de dos variables (y, z) con variaciones de error en ordenes de 10^{-15} , por lo cual se puede decir que el sistema se está sincronizando pero con una variación muy pequeña. En la Figura 4.13(a) se observa la serie de tiempo para cada uno de los estados del modelo de crecimiento de tumores cancerígenos en donde se nota que la sincronización se realiza con éxito y así de igual forma se puede ver en la Figura 4.14 en donde el atractor es caótico por las condiciones iniciales de ambos sistemas, pero estos presentan la misma dinámica, en la línea azul se observa el atractor formado por el sistema maestro y en la línea naranja punteada es el atractor formado por el sistema esclavo.

Así como se calculó cuantitativamente el error de sincronización en los resultados de sincronización con condiciones iniciales diferentes, de igual forma se realiza para estos resultados, usando la misma fórmula de RMSE, por lo cual el valor cuantitativo de los errores se muestran en la tabla 4.7.

Por lo que se puede decir que no importan las condiciones iniciales, la ley de control calculada es correcta para sincronizar dos sistemas caóticos en orden fraccionario que en este caso describen el crecimiento de tumores cancerígenos.

En la siguiente sección se aborda la implementación física en una tarjeta digital, específicamente en una Raspberry, en la cual se tienen que lograr los mismos resultados obtenidos en esta sección.

Capítulo 5

Instrumentación electrónica en Raspberry Pi

En esta última sección de este trabajo de investigación se aborda el tema de la instrumentación electrónica en una tarjeta digital. El objetivo final del trabajo de tesis es realizar la implementación del sistema que describe el crecimiento de tumores cancerígenos, en específico se implementa el atractor caótico en orden fraccionario y el sincronizador de dos sistemas fraccionales idénticos usando control robusto de H_∞ . Para lograr este objetivo final se realiza la conversión de los dos códigos de Matlab a un lenguaje Python ya que este lenguaje es el que utiliza la Raspberry Pi, al igual que una característica importante es que en lenguaje Python la compatibilidad con diferentes procesadores de datos es mejor.

A lo largo de los años en cuanto a implementaciones electrónicas, se puede decir que se han utilizado diferentes microcontroladores, desde los más básicos como puede ser algún PIC hasta tarjetas digitales con conexiones para periféricos como lo es la Raspberry Pi.

Una Raspberry Pi es una computadora de bajo costo, con un tamaño compacto, puede ser conectada a un monitor de computador o un TV, y usarse con un mouse y teclado estándar (periféricos). Es un pequeño computador que corre con un sistema operativo linux capaz de conmutar lenguajes como Scratch y Python [120]. Los sistemas operativos que Raspberry Pi soporta son: BSD, Debian, Risc, Windows y algunos sistemas de Linux, el cual es popular ya que es un software libre.

En este trabajo de investigación se utiliza un modelo en específico de Raspberry Pi, llamado Raspberry Pi 3 model B+ Figura 5.1 el cual es una excelente opción puesto que es una gran balance en cuanto a costo y prestaciones, en la tabla 5.1 se presentan todas las especificaciones con las que cuenta esta tarjeta

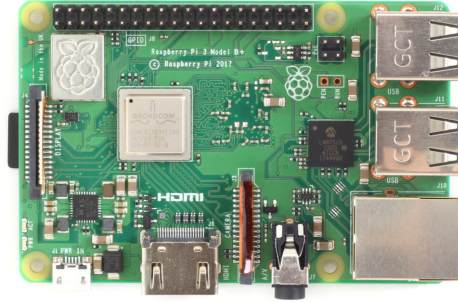


Figura 5.1: Tarjeta digital Raspberry Pi model B+.

Tabla 5.1: Especificaciones Raspberry Pi model B+.

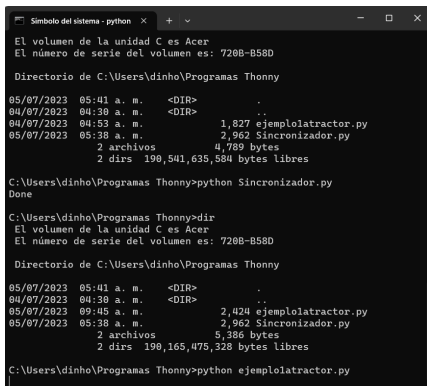
Característica	Desglose
Procesador	Broadcom BCM2837B0 Cortex-A53(ARMv8), 64-bit SoC
Frecuencia de reloj	1.4 GHz
Memoria	1GB LPDDR2 SDRAM
Conectividad inalámbrica	2.4GHz/5GHz IEEE 802.11.b/g/n/ac Bluetooth 4.2, BLE
Conectividad de red	Gigabit Ethernet, over USB 2.0 (300 Mbps de máximo teórico)
Puertos	GPIO 40 pines, HDMI 4 x USB 2.0 CSI (cámara Raspberry Pi) DSI (pantalla tácil) Toma auriculares / vídeo compuesto Micro SD Micro USB (alimentación) Power-over-Ethernet (PoE)

5.1. Implementación y simulación en Python

En este apartado se realiza la implementación para Python, mostrando los resultados obtenidos para el atractor caótico de orden fraccional generado anteriormente en código de matlab y también para la sincronización con método de control robusto de H_∞ para dos sistemas de orden fraccional en el cual se toma el modelo de crecimiento de tumores cancerígenos el cual ya se han mostrado los resultados anteriormente mediante Matlab.

Python es un lenguaje de programación ampliamente utilizado en las aplicaciones web, el desarrollo de software, la ciencia de datos y el *machine learning* (ML). Se utiliza Python ya que es muy eficiente, además de que se puede ejecutar en muchas plataformas diferentes. Python es un lenguaje que se puede comprender fácilmente debido a la sintaxis que ocupa, al igual que cuenta con bibliotecas las cuales pueden ayudar a la programación más eficiente y rápida, una ventaja muy importante de Python es que se puede trasladar a diferentes sistemas operativos. Por todo esto antes mencionado es porque se elige Python para realizar la síntesis de alto nivel de sistemas caóticos de orden fraccionario.

Para realizar la implementación en hardware del sistema que describe el crecimiento de tumores cancerígenos en orden fraccional se tiene que realizar una discretización de los valores finales, para ello se realiza la conversión de los códigos de Matlab, ya que de esta forma se requiere hacer la conversión del lenguaje de programación Matlab a un lenguaje de programación de alto nivel, ya que este es el que utiliza Python. Una vez convertidos los códigos en los cuales se utilizan funciones dentro del programa para su mayor eficiencia, se realiza la ejecución para el primer programa el cual es el atractor



```
Símbolo del sistema - python
El volumen de la unidad C es Acer
El número de serie del volumen es: 7268-B58D

Directorio de C:\Users\dinho\Programas Thonny
05/07/2023  05:41 a. m.    <DIR>          .
04/07/2023  04:38 a. m.    <DIR>          ..
04/07/2023  04:53 a. m.                1,827 ejemplolatractor.py
05/07/2023  05:38 a. m.                2,962 Sincronizador.py
                2 archivos    4,789 bytes
                2 dirs    190,541,635,584 bytes libres

C:\Users\dinho\Programas Thonny>python Sincronizador.py
Done

C:\Users\dinho\Programas Thonny>dir
El volumen de la unidad C es Acer
El número de serie del volumen es: 7268-B58D

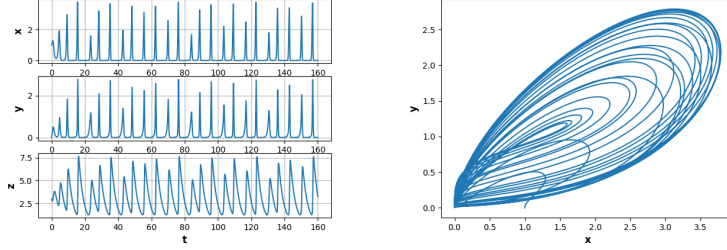
Directorio de C:\Users\dinho\Programas Thonny
05/07/2023  05:41 a. m.    <DIR>          .
04/07/2023  04:38 a. m.    <DIR>          ..
05/07/2023  09:45 a. m.                2,424 ejemplolatractor.py
05/07/2023  05:38 a. m.                2,962 Sincronizador.py
                2 archivos    5,386 bytes
                2 dirs    190,165,475,328 bytes libres

C:\Users\dinho\Programas Thonny>python ejemplolatractor.py
```

Figura 5.2: Ejecución mediante comandos para el atractor caótico en Python.

caótico de orden fraccional, por lo cual en la Figura 5.2 se observa que mediante la ventana de comandos se realiza la ejecución del programa mediante Python, ejecutando archivos .py.

Una vez ejecutado, se simuló el sistema de crecimiento de tumores cancerígenos para obtener el atractor caótico de orden fraccional generado mediante la programación realizada en Python. Para ello se toman los siguientes valores para realizar la simulación: $(N, H, I) = (5, 3, 0.337)$, $(\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3) = (1, 0.993, 0.996)$, $(x_0, y_0, Z_0) = (1, 0, 3)$, se muestran los resultados en la Figura 5.3.



(a) Series de tiempo para atractor en Python. (b) Atractor caótico en plano $x - y$ en Python.

Figura 5.3: Resultado de simulación en Python para atractor caótico en orden fraccional.

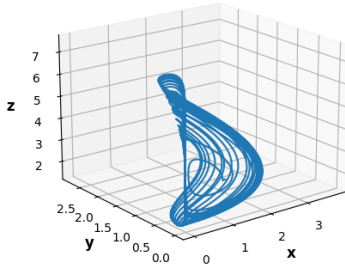


Figura 5.4: Vista en $x - y - z$ del atractor caótico en Python.

Los resultados de la Figura 5.3 son importantes ya que estos son los que se verán en el osciloscopio en la siguiente sección de los resultados en la implementación con Raspberry Pi. Dentro de la misma simulación se representa el atractor caótico en su vista en planos x, y, z , esto solo para comparar los resultados con los obtenidos en Matlab, por lo que se puede observar en la Figura 5.4 que se genera el mismo atractor pero ahora en lenguaje Python.

Se realiza el mismo procedimiento para el programa de sincronización de dos sistemas de orden fraccional con control robusto de H_∞ , por lo que una vez convertido el código de Matlab a Python se procede a realizar la ejecución del archivo .py en la ventana de comandos como se observa en la Figura 5.5.

```

C:\Users\dinho\Programas Thonny>python Sincronizador.py
Done

C:\Users\dinho\Programas Thonny>dir
El volumen de la unidad C es Acer
El número de serie del volumen es: 7208-B58D

Directorio de C:\Users\dinho\Programas Thonny
05/07/2023 05:41 a. m.      <DIR>          .
04/07/2023 04:30 a. m.      <DIR>          ..
05/07/2023 05:40 a. m.                2,424 ejemploatractor.py
05/07/2023 05:38 a. m.                2,962 Sincronizador.py
                2 archivos          5,386 bytes
                2 dirs    190,165,475,328 bytes Libres

C:\Users\dinho\Programas Thonny>python ejemploatractor.py
C:\Users\dinho\Programas Thonny>python ejemploatractor.py
C:\Users\dinho\Programas Thonny>python Sincronizador.py
Done
C:\Users\dinho\Programas Thonny>python Sincronizador.py
Done
C:\Users\dinho\Programas Thonny>python Sincronizador.py
Done
C:\Users\dinho\Programas Thonny>

```

Figura 5.5: Ejecución mediante comandos para el sincronizador mediante Python.

Para este programa de Python que corresponde a la sincronización, se utilizaron los siguientes valores, no sin antes recalcar que se sincronizan dos sistemas idénticos por lo que los valores propuestos son los mismo tanto para un sistema como para el otro:

- Sistema maestro o drive:

$$(N, H, I) = (5, 3, 0.337),$$

$$(\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3) = (1, 0.993, 0.996),$$

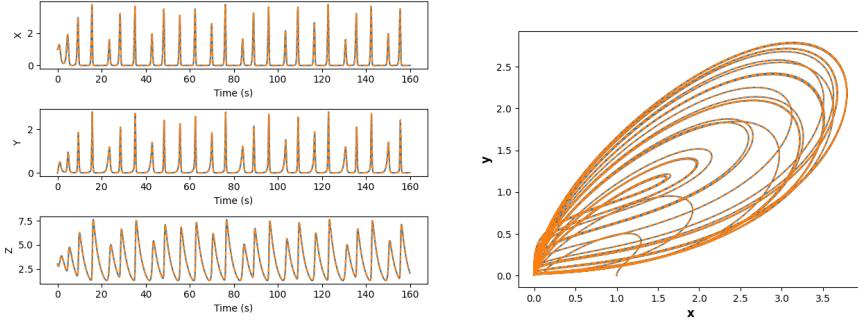
$$(x_0, y_0, Z_0) = (1, 0, 3).$$
- Sistema esclavo o response:

$$(N, H, I) = (5, 3, 0.337),$$

$$(\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3) = (1, 0.993, 0.996),$$

$$(x_0, y_0, Z_0) = (1, 0, 3).$$

Con estos valores propuestos se pueden observar los resultados en la Figura 5.6 en los cuales se observa que el sistema esclavo o response (línea punteada naranja) sigue perfectamente la trayectoria del sistema maestro o drive (línea azul), estos resultados se verán en el osciloscopio en la implementación con la Raspberry Pi.



(a) Series de tiempo para sincronizador en Python. (b) Sincronizador en plano $x - y$ en Python.

Figura 5.6: Resultado de simulación en Python para sincronizador en orden fraccional.

Para mostrar una comparación entre los atractores generados en Matlab y los generados en Python se presenta en la Figura 5.7 el resultado en el cual se observan los atractores obtenidos mediante Python tanto para el sistema maestro como para el esclavo, observando que los resultados son idénticos a los obtenidos en Matlab pero ahora en programación mediante Python, mostrando de igual forma que la sincronización está realizada perfectamente mediante los dos sistemas generadores de caos.

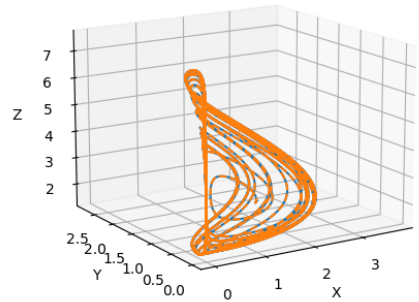


Figura 5.7: Vista $x - y - z$ de sincronización en Python.

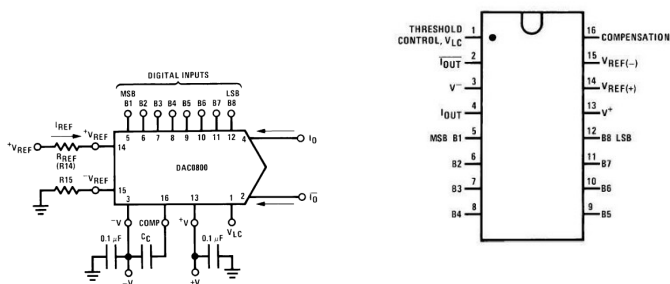
En el siguiente apartado se aborda la implementación en físico mediante la Raspberry Pi model B+ y circuitos de conversión digital a analógico, tomando los códigos generados en Python que se han visto en este apartado.

5.2. Implementación y resultados en Raspberry Pi

En este último apartado se realiza la implementación física del atractor caótico y sincronización del modelo de crecimiento de tumores cancerígenos en la tarjeta digital Raspberry Pi 3 model B+ el cual como se ha visto es un *System on a Chip* (SoC) que contiene un microprocesador ARM, es importante mencionar que esta tarjeta digital tiene el suficiente soporte para diversas aplicaciones en la ingeniería y no es la excepción para los sistemas caóticos de orden fraccionario.

Para realizar la implementación se toman los códigos anteriormente realizados y probados en la simulación de Python, con el único cambio de que ahora se declaran las salidas físicas que se requieren para pasarlos a un convertidor digital-analógico y se realizan los ajustes necesarios para enviar las señales de salida.

Se requiere utilizar un DAC (*Digital to Analogue Converter*) el cual nos permita convertir las señales de salida de la Raspberry Pi las cuales son digitales a valores analógicos ya que se requiere mostrar la señal en el osciloscopio puesto que solo podemos leer valores analógicos. El DAC requiere de una configuración o armado de circuito para su funcionamiento, en la Figura 5.8 se muestra la configuración de conexiones para aplicaciones en general, por que es la que se utilizó, igual se puede observar el encapsulado con los pines correspondientes, para armar el circuito.



(a) Conexión para aplicación general (b) Descripción de pines para DAC0800.

Figura 5.8: Convertidor Digital-Analógico modelo 0800 (DAC0800).

Por otro lado, la señal saliente del DAC se requiere amplificar por lo que se usa un amplificador operacional de uso general, el utilizado para esta aplicación es el amplificador operacional LM741 que se observa en la Figura 5.9 en donde se muestra la conexión general y los pines correspondientes del encapsulado.

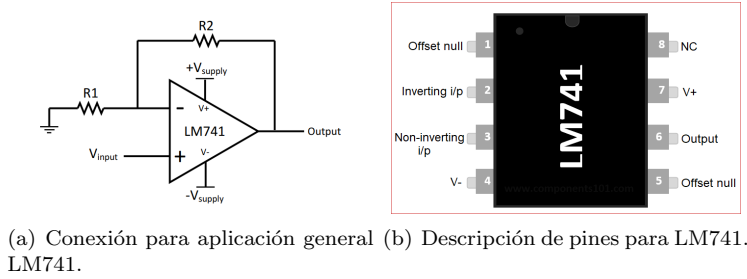


Figura 5.9: Amplificador operacional para aplicaciones generales modelo LM741.

La conexión entre ambos encapsulados es la que se muestra en la Figura 5.10 la cual es la configuración recomendada por el fabricante para la conversión de la señal y poder obtener valores que se puedan observar en el osciloscopio.

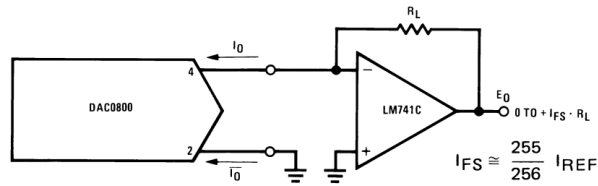


Figura 5.10: Diagrama de conexión entre DAC0800 y LM741 para convertir señales digitales a analógicas.

Para realizar esta aplicación se necesitan 16 pines de salida de la Raspberry Pi, puesto que cada señal lleva 8 bits, y si se requiere mostrar el atractor caótico en un plano x, y para cada una de las variables son requeridos 8 pines ya que de esta forma se puede observar el atractor caótico, en la Figura 5.11 se muestran los pines con los que cuenta la tarjeta, se pueden observar que tiene puertos específicos GPIO que son los que se requieren para la implementación.

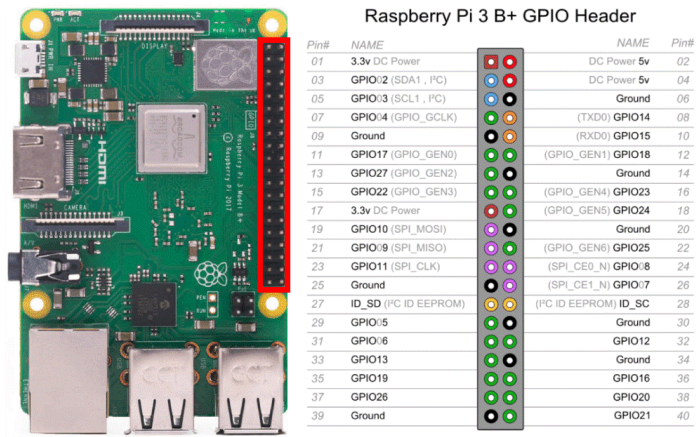


Figura 5.11: Descripción de puertos GPIO de Raspberry Pi model B+.

La elección de los puertos GPIO es la siguiente:

- Salida 1: GPIO(4, 17, 27, 22, 5, 6, 13, 19).
- Salida 2: GPIO(18, 23, 24, 25, 12, 16, 20, 21).

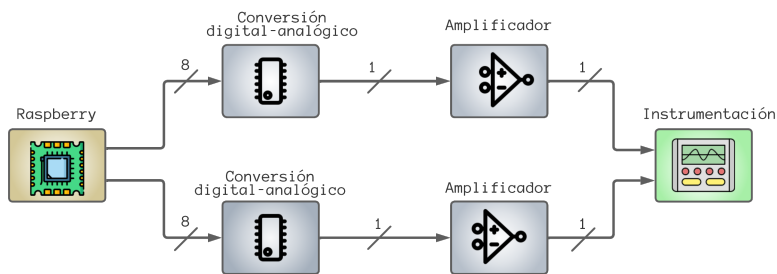


Figura 5.12: Diagrama de bloques de hardware y flujo de datos.

Raspberry Pi model B+ $\rightarrow$ DAC0800 $\rightarrow$ LM741 $\rightarrow$ Osciloscopio.

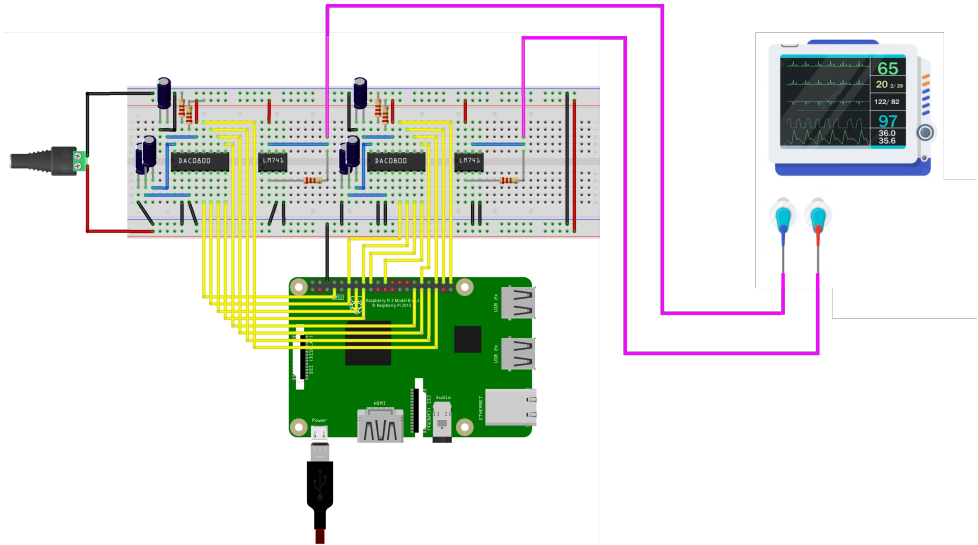


Figura 5.13: Diagrama de conexión (Raspberry Pi, DAC, LM741 y osciloscopio).

Estos pines de salida de la Raspberry Pi, son conectados al DAC, en las entradas digitales correspondientes del encapsulado, para obtener solo un pin como salida, el diagrama general de la implementación se muestra en la Figura 5.13, en donde se puede observar cada una de las conexiones entre todos los dispositivos ocupados, el flujo de datos y diagrama de bloques de la implementación de hardware se observan en la Figura 5.12.

Tomando como base el diagrama anterior y contando con los componentes necesarios para la implementación física del sistema, se procede al armado en protoboard y las conexiones finales entre todos los elementos quedan como se observa en la Figura 5.14.

La Raspberry requiere de periféricos para poder utilizarla, por lo que se conectan esos periféricos necesarios para su funcionamiento, con estos componentes mas los necesarios para el circuito como fuentes de voltaje y osciloscopio se procedió a realizar la programación de la tarjeta y a conectar la fuente de alimentación y las puntas del osciloscopio para observar el resultado de la implementación, todo el sistema armado se observa en la Figura 5.15.

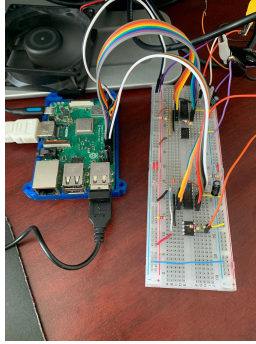


Figura 5.14: Conexión entre Raspberry, DAC0800 y LM741.

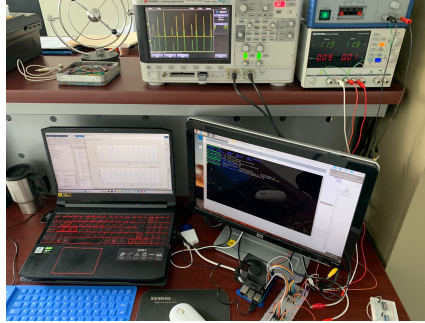


Figura 5.15: Estación de trabajo completa de la implementación para el sistema.

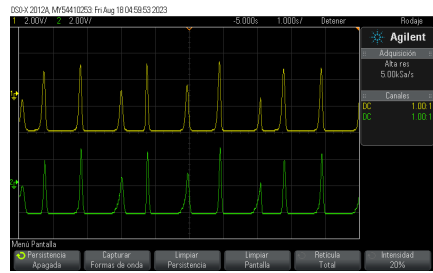
Es importante mencionar de nuevo que para esta parte se codifican 2 programas para la implementación, el primero es el atractor caótico del sistema de crecimiento de tumores cancerígenos en orden fraccional y el segundo es el llamado sincronizador el cual como su nombre lo dice sincroniza dos sistemas (maestro y esclavo) en orden fraccional, estos sistemas son idénticos y de la misma forma que se viene trabajando, se toma el sistema de crecimiento de tumores cancerígenos.

Después de la comprobación de los voltajes adecuados y el correcto funcionamiento de todas las conexiones incluyendo las del osciloscopio se procede a ejecutar cada uno de los códigos y con esto se lleva a cabo la implementación. Los resultados obtenidos se muestran a continuación en donde primero se muestra el atractor y a continuación la parte de la sincronización robusta.

En la Figura 5.16 se muestran los resultados obtenidos de la ejecución del código en la Raspberry para mostrar el atractor caótico generado en diferentes planos junto con sus series de tiempo y al comparar los resultados con las simulaciones realizadas en Matlab y en Python se nota que las formas generadas son iguales, por lo tanto son correctos los resultados.



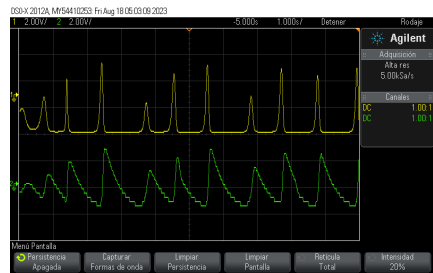
(a) Atractor caótico en planos $x - y$.



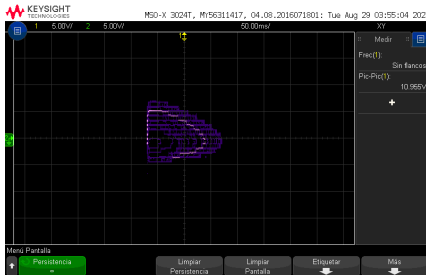
(b) Series de tiempo para variables $x - y$.



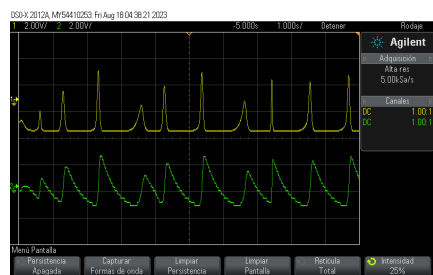
(c) Atractor caótico en planos $x - z$.



(d) Series de tiempo para variables $x - z$.



(e) Atractor caótico en planos $y - z$.



(f) Series de tiempo para variables $y - z$.

Figura 5.16: Resultados de atractor caótico del sistema de crecimiento de tumores cancerígenos en orden fraccional vistos en el osciloscopio.

Ahora los siguientes resultados que se mostrarán corresponden a la sincronización robusta para los dos sistemas antes mencionados, en todos los resultados que se presentan, la señal amarilla corresponde al sistema drive o sistema maestro y la señal verde corresponde al sistema response o sistema esclavo, específicamente en la Figura 5.17 se ven las dos señales que corresponden a la ecuación x , la Figura 5.18 corresponde a la ecuación en y y por último en la Figura 5.19 se puede observar el resultado de la ecuación z .

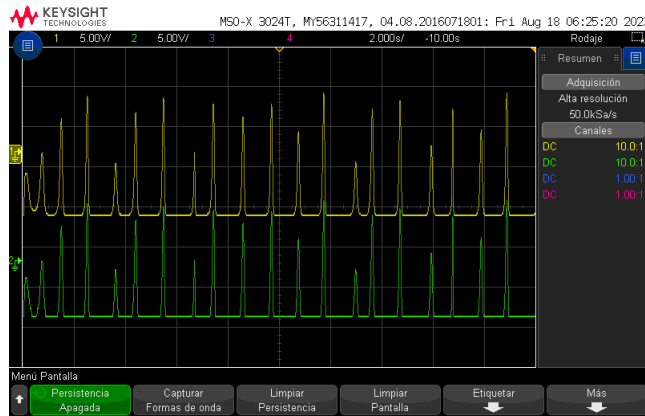


Figura 5.17: Resultado visto en osciloscopio de sincronización para x .

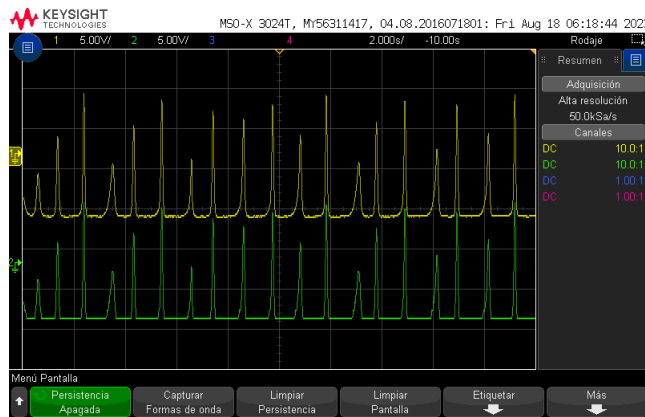


Figura 5.18: Resultado visto en osciloscopio de sincronización para y .

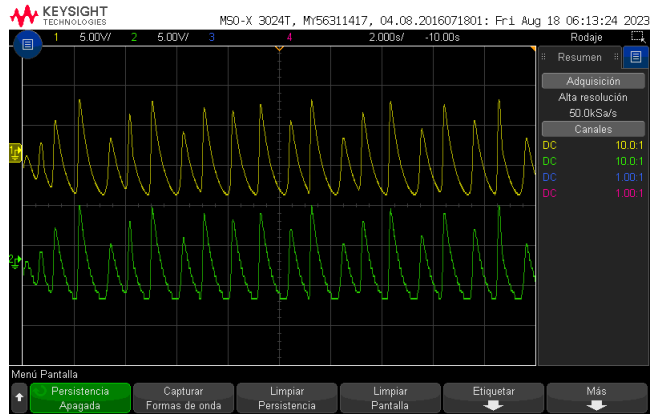


Figura 5.19: Resultado visto en osciloscopio de sincronización para z .

En los 3 resultados mostrados anteriormente se observa que tanto la señal amarilla (sistema drive) que como la señal verde (sistema response) tienen la misma forma, por lo tanto los resultados presentados son correctos ya que presentan la misma dinámica y esto quiere decir que existe una sincronización entre ellos, de la misma forma se comparan los resultados vistos en el osciloscopio contra los que se obtuvieron en simulaciones de Matlab y Python y se corrobora que lo mostrado en la implementación es correcto, validando de esta forma todos los resultados.

Capítulo 6

Conclusiones

La investigación de los sistemas biológicos es un campo importante de estudio en muchas disciplinas ya que el tema de la salud es de interés a nivel mundial y en la disciplina de la ingeniería no es la excepción puesto que se pueden modelar matemáticamente diversos fenómenos físicos y biológicos, dentro de los fenómenos biológicos entre muchos otros se encuentra el modelado de enfermedades en específico se hace mención del crecimiento de tumores cancerígenos ya que esta enfermedad fue el tema principal en este documento de tesis. Se sabía que el modelo de ecuaciones diferenciales que describen el crecimiento tumoral tiene una dinámica caótica, que hablando desde un punto de vista médico esta dinámica puede asemejarse a que no se tiene conocimiento de hacia donde puede evolucionar o en que tiempo puede evolucionar un tumor cancerígeno siendo este un sistema no sano.

Este modelo matemático estudiado tiene 3 ecuaciones diferenciales las cuales cada una de ellas describe cada una de las etapas del crecimiento tumoral, fase avascular, vascular y metástasis. Este sistema de ecuaciones diferenciales es un sistema dinámico ya que su dinámica evoluciona con el tiempo y como se vio a lo largo de esta investigación el comportamiento es diferente cuando se cambian las condiciones iniciales y las variables, afectando a su comportamiento.

Un punto muy importante que se desarrolló durante la investigación fue que los sistemas se pueden generalizar a modelos fraccionarios que son bastante útiles ya que estos modelos describen de una mejor manera la dinámica de cualquier

fenómeno, es por ello que se realizó la generalización a fraccionario, en donde se pudo observar que efectivamente cuando la variable del tiempo transcurre, el sistema tiene un comportamiento diferente al de orden entero por ello se realizó el análisis del modelo matemático en orden entero y en orden fraccionario, se puede decir que el comportamiento en orden fraccional describe de una mejor manera la dinámica y llega a ser más preciso. Se observó durante el trabajo que al variar también el orden fraccionario de las ecuaciones se puede cambiar el comportamiento. Este sistema de crecimiento de tumores cancerígenos al ser un sistema dinámico no lineal se demuestra que con cambios en los parámetros o en las condiciones iniciales el comportamiento es distinto puesto que afecta la dinámica. Con estos resultados obtenidos en el análisis se puede decir que es de gran interés estudiar y analizar sistemas biológicos en orden fraccionario ya que en comparación con el orden entero se demuestran dinámicas diferentes.

Como se sabe, las enfermedades se requieren controlar puesto que si no se controlan pueden causar la muerte de las personas, en este trabajo de investigación, mediante simulaciones y con técnicas de control se desarrollaron controladores para cambiar la dinámica de comportamiento del sistema caótico, para ello se usó la estrategia de control robusto de H_∞ que es el tipo de control adecuado para este tipo de sistemas ya que se logra hacer una conjunción entre las incertidumbres que tiene el modelado matemático, el sistema de 3 ecuaciones y un controlador, el cual se diseñó para el sistema en orden entero y en orden fraccional, se logró mediante el cálculo matemático hacer controladores para estabilizar el sistema independientemente del cambio en parámetros o condiciones iniciales, y también controladores para realizar una sincronización entre dos sistemas caóticos por lo que se puede decir que los controladores funcionan de manera adecuada sacando del comportamiento caótico al sistema de crecimiento de tumores cancerígenos.

Por último se realizó la implementación exitosa en lenguaje Python del atractor caótico y la sincronización por lo cual se presentaron los resultados de manera visual en el osciloscopio mediante una Raspberry Pi 3, con ello se pueden seguir implementando cambios e inclusive algún mejoramiento en los controladores, ya que el lenguaje Python es un tipo de codificación que se puede implementar en otro tipo de tarjetas si se requiere, por ello se vuelve en un prototipo de ensayo para seguir probando cambios y obtener resultados innovadores ante el crecimiento de tumores cancerígenos. Esta investigación puede ser un parte aguas para seguir investigando este sistema analizado en este trabajo de tesis y mediante una fusión con otras disciplinas conseguir una mejor comprensión de la enfermedad y tal vez nuevas técnicas para el tratamiento del crecimiento de tumores cancerígenos ya que la parte de los controladores se pueden asemejar matemáticamente a tratamientos que afecten directamente a la enfermedad.

Apéndice A

Apéndice

A.1. Artículos

Durante el trabajo de tesis se desarrolló un artículo el cual se presenta a continuación, este artículo explica el análisis de la dinámica de comportamiento del sistema de crecimiento de tumores cancerígenos al igual que el diseño de la incertidumbre como primer paso para integrar un control robusto. Este artículo se presentó en la 9na Jornada de Ciencia y Tecnología Aplicada (9JCyTA) que se desarrolló en Cuernavaca, Morelos.

Publicado en: Jornada de Ciencia y Tecnología Aplicada Vol. 5/Núm. 2
Web: <https://jcyta.cenidet.tecnm.mx/>
ISSN: En trámite

Diseño de Incertidumbre y estudio del caos en un modelo del crecimiento de tumores cancerígenos de orden entero

H. J. Contreras-Mendoza * J. M. Muñoz-Pacheco **
F. E. Serrano-Moncada *** R. Torrealba-Melendez ****

* Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), Puebla, Pue.
C.P.72570 México (e-mail: hector.contrerasme@alumno.buap.mx).

** Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, Pue.

C.P.72570 México (e-mail: jesusm.pacheco@correo.buap.mx)

*** Instituto de Investigación en Energía (IIE), Universidad Nacional Autónoma de Honduras (UNAH), Tegucigalpa, Honduras C.P. 11101
(e-mail: serranofer@eclipseo.eu)

**** Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, Pue.
C.P.72570 México (e-mail: richard.torrealba@correo.buap.mx)

Resumen: Es bien sabido que el cáncer es una de las causas principales de muerte a nivel mundial, es una enfermedad que no se ha dejado de estudiar a través del tiempo y la investigación en esta enfermedad ha permitido tener un impacto creciente en su conocimiento. En este artículo se presenta un modelo que describe el crecimiento de tumores cancerígenos, este modelo genera caos, por lo que se presentan algunas propiedades del comportamiento dinámico de este sistema, así como su atractor caótico y los primeros pasos para el diseño e implementación de un control robusto, modelando su incertidumbre usando el algoritmo de steepest descent.

Keywords: Caos, atractor caótico, sistema dinámico, control en sistema biológico, incertidumbre, control robusto, steepest descent.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer comienza como un proceso en el que se sabe que las células constituyen al cuerpo humano. Las células crecen y se dividen para producir células según como el cuerpo las necesita, cuando un cambio genético interfiere en las células nuevas, puede que crezcan de manera descontrolada y pueden formar una masa llamada tumor, que pueden ser malignos o benignos con información de Cancer.Net Conocimiento para triunfar sobre el cáncer (2019). En el artículo de Pavlopoulou et al. (2015) menciona que existen diversos proyectos para la comprensión del cáncer que diferentes instituciones los realizan como The International Cancer Genome Consortium (ICGC) y The Cancer Genome Atlas (TCGA). El cáncer se divide y se clasifica en función del lugar donde comienza, es por eso que los clasifican en grupos según Folkman (1975). Así como existe una división para los tipos de cáncer, también es conocido que hay etapas para el crecimiento de tumores, estos tiene una fase avascular, una fase vascular y una fase metastásica.

No se ha apreciado ampliamente que una fase avascular para el crecimiento de un tumor exista y esto es porque

durante este tiempo los tumores son imperceptibles nos dice Folkman (1975), son extremadamente pequeños, estrictamente se habla de que el tejido no contiene estructuras vasculares en su interior. En la mayoría de los sistemas la fase vascular aparece cuando el tumor ya contiene vasos sanguíneos, esto provoca el crecimiento exponencial en un tiempo muy corto en lo presentado por Folkman (1975), en esta fase se produce angiogénesis que es la proliferación de vasos sanguíneos que se introducen al tumor, por consiguiente se habla de que ahora existe un tumor vascular que contiene estructuras las cuales le aportan oxígeno y nutrientes, lo que hace que el tumor pueda crecer. En la última fase, la metástasis tumoral consiste en el traslado de células tumorales a otros órganos. Las células tumorales deben invadir el tumor primario, para después adherirse a un tejido y crecer en el nuevo lugar, explica Steeg (2006). Para entender mejor esta fase, se dice que es un proceso biológico que implica la diseminación de las células cancerosas a sitios de órganos distantes, nos dicen Valastyan and Weinberg (2011). En esta última fase se habla que el tumor ya tuvo un crecimiento exponencial en el tiempo.

Ahora bien, tanto los modelos matemáticos como los modelos de controladores son una herramienta no invasiva que nos permite conocer la interacción entre variables que conforman un sistema biológico, en muchos casos, los modelos matemáticos han contribuido enormemente a comprender estos fenómenos explica Ogata (2003) en su libro. Existen n cantidad de modelos matemáticos que ayudan a la comprensión de los tratamientos incluyendo modelos matemáticos, inferencia computacional y señales, algunas representaciones se pueden encontrar en Beerenwinkel et al. (2014) y Bachmann et al. (2012).

Tomando en consideración lo antes mencionado, caemos en cuenta en que la enfermedad del cáncer es un sistema biológico, por lo tanto se puede modelar matemáticamente. En muchos intentos, se ha intentado responder a estas preguntas mediante el análisis de sistemas dinámicos. La razón de esto es que el crecimiento de tumores malignos se puede describir como modelos de ecuación diferencial ordinaria (ODE) que incluyen dos poblaciones principales: células efectoras y células tumorales. Para entender el crecimiento de algún tumor y su desarrollo, se desarrollan modelos matemáticos más específicos como expone Chaplain (2005). Y encontramos muchos más modelos en los artículos que presentan Rodríguez Martín (2020), Tavazoei (2020) y Gómez Gómez and Gaspar Lorenz (2000), donde se utilizan diferentes métodos y operadores matemáticos tanto en sistemas de orden entero como orden fraccional. De igual forma actualmente existe una variedad de modelos matemáticos que describen sistemas caóticos, como el que se analizará en las siguientes secciones y esto se menciona porque se presentan gráficas del atractor caótico que genera el sistema y esto quiere decir que el sistema trabaja de una forma anormal, por lo tanto se muestran estos resultados.

En cuanto al sistema que se presenta se sabe que es un sistema biológico por lo tanto tiene incertidumbres, esto quiere decir que puede tener errores de diseño, por lo tanto entra la parte de control, ya que a lo largo del tiempo se han tratado de crear diferentes sistemas de control para de alguna u otra forma poder controlar un sistema biológico y con esto se han utilizado varias técnicas dependiendo del sistema biológico a tratar, algunos ejemplos de lo antes mencionado se puede encontrar en los artículos publicados por Liu et al. (2008), McLain and Henson (1996) y B.Wakchaure and Chaskar (2019). Por ello se elije el control robusto para el cáncer como una estrategia de control en este sistema tumoral del cáncer pues trabaja bajo incertidumbres que se asemejan con los errores que pueda tener la descripción del sistema dinámico.

Es bien sabido que esta enfermedad es la causante de millones de muertes a nivel mundial, es por eso el interés de estudiarla y contribuir al entendimiento de distintos modelos matemáticos que describen diferentes procesos, así como la búsqueda de diversas respuestas de los sistemas con estrategias matemáticas e ingenieriles, es por estas razones que se pretende aportar una investigación como la que se presenta en este trabajo. Para ello se

presenta en las secciones siguientes los primeros pasos para aplicar una estrategia de control robusto, y este primer paso es el modelado de la incertidumbre.

Para el estudio del sistema en orden entero y del diseño de la incertidumbre, diversas simulaciones han sido realizadas usando MATLAB, mostrando el atractor, así como su dinámica. En la sección 2 se presenta el modelo matemático que describe el crecimiento de tumores cancerígenos propuesto por Sourailidis et al. (2021), veremos el comportamiento caótico de este sistema; en la sección 3 se habla sobre el control robusto, las partes que lo conforman para la búsqueda de la incertidumbre, en esta misma sección se presenta el diseño de la incertidumbre aplicando el algoritmo de Steepest Descent, cabe resaltar que se elije una estrategia de control para estabilizar la dinámica caótica. Los resultados se presentan en la sección 4, en la sección 5 se describen las conclusiones y por último en la sección 6 se describen los trabajos futuros.

2. MODELO MATEMÁTICO

La evolución de los tumores también se puede describir con el uso de sistemas dinámicos. Se pueden aplicar al sistema aspectos de la teoría de control y se puede mitigar la evolución del tumor de proliferación y muerte de células malignas, células sanas y células T, así como el entorno del tumor, se describen mediante ecuaciones en un artículo de Beerenwinkel et al. (2014).

En 2016 Llanos-Pérez presentó un novedoso modelo de crecimiento tumoral, que describe el desarrollo del cáncer a través de las tres etapas básicas, avascular, vascular y metástasis, en base a evidencias experimentales. Usando el modelo antes mencionado un sistema de tres ecuaciones diferenciales ordinarias ecuación (1), que describe el crecimiento tumoral avascular, vascular y metástasis ha sido creado y presentado en el artículo de Sourailidis et al. (2021).

$$\begin{cases} \dot{x} = x(2N - x) - Hxz \\ \dot{y} = y(4 - 0.14y) + 0.5x^2 - Iy - 0.5Hyz + 0.001z^2 \\ \dot{z} = -Iz + 0.07y^2 + 0.5Hyz - 0.002z^2 \end{cases} \quad (1)$$

En este sistema las variables x, y, z , representan las células tumorales proliferantes en las fases avascular, vascular y metástasis respectivamente. Además, el parámetro N representa la población de células normales, H la población de células huésped e I la población de células inmunitarias, que son los linfocitos T, así como las células asesinas naturales, nos dice Sourailidis et al. (2021) en su artículo.

Los parámetros N y H son constantes con valores $N = 5$ y $H = 3$ porque estos grupos de células son mucho más numerosos que las células cancerosas, mientras que I es parámetro de control, porque la población de células inmunitarias contra estas células cancerosas puede

incrementar o disminuir nos presenta Sourailidis et al. (2021). De la misma forma, para el estudio de este modelo se consideran las siguientes condiciones iniciales $(x_0, y_0, z_0) = (1, 0, 0)$.

Los datos anteriores, fueron usados para realizar la simulación numérica que se verá en la sub-sección siguiente donde se muestra la dinámica del comportamiento. Sabiendo que este sistema es un sistema dinámico no lineal y para trabajos futuros se muestra el cálculo de los puntos de equilibrio en esta sección. Se sabe que todo sistema dinámico tiene puntos de equilibrio, ya que con ellos se puede analizar la estabilidad del sistema. Se usan los parámetros con estos valores definidos $N = 5, H = 3, I = 0.337$, a partir del sistema en ecuación (1) y sustituyendo tenemos la ecuación (2).

$$\begin{cases} \dot{x} = x(10 - x) - 3xz \\ \dot{y} = y(4 - 0.14y) + 0.5x^2 - 0.337y - 1.5yz + 0.001z^2 \\ \dot{z} = -0.337z + 0.07y^2 + 1.5yz - 0.002z^2 \end{cases} \quad (2)$$

Resolviendo el sistema se tiene que los puntos de equilibrio son 8 pero se reduce a una serie de 3 puntos de equilibrio, esto se debe a que al ser un sistema biológico, los puntos de equilibrio negativos se deprecian, los puntos de equilibrio positivos son los siguientes:

$$\begin{aligned} x &= 0, y = 0, z = 0 \\ x &= 0, y = 0.2269320832, z = 2.438285205 \\ x &= 0.672101844, y = 0.228031966, z = 3.109299385 \end{aligned}$$

Para determinar la estabilidad de los puntos de equilibrio se calcula la matriz Jacobiana del sistema, por lo tanto el $\mathbb{J}$ para las variables $[x, y, z]$ es el siguiente:

$$\mathbb{J} = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} \end{bmatrix} \quad (3)$$

Donde:

$$\begin{aligned} a_{11} &= 10 - 2x - 3z & a_{12} &= 0 \\ a_{13} &= -3x & a_{21} &= 1.0x \\ a_{22} &= 3.663 - 0.28y - 1.5z & a_{23} &= -1.5y + 0.002z \\ a_{31} &= 0 & a_{32} &= 0.14y + 1.5z \\ a_{33} &= -0.337 + 1.5y - 0.004z \end{aligned}$$

De esta manera se procede a evaluar los puntos de equilibrio en la matriz $\mathbb{J}$.

PE 1 $(x, y, z) = (0, 0, 0)$, su estabilidad corresponde a un punto silla índice 2:

$$\begin{aligned} L1 &= 10 \\ L2 &= 3.663 \\ L3 &= -0.337 \end{aligned}$$

PE 2 $(x, y, z) = (0, 0.2269320832, 2.438285205)$, su estabilidad corresponde a un espiral silla índice 1:

$$\begin{aligned} L1 &= 2.685143440 \\ L2 &= -0.03216214014 + 1.1122678171i \\ L3 &= -0.03216214014 - 1.1122678171i \end{aligned}$$

PE 6 $(x, y, z) = (0.672101844, 0.228031966, 3.109299385)$, su estabilidad corresponde a un espiral silla índice 2:

$$\begin{aligned} L1 &= 0.2360422136 + 1.815516118i \\ L2 &= -2.216373547 \\ L3 &= 0.2360422136 - 1.815516118i \end{aligned}$$

2.1 Atractor caótico

Los valores de los parámetros usados para el sistema están dados por Sourailidis et al. (2021), estos valores no se modifican para generar un atractor caótico, por lo tanto se realizó una simulación en MATLAB usando el método de Fordward-Euler, con pasos de integración de 0.01 y un tiempo final de 160s para ambas simulaciones, para la primera simulación se demuestra que solo cambiando el parámetro I el sistema deja de generar caos y se estabiliza y se puede observar en la Fig. 1, la estabilidad del sistema se observa en la Fig. 1a donde después de un tiempo se queda estático.

Por el contrario, con el mismo tiempo de simulación, el sistema ya se comporta de manera muy diferente, pero ahora con el parámetro $I = 0.337$ pues ahora se puede observar que el sistema genera caos Fig. 2. Se puede decir que la existencia de caos indica un estado anormal, por lo que no se sabe como es el crecimiento de un tumor.

En la Fig. 3 se presenta una gráfica en donde se puede observar la dinámica del comportamiento del atractor caótico con respecto a las variables x, y, z al tiempo final de 160s, cada una de las variables está representada por un color diferente.

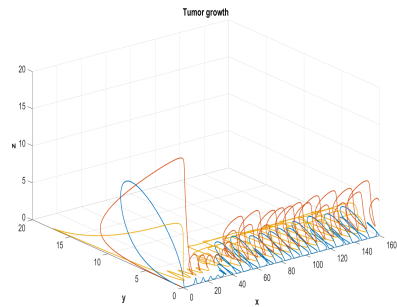


Figura 3. Evolución de la dinámica del sistema.

3. CONTROL ROBUSTO

Se pueden aplicar al sistema aspectos de la teoría de control y se puede mitigar la evolución del tumor de proliferación y muerte de células malignas, células sanas

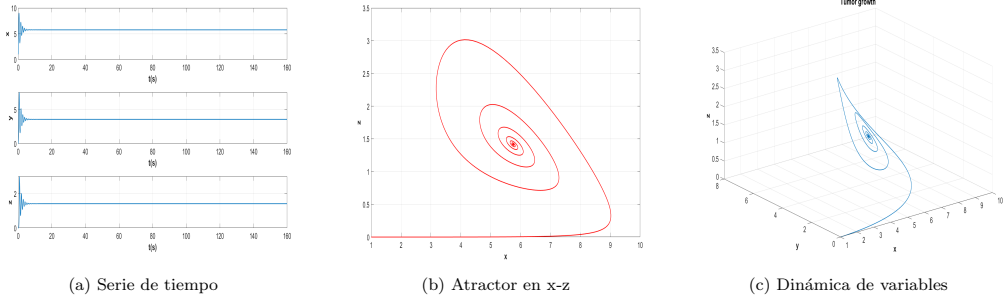


Figura 1. Sistema dinámico del crecimiento de tumores con tiempo de simulación a $t = 160s$, $N = 5, H = 3, I = 6$
 (1a) Serie de tiempo, (1b) Plano x-z, (1c) Dinámica de variables

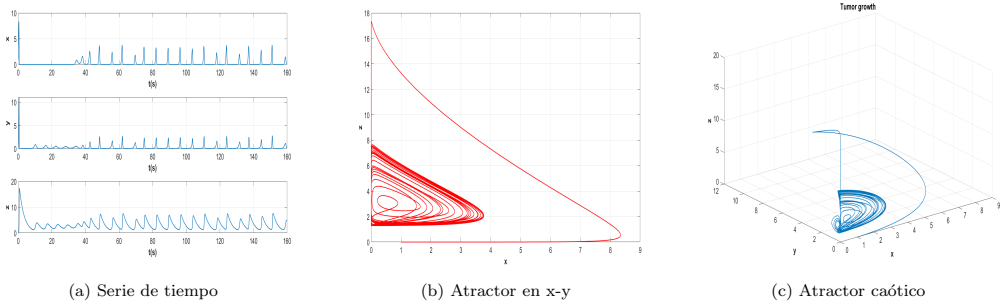


Figura 2. Sistema dinámico del crecimiento de tumores con un tiempo de simulación a $t = 160s$, $N = 5, H = 3, I = 0.337$ (2a) Serie de tiempo, (2b) Plano x-z, (2c) Atractor caótico

y células T expresan Sourailidis et al. (2021). Cualquier modelo matemático de un proceso real va a ser en mayor o menor grado impreciso, o dicho de otra forma va a contar con incertidumbres o errores de modelado. Si se desea controlar de manera eficiente un proceso real, se deberá de tener información sobre las posibles fuentes de incertidumbres, evaluando su efecto sobre el comportamiento del sistema completo como presenta Rubio and Sánchez (1996).

El control robusto está formado específicamente por determinados bloques, esto bloques que se ven en la Fig. 4 hacen referencia al diagrama de configuración general de control robusto.

Donde Δ es el bloque de incertidumbre, G la planta generalizada y K el controlador.

3.1 Incertidumbre

Se sabe que existen diferentes tipos de incertidumbres, por lo que para este sistema se selecciona una incertidumbre aditiva, que para los sistemas no lineales esta incertidumbre se expresa como muestra Serrano (2022):

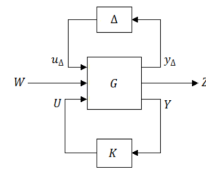


Figura 4. Diagrama de bloques general de control robusto.

$$\ddot{x} = f_0(x) + \Delta f_x + (g_0(x) + \Delta g(x))u \quad (4)$$

Para modelar la incertidumbre es importante recordar que este tipo de sistemas poseen la propiedad de lo que se denomina parametrización lineal, que consiste básicamente en la definición de un regresor y un vector de parámetros. La parametrización lineal del sistema queda de la siguiente forma ecuación (5) tomando como referencia ecuación (1) realizando una sustitución en donde $(\dot{x}, \dot{y}, \dot{z})$ ahora se representan como (x_1, x_2, x_3) respectivamente.

$$\begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{bmatrix} = \underbrace{\begin{bmatrix} A_{11} & A_{12} & A_{13} & A_{14} \\ A_{21} & A_{22} & A_{23} & A_{24} \\ A_{31} & A_{32} & A_{33} & A_{34} \end{bmatrix}}_Y \underbrace{\begin{bmatrix} 2N \\ H \\ -I \\ I-1 \end{bmatrix}}_\Theta \quad (5)$$

Donde:

$$\begin{aligned} A_{11} &= x_1 \\ A_{12} &= -x_1 x_3 \\ A_{13} &= x_1^2 \\ A_{14} &= x_1^2 \\ A_{21} &= 0 \\ A_{22} &= -0.5x_2 x_3 \\ A_{23} &= x_2 - 0.5x_1^2 - 4x_2 + 0.14x_2^2 - 0.001x_3^2 \\ A_{24} &= -0.5x_1^2 - 4x_2 + 0.14x_2^2 - 0.001x_3^2 \\ A_{31} &= 0 \\ A_{32} &= 0.5x_2 x_3 \\ A_{33} &= x_3 - 0.07x_2^2 + 0.002x_3^2 \\ A_{34} &= -0.07x_2^2 + 0.002x_3^2 \end{aligned} \quad (6)$$

El siguiente paso para el modelado es considerar la siguiente función de rendimiento:

$$J = \sum_{k=1}^N \|\hat{x}_k - x_k\|^2 \quad (7)$$

Donde $\hat{x}$ es la variable estimada y x es la variable calculada. El parámetro ajustado para el sistema incierto se realiza por medio del algoritmo Steepest Descent (SD) dado por:

$$\Theta_{i+1} = \Theta_i - \mu \nabla J \quad (8)$$

Donde μ es la constante de ajuste. Este algoritmo se emplea en el sistema del crecimiento de tumores cancerígenos usando el sistema parametrizado linealmente de la ecuación (5) y los resultados se presentan en la siguiente sección.

4. RESULTADOS

Implementando el algoritmo antes mencionado, se obtienen los siguientes resultados, en los cuales en la Fig. 5 se observan los resultados, con un tiempo de simulación a 160s, cabe mencionar que se trabaja con el mismo sistema dinámico y el mismo método numérico para resolver las ecuaciones, se muestra en la gráfica la dinámica calculada y la estimada por el algoritmo. Con la dinámica estimada lo que se busca es hacer un seguimiento de la solución real, por lo que con las iteraciones dadas se observa que sigue perfectamente a la calculada, con esto se puede decir que el algoritmo con busca de puntos mínimos realizó bien el cálculo y el resultado es el esperado.

En la Fig. 6 tenemos que el índice de rendimiento J va creciendo muy rápido hasta llegar aproximadamente a las 250 epochs que son las iteraciones del algoritmo en donde se llama que llega a una estabilización, numéricamente el índice de rendimiento es muy alto y esto representa

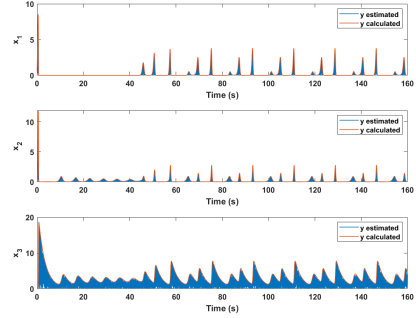


Figura 5. Serie de tiempo para y estimada y y calculada.

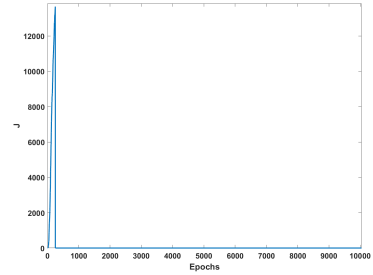


Figura 6. Índice de rendimiento J .

ser bueno para el algoritmo pues los parámetros inciertos tendrán una aproximación más cercana la cual este parámetro J mide las diferencias entra la salida original y las producidas por el modelo.

Por último en la Fig. 7 se observa que los parámetros expresados como Δ son la incertidumbre paramétrica, y su dinámica para los cuatro parámetros es parecida al llegar a 250 epochs por lo que estos Δ se tendrán que representar matemáticamente para de esta forma tener el modelado de la incertidumbre. Numéricamente estos parámetros tienen un valor muy pequeño, al llegar al número de iteraciones se sabe que el valor incierto se ha calculado, para cada parámetro su valor numérico incierto es muy pequeño, este valor es el error que tiene el modelo original.

5. CONCLUSIONES

En este trabajo presentado de investigación se presentó el análisis del modelo del crecimiento de tumores cancerígenos en orden entero, este modelo describe las 3 fases del crecimiento del tumor, el parámetro I es el encargado de modificar la dinámica del sistema, cambiándolo a un sistema no saludable ya que las células inmunes si son mayores, tiende a ser un sistema estable, por el contrario si estas células son menores el sistema se vuelve inestable,

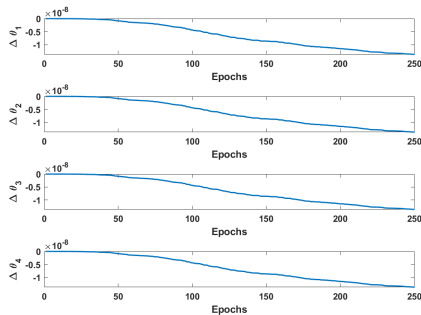


Figura 7. Convergencia de los parámetros expresados en Δ .

cayendo en cuenta que el valor que se usó es el número con el cual el sistema genera caos, de igual forma tiene que ser un tiempo después de 70s aproximadamente para poder observar el atractor caótico. Al ser un sistema dinámico se sabe que las condiciones iniciales afectan la respuesta por lo que este no es una excepción.

Siendo este sistema un sistema dinámico no lineal generador de caos, se muestra que se puede analizar el sistema para tratar de llevarlo a un sistema estable, para ello se comienza a modelar un sistema de control. Con los resultados obtenidos se puede decir que es de amplio interés estudiar este tipo de sistemas ya que es un sistema biológico que es de interés mundial por el tipo de enfermedad. Los resultados numéricos para la búsqueda de la incertidumbre se hacen mediante el método de Steepest Descent, pero se podría ocupar algún otro método de optimización para encontrar las incertidumbres como Levenberg Marquardt o Particle Swarm Optimization con estos métodos se podría comparar la incertidumbre encontrada. Hasta ahora se tiene el comportamiento y las diferentes respuestas con cambios de parámetros y condiciones iniciales y por ello se puede estudiar y generar diversas estrategias para poder controlar su respuesta.

6. TRABAJOS FUTUROS

A partir de los resultados obtenidos, se seguirá trabajando con el sistema que describe el crecimiento de tumores cancerígenos, pero ahora se pretende pasar este modelo a orden fraccional lo cual dará aproximaciones más exactas, a este modelo se le aplicará la técnica de control robusto, para de esta forma lograr una estabilización del sistema, por ello es que el modelado de la incertidumbre se presenta en este artículo ya que es una parte importante de la planta generalizada.

REFERENCIAS

Bachmann, J., Raue, A., Schilling, M., Becker, V., Timmer, J., and Klingmüller, U. (2012). Predictive mathe-

- maternal models of cancer signalling pathways. *Journal of internal medicine*, 271(2), 155–165.
- Bereenwinkel, N., Schwarz, R.F., Gerstung, M., and Markowetz, F. (2014). Cancer Evolution: Mathematical Models and Computational Inference. *Systematic Biology*, 64(1), e1–e25. doi:10.1093/sysbio/syu081.
- B. Wakchaure, V. and Chaskar, U. (2019). Integral order pid controller for linear time invariant of nonlinear model of dynamic biological systems. In *2019 3rd International Conference on Recent Developments in Control, Automation Power Engineering (RDCAPE)*, 307–312. doi:10.1109/RDCAPE47089.2019.8979037.
- Cancer.Net Conocimiento para triunfar sobre el cáncer, A.S.o.c.O. (2019). Conceptos básicos sobre el cáncer, tipo @ONLINE. URL <https://onx.la/07ff2>.
- Chaplain, M.A. (2005). Mathematical models of cancer growth and development. *The Cancer Handbook*.
- Folkman, J. (1975). Tumor angiogenesis: a possible control point in tumor growth. *Annals of internal medicine*, 82(1), 96–100.
- Gómez Gómez, M. and Gaspar Lorenz, F.J. (2000). Modelos matemáticos en oncología. simulación numérica.
- Liu, P., Zhang, Q., Yang, X., and Yang, L. (2008). Passivity and optimal control of descriptor biological complex systems. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 53(Special Issue), 122–125. doi: 10.1109/TAC.2007.911341.
- McLain, R. and Henson, M. (1996). An adaptive nonlinear control strategy derived from a biological control system. In *Proceedings of 28th Southeastern Symposium on System Theory*, 66–70. doi: 10.1109/SSST.1996.493473.
- Ogata, K. (2003). *Ingeniería de control moderna*. Pearson Educación.
- Pavlopoulou, A., Spandidos, D.A., and Michalopoulos, I. (2015). Human cancer databases. *Oncology reports*, 33(1), 3–18. doi:10.3892/or.2014.3579.
- Rodríguez Martín, M. (2020). Introducción al cálculo fraccionario ya los modelos de crecimiento tumoral clásicos y fraccionarios.
- Rubio, F.R. and Sánchez, M.J.L. (1996). *Control adaptativo y robusto*, volume 9. Universidad de Sevilla.
- Serrano, F.E. (2022). Mathematical definition of uncertainties found in dynamics systems.
- Sourailidis, D., Volos, C., Moysis, L., and Stouboulos, I. (2021). Antimonotonicity, crisis, and route to chaos in a tumor growth model. In *Handbook of Research on Modeling, Analysis, and Control of Complex Systems*, 583–596. IGI Global.
- Steeg, P.S. (2006). Tumor metastasis: mechanistic insights and clinical challenges. *Nature medicine*, 12(8), 895–904.
- Tavazoei, M. (2020). Fractional order chaotic systems: history, achievements, applications, and future challenges. *Eur. Phys. J. Spec. Top.* 229, 887–904. doi: 10.1140/epjst/e2020-900238-8.
- Valastyan, S. and Weinberg, R.A. (2011). Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell*, 147(2), 275–292.



EL TECNOLÓGICO NACIONAL DE MÉXICO A TRAVÉS DEL CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO TECNOLÓGICO

OTORGA EL PRESENTE

RECONOCIMIENTO

A

HECTOR JONATHAN CONTRERAS MENDOZA

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA (BUAP)

POR LA PRESENTACIÓN DEL ARTICULO:

DISEÑO DE INCERTIDUMBRE Y ESTUDIO DEL CAOS EN UN MODELO DEL CRECIMIENTO
DE TUMORES CANCERÍGENOS DE ORDEN ENTERO
EN EL MARCO DE LA 9ª JORNADA DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA APLICADA, CELEBRADA
DEL 16 AL 18 DE NOVIEMBRE DE 2022, EN EL TECNOLÓGICO NACIONAL DE MÉXICO

CUERNAVACA, MORELOS, 16-18 DE NOVIEMBRE DE 2022



CH0115622

<http://constancias.cenidet.tecnm.mx>

DRA. YESICA IMELDA SAAVEDRA BENÍTEZ
**DIRECTORA DEL CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN
Y DESARROLLO TECNOLÓGICO**

Sello Digital:

V9+mdFvpTR8SZ5/v09jTVZTj1PcheSb5bkrLYTTg/jvULdby4Z9FZ6viHw+ETbZ0YrxzcQ0jh8y2G1wPaZHCEY
oob127cvuxsop8eFvyb01YxQSkVog38FTyTJCrYL8XImn7y9x+joRwpz9pZ0inhuuFYyNAv/cMU/k/4Q4R5HgY
rMTEU7QmUZGYUjhQ7ImJj9yb343kw1MLIMH1SZuwPvPA8CRaMHu/+sqIKunQ0Dq7gWJNAPIMP39u4NgXSXQNP8
y1AOCY4UKY/7XdKXk+Q1kpYx6dML0m/+GFhSKwo0CzLdVNF7bYaFbgcmA24UfUuuAVLkAyc+b/993pPm1VQ==



EL TECNOLÓGICO NACIONAL DE MÉXICO A TRAVÉS DEL CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO TECNOLÓGICO

OTORGA EL PRESENTE

RECONOCIMIENTO

A

**HECTOR JONATHAN CONTRERAS MENDOZA, JESÚS MANUEL MUÑOZ
PACHECO, FERNANDO EMANUEL SERRANO MONCADA, RICHARD
TORREALBA MELENDEZ**

POR LA PRESENTACIÓN DEL MEJOR ARTÍCULO EN EL ÁREA DE INGENIERÍA ELECTRÓNICA
DENOMINADO:

DISEÑO DE INCERTIDUMBRE Y ESTUDIO DEL CAOS EN UN MODELO DEL CRECIMIENTO DE
TUMORES CANCERÍGENOS DE ORDEN ENTERO

EN EL MARCO DE LA 9A. JORNADA DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA APLICADA QUE SE LLEVÓ A CABO
DEL 16 AL 18 DE NOVIEMBRE DE 2022, DE FORMA HÍBRIDA EN EL TECN/CENIDET

CUERNAVACA, MORELOS, 18 DE NOVIEMBRE DE 2022



DRA. YESICA IMELDA SAAVEDRA BENÍTEZ
**DIRECTORA DEL CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN
Y DESARROLLO TECNOLÓGICO**

Sello Digital:

WUP+XKfzihrhv8qkcXqrJKiP9h7iwCExMNz3+q+re/uCp0vpaA0k4Iq3TYdISfNawBnBn7hSbwwMM7UaJkhZ
FF5BZsre0fSyQeRM6S9hKqIuM2NyD0VT0oEOXDfEaq4wKmfAyMOPQ+kn5fSu2ozM8Q8pRmXQoIDY8N7RDZxD1D
gHI1u8IPXBu4/WpNMI36FCsFQ1oCg+CRYrR3U2Fq8XfJQe5Rr06uFpEJ1zw0NQTCLSQV8nEbhIAjwsMRJQ4uQ
oJL0d0AMnh8+K1CZLg0kRN46gjSRXs56Pf8Ni2IuCqtLZ35m8ZfVNaqkIFmoPjqviKmEN4QQ/yFN5VE9du/Q==

JCYTA0142722

<http://constancias.cenidet.tecnm.mx>

Durante el trabajo de tesis se desarrolló un segundo artículo siendo este internacional, este artículo presenta el modelo de crecimiento tumoral en su generalización a orden fraccional y el diseño de un sincronizador el cual usa dos modelos idénticos. Este artículo se presenta en “International Conference on Modern Circuits and System Technologies (MOCASST)” celebrada en Atenas, Grecia.

Publicado en: International Conference on Modern Circuits and Systems Technologies (MOCASST)

Web: <https://ieeexplore.ieee.org/xpl/conhome/10176331/proceeding>

DOI: 10.1109/MOCASST57943.2023.10176372

ISBN Electrónico: 979-8-3503-2107-4

ISBN Impreso: 979-8-3503-2108-1

A Fractional Order Tumor Growth Model and Its Synchronization

H. J. Contreras-Mendoza*, J. M. Munoz-Pacheco*, F. E. Serrano-Moncada†, R. Torrealba-Melendez*, C. Volos‡

*Faculty of Electronics Sciences, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 72570 Puebla, Mexico

†Instituto de Investigación en Energía, Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Tegucigalpa, Honduras

‡Laboratory of Nonlinear Circuits, Systems & Complexity (LaNSCom), Physics Department,
Aristotle University of Thessaloniki, 54124 Thessaloniki, Greece

e-mail: hector.contrerasme@alumno.buap.mx, jesum.pacheco@correo.buap.mx

Abstract—This paper introduces a new model of a tumor growth biological system. Based on fractional-order calculus, the proposed model presents intricate chaotic dynamics as the fractional derivatives are swept even if it preserves the same equilibrium points as the integer order version. In particular, numerical simulations of chaotic attractors and bifurcation diagrams are used to evidence the three phases of tumor growth, i.e., avascular, vascular, and metastasis. After that, a control technique is designed to drive the response system from a chaotic phase to a periodic state. The synchronization conditions were attained by using a proper Lyapunov function to control the behavior of the response system. Finally, numerical results agree well with our theoretical findings showing the usefulness of the proposed model

Index Terms—Tumor growth, Chaos, Fractional Calculus, Synchronization, Chaos control.

I. INTRODUCTION

The research interest in fractional calculus has shown an increased impact in recent years. Indeed, the development of this area of knowledge is due to the contributions of important scientists such as Euler, Liouville, and Riemann [7]. This area is widely used in different disciplines and fields of physics and engineering. Fractional Calculus (FC) is presently associated with the modeling of complex phenomena with long memory effects [7], becoming an important topic in engineering [8].

The reason why FC is so important is that the differential and integral equations and dynamical systems of fractional order can model mathematically the phenomena of nature and society more adequately than those restricted to integer order [8]. Based on that background, it is known that there are many mathematical models that describe biological behaviors and the growth of cancerous tumors is no exception. Therefore, this work uses the fractional operator of Caputo to derive a fractional-order model since the initial conditions for the fractional-order differential equations with the Caputo derivatives are in the same form as for the integer-order [3]. There are currently many mathematical models that describe cancer growth [6], but we herein consider the model studied in [1], which describes the tumor growth in its 3 phases and takes into account human cells (normal cells, host cells, and immune cells).

Additionally, the chosen system presents chaotic dynamics in its integer-order version [4]. Therefore, it is of great

interest to study it in fractional order to observe new potential behaviors and the interaction among system parameters. On the other hand, chaos synchronization of conventional integer-order chaotic systems has been extensively studied [11], the problem of designing a system, whose behavior mimics that of another chaotic system, is called synchronization [12]. Since theories for analyzing the dynamics of fractional-order systems are still very limited, many recent schemes for chaos synchronization of fractional-order chaotic systems fall back on an active control scheme, and most of the methods have ignored the uncertainties [12], so the chaos synchronization can be destroyed with the effects of uncertainties. In order to overcome that problem, we design a robust controller for deriving a synchronization law based on the Laplace transform and Lyapunov functions [11]. As a result, a control scheme for the fractional order system under uncertainties was obtained.

The paper is organized as follows: Section II presents the model that describes the tumor growth in integer order. In this same section, this model was generalized to fractional order using a Caputo fractional operator. Section III presents the bifurcation diagrams obtained as a function of the fractional order. In section IV, the mathematical development for robust control and synchronization law is shown. Numerical results are found in section V, and finally, in section VI, the conclusions are mentioned.

II. TUMOR GROWTH MODEL

Inspired by the mathematical model given in [9], the typical phases of tumor growth i.e., avascular, vascular, and metastatic phases, can be described by:

$$\begin{cases} \dot{x} = x(2N - x) - Hxz, \\ \dot{y} = y(4 - 0.14y) + 0.5X^2 - Iy - 0.5Hyz + 0.001z^2, \\ \dot{z} = -Iz + 0.07y^2 + 0.5Hyz - 0.002z^2, \end{cases} \quad (1)$$

where x, y, z represent the tumor cells in the avascular, vascular, and metastatic phases, respectively. N represents the normal cell population, H the host cell population, and I the immune cell population

A. Generalization of the tumor growth model to fractional-order domain

The procedure to generalize the model (1) consists of selecting a memory kernel, which has the form of:

$$k(t-t') = \frac{1}{\gamma(\alpha-1)}(t-t')^{\alpha-2}. \quad (2)$$

Now, the kernel is used in the model (1) to express the solution as:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \frac{1}{\gamma(\alpha-1)} \int_{t_0}^t k(t-t')^{\alpha-2} F1(x', y', z') dt', \\ \frac{dy}{dt} &= \frac{1}{\gamma(\alpha-1)} \int_{t_0}^t k(t-t')^{\alpha-2} F2(x', y', z') dt', \\ \frac{dz}{dt} &= \frac{1}{\gamma(\alpha-1)} \int_{t_0}^t k(t-t')^{\alpha-2} F3(x', y', z') dt'. \end{aligned} \quad (3)$$

Thus, the Caputo operator can be applied on both sides of eq. (3) as follows:

$$\begin{aligned} {}^C D^{\alpha-1} D_x^1 &= {}^C D^{\alpha-1} \int_{t_0}^{\alpha-1} F1(x', y', z') dt', \\ {}^C D^{\alpha-1} D_x^1 &= {}^C D^{\alpha-1} \int_{t_0}^{\alpha-1} F2(x', y', z') dt', \\ {}^C D^{\alpha-1} D_x^1 &= {}^C D^{\alpha-1} \int_{t_0}^{\alpha-1} F3(x', y', z') dt'. \end{aligned} \quad (4)$$

Then, the left side of the expression can be reduced by associative property and the right side by identity property so the system in fractional order is:

$$\begin{aligned} {}^C D_x^{\alpha_1} &= x(2N-x) - Hxz, \\ {}^C D_x^{\alpha_2} &= y(4-0.14y) + 0.5x^2 - Iy - 0.5Hyz + 0.001z^2, \\ {}^C D_x^{\alpha_3} &= -Iz + 0.07y^2 + 0.5Hyz - 0.002z^2. \end{aligned} \quad (5)$$

III. BIFURCATION DIAGRAMS

The numerical method used herein is the well-known predictor-corrector Adams Bashforth multi-step method [2]. Bifurcation theory studies qualitative changes in the phase portrait, e.g., the appearance or disappearance of equilibria, periodic orbits, or more complicated features such as strange attractors [10]. Therefore, we compute the bifurcation diagrams for each fractional order by finding local maxima in the time series using the function “islocalmax” of Matlab. We found that for α_1 there is no bifurcation region so that the order will remain at 1, but the same does not happen for α_2 and α_3 . It can be seen that there is a small bifurcation zone between $[0.9-1]$ where the system can enter into a chaotic regime. It is important to mention that the parameters $[N, H, I]$ remain with the same values $[5, 3, 0.337]$ respectively, and initial condition $(x_0, y_0, z_0) = (1, 0, 3)$. For α_2 in “Fig. 1a”, there is a region after 0.992 in which the system enters into a chaotic regime when α_2 varies, $\alpha_1 = 1$ and $\alpha_3 = 1$ these values do not change. In the same way, for α_3 in “Fig. 1b” a region after 0.996 is expected to form the chaotic attractor when α_3 varies, $\alpha_1 = 1$ and $\alpha_2 = 1$. So a set of fractional orders can be $(\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3) = (1, 0.992, 0.996)$.

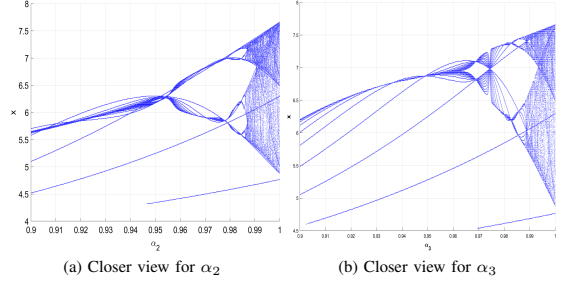


Fig. 1: Bifurcation diagrams (1a) For α_2 , (1b) For α_3

IV. SYNCHRONIZATION

For synchronization purposes, we define two systems as given by eq. (6). The first system is called the response system. We also consider the following fractional uncertain system where $f_0(x)$ is the nonlinear fractional-order system whereas $\Delta f(x)$ is the uncertainty vector being the error of the system, and u refers to a pre-calculated robust controller. The Drive system is defined as a nonlinear system of fractional order to which the response system will be synchronized.

$$\begin{aligned} {}^C D_0^q x &= f_0(x) + \Delta f(x) + u, \Rightarrow \text{Response system} \\ {}^C D_0^q x &= g(y), \Rightarrow \text{Drive system} \end{aligned} \quad (6)$$

where $\Delta f(x)$ can be defined as:

Property 1: The parametric uncertainty $\Delta f(x)$ posses the following property:

$$\|\Delta f(x)\| \leq M, \quad (7)$$

in which $M \in \mathbb{R}^+$ as Table I.

	value 1	value 2	value 3
$\ \Delta f(x)\ $	2.56×10^{-07}	2.41×10^{-07}	2.61×10^{-07}

TABLE I: Values of $\|\Delta f\|$.

The error is defined as $e(t) = x(t) - \hat{x}(t)$ but for this pair of systems which are fractional the error is given by:

$${}^C D_0^q e = {}^C D_0^q y - {}^C D_0^q x. \quad (8)$$

In this manner, we can define a performance index J as follows:

$$\begin{aligned} J &= \int_0^\infty [e^T e + u^T u] dt, \\ J &= \int_0^\infty L[e, u] dt, \\ &= [L(e, u) + \dot{V}(e)]. \end{aligned} \quad (9)$$

To find the control law for the synchronization between systems, it is necessary to define a Lyapunov function by:

$${}^C D_0^q [e^T P e] \leq 2e^T P {}^C D_0^q e, \quad (10)$$

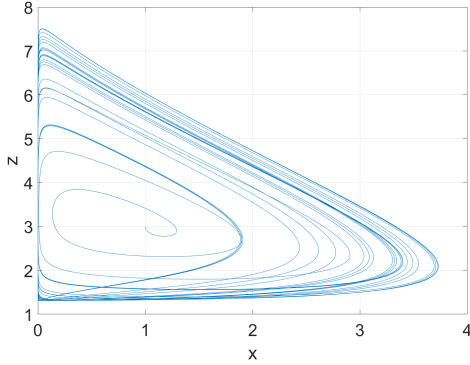


Fig. 2: Chaotic attractor of system (13) in (x, z) plane.

where P is a positive diagonal matrix of the same size as the other vectors. Now, taking eq. (8) the following equations are formed:

$$\begin{aligned} {}^C_t D_0^q V &\leq 2e^T P {}^C_t D_0^q y - {}^C_t D_0^q x \leq 0, \\ {}^C_t D_0^q V &\leq 2e^T P(g(y) - f_0(x) - \Delta f(x) - u), \leq 0. \end{aligned} \quad (11)$$

Thus, we can obtain the following control law:

$$\begin{aligned} {}^C_t D_0^q V &= -2e^T e \\ u &= g(y) + f_0(x) + P^{-1}x + \Delta f \end{aligned} \quad (12)$$

V. RESULTS

In this section, we consider the next fractional-order tumor growth model:

$$\begin{aligned} Dx &= x(2N - x) - Hxz \\ {}^C D_0^{0.992} y &= y(4 - 0.14y) + 0.5x^2 - Iy - 0.5Hyz + 0.001z^2 \\ {}^C D_0^{0.997} z &= -Iz + 0.07y^2 + 0.5Hyz - 0.002z^2 \end{aligned} \quad (13)$$

To solve the system, the numerical method mentioned above was used. Using the following parameters $(N, H, I) = (5, 3, 0.337)$, simulation time $t = 160s$, integration step $h = 0.001$, initial conditions $(x_0, y_0, z_0) = (1, 0, 3)$. First, the system was simulated with integer order, i.e., $(\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3) = (1, 1, 1)$. Then, the change was made for the fractional orders obtained from the bifurcation diagrams $(\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3) = (1, 0.992, 0.997)$. With these parameters, the solution is presented in Fig. 2, showing a 2-dimensional plane of the chaotic attractor.

Once the implementation of the control law was carried out, favorable results were obtained since the errors converged to zero for the three state-variables as given in Fig. 3. This means that the chaotic behavior is cancelled and the fractional-order tumor growth model converges to periodic oscillations. For the simulation of eq. (6), we use fractional orders $\alpha = (1, 0.997, 0.997)$ for the response system while the drive system is defined as integer-order. Initial conditions for response and drive systems are $x_0 = (1, 0, 3)$ and

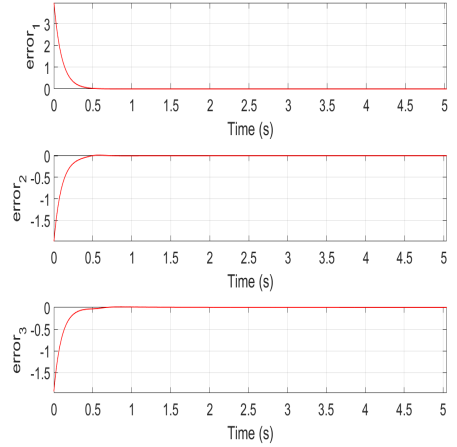


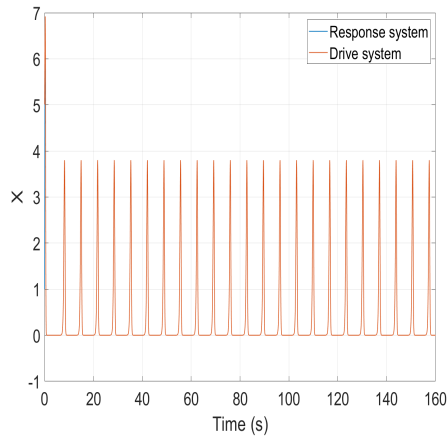
Fig. 3: Error for the drive and response systems in eq. (6).

$x_0 = (5.01, -2.004, 1.07)$, respectively. Numerical results in Fig. 4a presents the obtained behaviors. A closer view evidences that different initial conditions synchronize to the same behavior (Fig. 4b). Besides, Fig. 5 shows that both systems are completely synchronized having the same periodic trajectory.

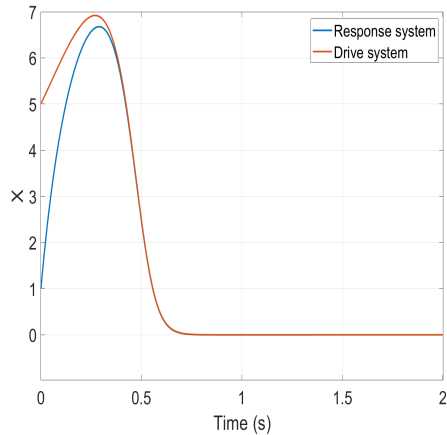
Regarding to a biological interpretation, we can roughly mention that the dynamics of the system present chaotic attractor, may indicate an unhealthy state, i.e. a potential tumor growth, but there is no information about particular characteristics such as size, stage, and so on. On the other hand, when the system evolves to a periodic state may indicate that the chaotic behavior has been cancelled. However, is worth to note that future studies should be conducted to include detailed biological aspects to the fractional-order model (5).

VI. CONCLUSIONS

In this paper, the analysis of the model describing the growth of cancerous tumors in fractional order which describes the 3 phases of tumors together with the interaction of normal, host and immune cells has been presented. It was proved that the system in the fractional-order domain presents convergent dynamic behaviors to a chaotic state depending on the fractional order that is chosen. We found that under variations of fractional orders a periodic system or a chaotic system can be obtained. An important finding was that with specific initial conditions with which it presents chaos in integer order $(1, 0, 0)$, for fractional order the same does not happen, but when generating an increase in the $z0$ condition, which is the metastasis phase, it does present chaotic behavior in fractional order with initial conditions of $(1, 0, 3)$. These results demonstrate that the fractional order model can



(a) State variable x of Response system vs Drive system.



(b) Closer view of synchronization.

Fig. 4: Synchronization results for the fractional-order tumor growth model.

describe more adequately this biological system. Also, the synchronization of two identical fractional-order systems was demonstrated since the errors converge to zero and although they have different initial conditions. In particular, the system with the controller makes the behavior periodic instead of chaotic, showing that the control law found is effective for this system with uncertainties. The most important result is that it is possible to change the chaotic behavior achieving synchronous control of the system with uncertainties. Then it is of great interest to continue studying fractional order biological systems and different control laws.

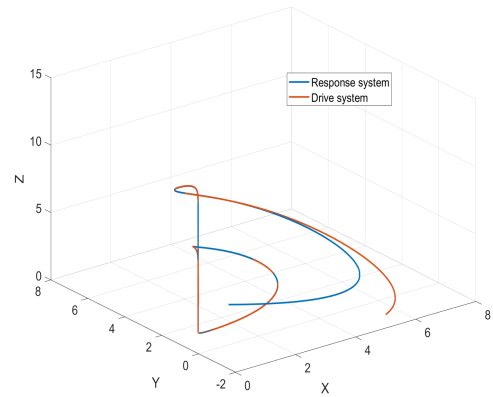


Fig. 5: Response and Drive system attractor

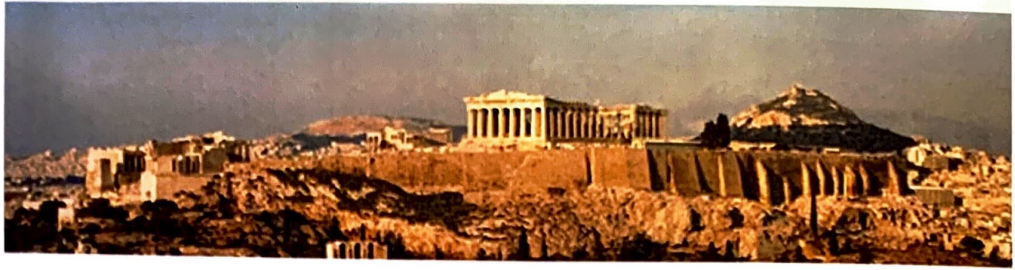
ACKNOWLEDGEMENT

H. J. Contreras-Mendoza acknowledges CONACYT/ MEX-ICO (Grant no. CVU-1148366) for the financial support through a scholarship to complete his M.Eng. at BUAP. This work has been supported by VIEP-BUAP-2023. The authors thankfully acknowledge the computer resources, technical expertise provided by the Laboratorio Nacional de Supercomputo del Sureste de Mexico, CONACYT member of the network of national laboratories with no. 202302051C.

REFERENCES

- [1] Sourailidis, D., Volos, C., Moysis, L., & Stouboulos, I. (2021). Antimonotonicity, Crisis, and Route to Chaos in a Tumor Growth Model. In A. Azar, & N. Kamal (Ed.), *Handbook of Research on Modeling, Analysis, and Control of Complex Systems* (pp. 583-596). IGI Global. <https://doi.org/10.4018/978-1-7998-5788-4.ch023>
- [2] Garrappa, R. (2018). Numerical solution of fractional differential equations: A survey and a software tutorial. *Mathematics*, 6(2), 16.
- [3] Petráš, I. (2011). *Fractional-order nonlinear systems: modeling, analysis and simulation*. Springer Science & Business Media.
- [4] Tavazoei, Mohammad Saleh. "Fractional order chaotic systems: history, achievements, applications, and future challenges." *The European Physical Journal Special Topics* 229 (2020): 887-904.
- [5] Liu, X., Hong, L., Yang, L., & Tang, D. (2019). Bifurcations of a new fractional-order system with a one-scroll chaotic attractor. *Discrete Dynamics in Nature and Society*, 2019.
- [6] Chaplain, Mark A.J. "Mathematical models of cancer growth and development." *The Cancer Handbook* (2005).
- [7] MACHADO, José A. Tenreiro. "The evolution of fractional calculus." *Chaos Theory and Applications* 4.2 (2022): 1-5.
- [8] Machado, JA Tenreiro, and Virginia Kiryakova. "The chronicles of fractional calculus." *Fractional Calculus and Applied Analysis* 20.2 (2017): 307-336.
- [9] Betancourt-Mar, J. A., et al. "Phase transitions in tumor growth: IV relationship between metabolic rate and fractal dimension of human tumor cells." *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* 473 (2017): 344-351.
- [10] Crawford, John David. "Introduction to bifurcation theory." *Reviews of Modern Physics* 63.4 (1991): 991.
- [11] Kuntanapreeda, S. (2012). Robust synchronization of fractional-order unified chaotic systems via linear control. *Computers & Mathematics with Applications*, 63(1), 183-190. Asheghan, M. M., Beheshti, M. T. H., & Tavazoei, M. S. (2011).
- [12] Robust synchronization of perturbed Chen's fractional-order chaotic systems. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 16(2), 1044-1051.

MOCAST 2023



This is to certify that

Contreras Mendoza H. J.

attended the

12th International Conference on Modern Circuits and System Technologies

held in Athens, Greece on June 28-30, 2023.

No meals are included in the registration fee.

MOCAST 2023 General Chairs



The image shows two handwritten signatures in blue ink. The signature on the left is 'Katerina Zachariadou' and the signature on the right is 'Spyridon Nikolaidis'. Both signatures are written over a blue stamp that reads 'MOCAST 2023 INTERNATIONAL CONFERENCE ON MODERN CIRCUITS AND SYSTEMS TECHNOLOGIES'.

Prof. Katerina Zachariadou

Prof. Spyridon Nikolaidis

Participación como co-autor del artículo que se presenta a continuación, se desarrolla un control de velocidad para un motor en el cual no se tiene el modelo de la planta principal, este artículo fue presentado en la convención ComRob 2022 en Pachuca, Hidalgo.

Publicado en: Padi Boletín Científico de Ciencias Básicas e Ingenierías del ICBI
Web: <https://repository.uaeh.edu.mx/revistas/index.php/icbi/article/view/10152>
DOI: <https://doi.org/10.29057/icbi.v10iEspecial5.10152>
ISSN Electrónico: 2007-6363

Control de velocidad para servomecanismos libre de modelo

1st Edgar Cortez Dena

Fac. de Ciencias de la Electrónica
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Puebla, México
edgar.cortez@alumno.buap.mx

2nd Hector Jonathan Contreras Mendoza

Fac. de Ciencias de la Electrónica
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Puebla, México
hector.contrerasme@alumno.buap.mx

3rd Maribel Mastranzo Pérez

Director Administrativo y Comercial
Flexoware
Puebla, México
maribel.mastranzo@flexoware.com

4th Edgar Ramírez Muñoz

Director técnico
Flexoware
Puebla, México
edgar.ramirez@flexoware.com

5th José Fermi Guerrero Castellanos

Fac. de Ciencias de la Electrónica
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Puebla, México
fermi.guerrero@correo.buap.mx

Resumen—En este trabajo se propone un control no lineal de rechazo de perturbaciones como controlador de velocidad para servomotores y servomecanismos de corriente directa, este tipo de control resulta ser muy atractivo para este tipo de sistemas, ya que genera una mejor respuesta tanto en simulaciones como en pruebas físicas. El control se aplicó a la plataforma de desarrollo experimental “servo-system” el cual a través de módulos propios del sistema se le acondiciona un mecanismo de carga inercial para realizar las pruebas correspondientes. Se realiza un comparativo de los resultados obtenidos con la técnica de control propuesta en este documento frente a un controlador proporcional integral. Para el diseño del sistema de control de este trabajo, se utiliza la herramienta Simulink de MATLAB y la interfaz de INTECO para la plataforma de desarrollo experimental.

Index Terms—Control, servomecanismos, modelo, Simulink, Matlab.

I. INTRODUCCIÓN

La teoría de control estudia la relación de las variables de un sistema y como estas mismas pueden ser modificadas para cambiar el comportamiento de un sistema a nuestro gusto. Aunque desde el principio del campo de teoría de control surge un gran problema basado en la misma suposición sobre el cual se construye, el cual reside en el conocimiento de la misma dinámica de la planta [1].

Existieron diferentes formas de aproximarse a la solución de este problema dando como resultado el control industrial, el control académico y el control de rechazo de perturbaciones. El control industrial es aquel que hace un acercamiento a través de la relación entre la entrada de el proceso y su salida, a la cual se hacen las modificaciones pertinentes para re-ingresarla a través de la señal de entrada al sistema, dando como resultado una señal modificada de la entrada original. Este principio continúa siendo utilizado de manera dominante en la industria, llamado comúnmente como control PID que es diseñado y ajustado de manera empírica en la mayoría de los casos [2] [3]. El acercamiento a través del lado académico nos proporciona la teoría de control moderna centrada en el

modelo matemático del sistema. Mientras que el acercamiento del control por rechazo de perturbaciones integra las anteriores para dar un panorama mas amplio a la solución de los problemas de control [4] [5].

Dentro de los procesos en la industria, el objetivo principal para utilizar el rechazo de perturbaciones es mas que nada para hacer seguimientos de puntos de ajuste, ya que los procesos operan con puntos fijos de ajustes durante periodos largos de tiempo que están expuestos a perturbaciones externas o del mismo error del modelo del proceso [6].

Dado el problema anterior podemos designar principalmente dos modelos para tratar con este tipo de perturbaciones para reducir su efecto o rechazarlo. En el primer modelo para tratarlo, el control en primera instancia es tolerante a perturbaciones, conocido como control robusto [7]. Este control esta diseñado de cierta forma para operar en condiciones normales, donde al aparecer perturbaciones en el sistema, afecta de manera mínima al rendimiento de la planta, el cual debe cumplir con ciertos requisitos mínimos para ser apropiado para el proceso.

Por otro lado, el segundo modelo recupera la información de la perturbación directamente, ya sea midiéndola, directa o indirectamente o estimándola, observando sus efectos causados en la planta [8] [9]. Esto nos permite contrarrestar la perturbación ya sea reduciendo los efectos de esta sobre el sistema o eliminándola por completo.

Es objetivo de este trabajo reportar el proceso de diseño, implementación, experimentación y resultados para comparar las metodologías previamente descritas.

II. DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA

II-A. Sistema MSS

Para llevar a cabo el experimento se hace uso de la plataforma “Modular Servo System” (MSS) el cual consiste en un sistema servo-mecánico y una arquitectura de software que permite hacer experimentos de control en tiempo real.

El Modular Servo System es una plataforma de desarrollo experimental mostrada en la Fig. 1. La interfaz de alimentación 1, suministra la energía al Motor 2 además de hacer las conexiones correspondientes para realizar la comunicación de la señal del Tacogenerador 3 con la tarjeta RT-DAC/PCI instalada en la computadora 4 la cual opera directamente con el ecosistema de MATLAB donde se introduce el sistema de control. La plataforma de desarrollo proporciona un módulo de carga inercial 5 para realizar las pruebas correspondientes.

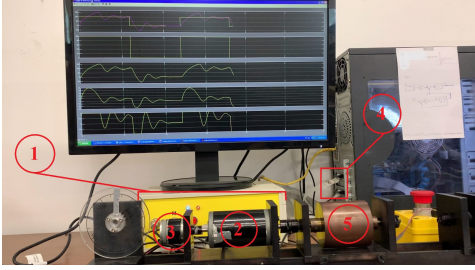


Figura 1. Captura del sistema

II-B. Modelo matemático del sistema

Se considera un motor de corriente directa como el mostrado en la Fig. 2, en donde además se marcan sus parámetros en Tab. I.

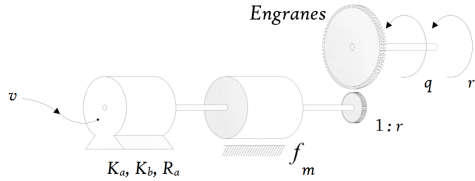


Figura 2. Modelo del sistema

El modelo matemático es:

$$\begin{cases} \tau_m = K_a i_a \\ v_a = R_a i_a + L_a \frac{di_a}{dt} + e_b \\ e_b = K_b q_m \\ q_m = r q \\ J_m \ddot{q}_m = \tau_m - B_m \dot{q}_m - \frac{\tau}{r} \end{cases} \quad (1)$$

Considerando... el modelo puede reducirse al siguiente:

$$J_m \ddot{q} + \frac{1}{r} f_m(r\dot{q}) + \frac{K_a K_b}{R_a} \dot{q} + \frac{\tau}{r^2} = \frac{K_a}{r R_a} v \quad (2)$$

donde los parámetros del sistema son los mostrados en la Tab. I.

Si se considera que la función de fricción f_m es una función lineal de la fricción se tiene que $f_m(r\dot{q}) = B_m r\dot{q}$, siendo B_m la constante de fricción. De esta manera la ecuación del motor es de la forma:

Símbolo	Descripción	Unidades
q	Posición angular del eje de la carga	Rad
v	Voltaje de armadura	V
q_m	Posición angular del eje del motor	Rad
τ_m	Par en el eje del motor	Nm
i_a	Corriente de armadura	A
e_b	Fuerza contra electromotriz	V
R_a	Resistencia de armadura	Ω
L_a	Inductancia de armadura	H
K_a	Constante motor-par	Nm/A
K_b	Constante de contra reacción electromotriz	Vs/Rad

Tabla I
PARÁMETROS

$$\ddot{q} = \frac{K_a K_b}{J_m R} \dot{q} - \frac{B_m}{J_m r^2} \dot{q} + \frac{K_a}{J_m r R} v_a \quad (3)$$

haciendo

$$a = \frac{K_a K_b}{J_m R} + \frac{B_m}{J_m}; b = \frac{K_a}{J_m r R}; c = \frac{1}{J_m r^2} \quad (4)$$

el modelo del motor DC puede escribirse como

$$\ddot{q} = -a\dot{q} + b v_a - c \tau \quad (5)$$

Para el diseño del control de velocidad definamos a la variable de velocidad como $w = \dot{q}$, además vamos a considerar que la carga τ la cual se puede ver como una perturbación es nula, i.e., $\tau = 0$. Entonces el modelo se escribe como:

$$\dot{w} = -a w + b v_a \quad (6)$$

cuya función de transferencia es:

$$P(s) = \frac{\Omega(s)}{V_a(s)} = \frac{b}{s + a} \quad (7)$$

II-C. Enunciado del Problema

Se requiere diseñar un control de velocidad para un sistema el cual tiene como actuador principal un motor de corriente directa, el control se desarrollará en un principio para el sistema libre de cargas o perturbaciones y en una segunda instancia, se acoplará una carga inercial al sistema. Se considera que en un principio no se conoce el comportamiento de la planta, para desarrollar dicho control.

II-D. Diseño del control con 2 grados de libertad

La ley de control es:

$$u = -y k_p + (r - y) \frac{k_i}{s} \quad (8)$$

Recordando que la función de transferencia de la planta es (7), en lazo cerrado la función de transferencia es:

$$y = p(s) \left(-y k_p + (r - y) \frac{k_i}{s} \right) \quad (9)$$

por lo que la función de transferencia en lazo cerrado queda

$$\frac{y}{r} = \frac{k_i b}{s^2 + s(a + b k_p) + b k_i} \quad (10)$$

por lo que al igualar esta función de transferencia con la de sistema de segundo orden tenemos

$$\begin{aligned} k_i &= \frac{w_n^2}{b} \\ k_p &= \frac{2w_n\zeta - a}{b} \end{aligned} \quad (11)$$

Para la implementación de el control PI diseñado, ingresamos los valores que el MSS nos proporciona siendo así $a = 0,961$, $b = 178,8$, $w_n = 13,3716$ y $\rho = 0,5912$.

II-E. Metodología

Se realizaron diferentes pruebas para realizar el experimento, el cual concluye con los siguientes 4 para obtener los datos necesarios. En cada experimento se deja actuar el control diseñado para el sistema durante 30 segundos con una señal de referencia idéntica para todos los experimentos siendo así una señal cuadrada periódica de amplitud 100 y periodo de 12 segundos con un ancho de pulso del 50 %.

Se registran los datos de amplitud y tiempo de la referencia y la señal de salida del sistema, además de la señal de control suministrada a la planta. Primeramente se realiza para el control PI con el sistema libre de carga, graficando sus resultados para posteriormente realizar el mismo experimento pero añadiendo una carga inercial a la plataforma del sistema, registrando así la nueva gráfica y comparando los resultados obtenidos con el mismo control.

Este ejercicio se repite para el control de rechazo de perturbaciones, comparando así las respuestas del mismo control entre el sistema con carga inercial y sin ella.

Para finalizar se comparan los resultados gráficos de ambos diseños de control tanto con carga como sin carga inercial, para hacer un análisis de los resultados obtenidos en los diferentes experimentos y realizar las debidas conclusiones del diseño y resultado de este tipo de controles.

El diseño implementado en Simulink se muestra en las figuras Fig. 3 y Fig. 4 que corresponden al control PI y el control de rechazo de perturbaciones respectivamente. Es importante hacer notar que para el diseño del control de rechazo de perturbaciones se hace uso de un módulo de saturación el cual tiene como parámetros -12 a 12 dado y es propio del control, mientras que el otro módulo de saturación con el que cuentan ambos sistemas correspondiente a los parámetros -1 a 1 es necesario para asignarlo a la entrada de la planta propia del MSS.

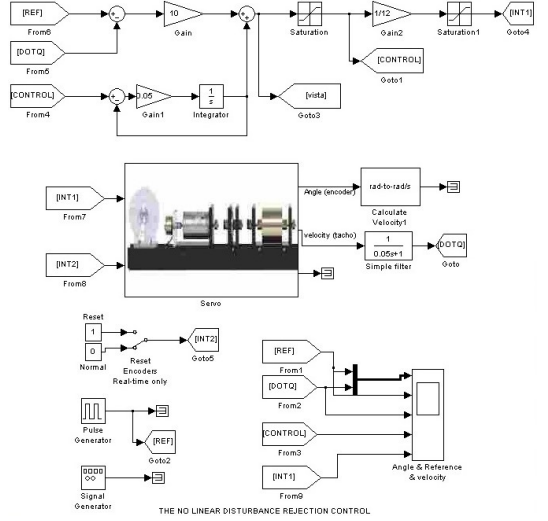


Figura 3. Captura de Simulink del control por rechazo de perturbaciones

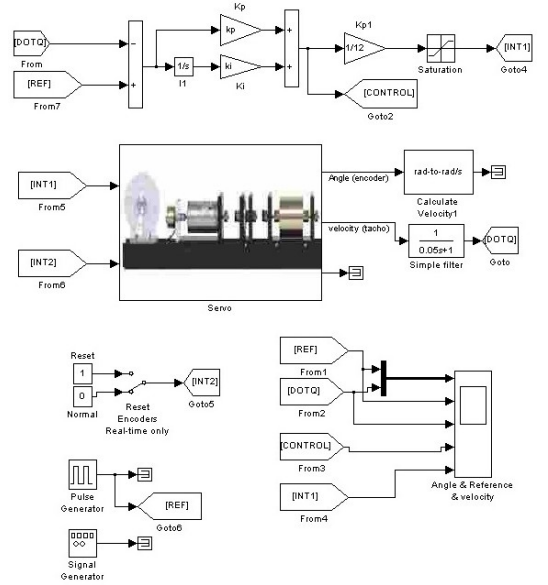


Figura 4. Captura de Simulink del control PI

III. RESULTADOS

Los resultados gráficos que se obtuvieron del control PI se muestran en la Fig. 5 la cual muestra el seguimiento del sistema a la señal de referencia requerida de manera casi idéntica, siendo el tiempo de respuesta relativamente rápido.

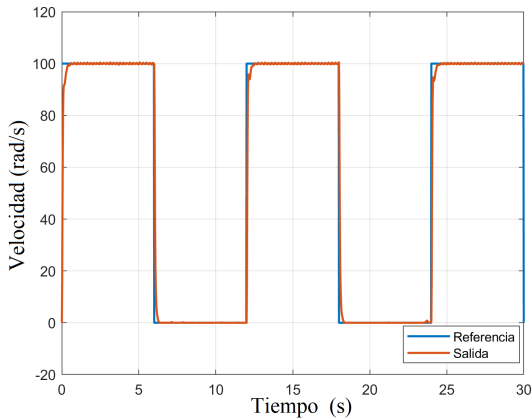


Figura 5. Gráfica de respuesta control PI sin peso

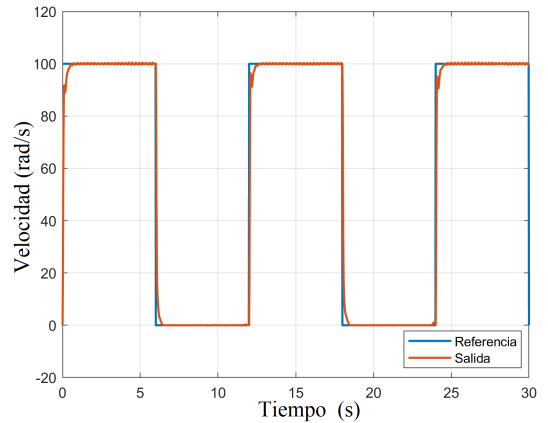


Figura 7. Gráfica de respuesta control no lineal de rechazo de perturbaciones sin peso

Este nos muestra una señal de control que podemos observar en la Fig. 6 donde claramente se nota que no existe saturación dado que se encuentra en un rango de -3V a 10V.

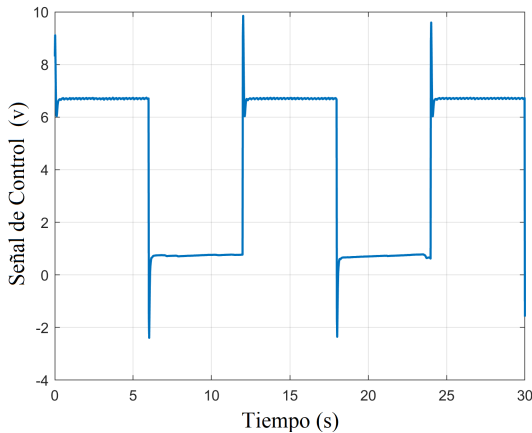


Figura 6. Gráfica de señal de control PI

Incluso la señal de control dada en la Fig. 8 es similar exceptuando que el rango de actuación es mas amplio extendiéndose desde los -4V hasta 11V.

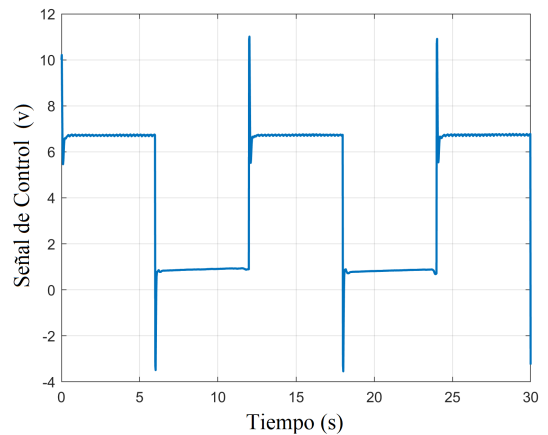


Figura 8. Gráfica de señal de control no lineal de rechazo de perturbaciones

De manera similar en la Fig. 7 observamos el comportamiento de la señal de control por rechazo de perturbaciones, que presenta mínimas diferencias con su homólogo del control PI.

Es a continuación que a la plataforma de experimentos de INTECO el MSS se le implementa el módulo de carga inercial para realizar las siguientes pruebas. en el cual se muestra en la Fig. 9 la comparación de la señal de referencia dada al sistema y la señal de respuesta, la cual podemos notar que difieren de manera desproporcionada.

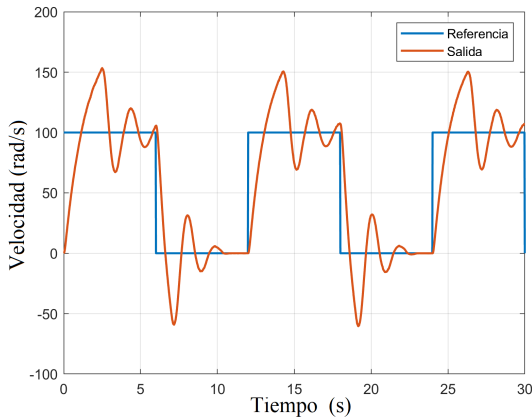


Figura 9. Gráfica de respuesta control PI con peso

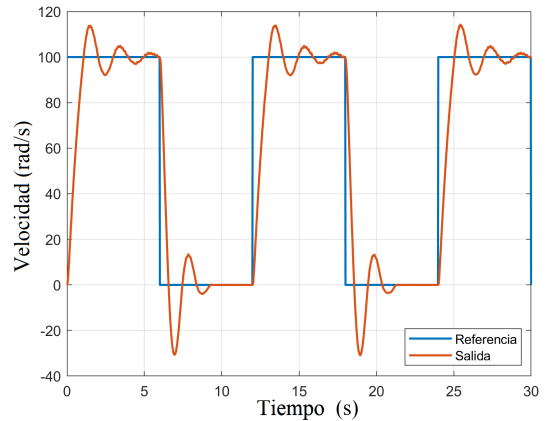


Figura 11. Gráfica de respuesta control no lineal de rechazo de perturbaciones con peso

Es en la Fig. 10 donde se puede notar que el control PI exige una señal de control de hasta 50V lo cual provoca que el control se sature y quede en lazo abierto, provocando el comportamiento previamente visto.

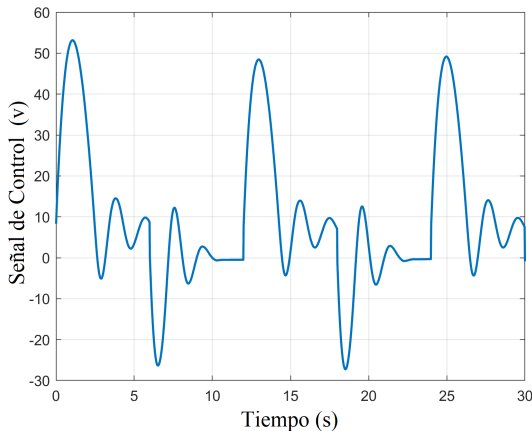


Figura 10. Gráfica de señal de control PI con carga

Mientras que los resultados arrojados por el control de rechazo de perturbaciones nos muestra una señal de salida del sistema relativamente atenuada en contra posición de su homóloga del control PI dando una señal máxima de 12V.

Al revisar la señal de control suministrada al sistema notamos que aun que llega a saturar en algún momento al control no lo hace de manera tan drástica como el del PI.

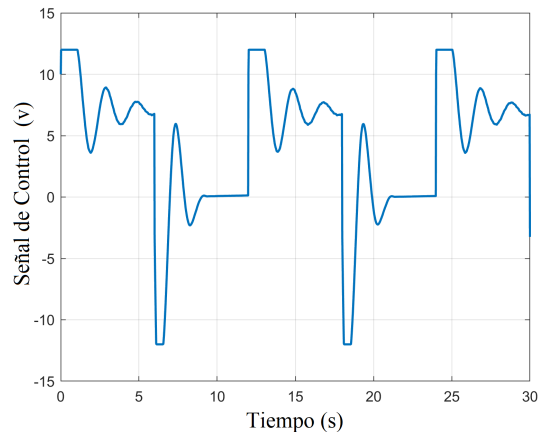


Figura 12. Gráfica de señal de control no lineal de rechazo de perturbaciones con carga

CONCLUSIONES

El enfoque del control de rechazo de perturbaciones para tratar las perturbaciones en los procesos implementado al sistema ha sido eficaz para contrarrestar el error que puede ingresar al sistema servo.

Como se pudo observar el control PI es eficiente para tratar los sistemas que conocemos, dado que es necesario un modelo matemático preciso del sistema, el cual es difícil poder obtenerlo, dado a restricciones mismas de producción que la industria no suele otorgar, además como lo visto en este trabajo

no es lo suficientemente robusto para soportar la señal de perturbación aplicada.

Mientras que el control de rechazo de perturbaciones nos da la ventaja de que no requiere de un modelo matemático preciso del sistema facilitándonos así la implementación del mismo en cualquier planta, además de que tiene un mejor rechazo a las perturbaciones que pueden existir en los diferentes tipos de procesos en el que puede ser aplicado. Es por ello que el método ocupado para el control del servo system resultó con mejores resultados en comparación con un controlador PI, al igual que se puede observar en las gráficas de los resultados que la señal de control tiene unos picos muy pequeños de saturación y esto vuelve al sistema más eficiente ya que no le demandará mucha corriente de trabajo, la elección de un control no lineal de rechazo de perturbaciones tiene muchas bondades para este tipo de sistemas.

REFERENCIAS

- [1] Z. Gao, "Engineering cybernetics: 60 years in the making," *Control theory and technology*, vol. 12, no. 2, pp. 97–109, 2014.
- [2] G. Zhang and J. Furusho, "A practical pid controller design for speed servo system," *IEEE Transactions on Industry Applications*, vol. 118, no. 9, pp. 1095–1096, 1998.
- [3] S. Li, C. Xia, and X. Zhou, "Disturbance rejection control method for permanent magnet synchronous motor speed-regulation system," *Mechatronics*, vol. 22, no. 6, pp. 706–714, 2012.
- [4] Y. Huang and W. Xue, "Active disturbance rejection control: Methodology and theoretical analysis," *ISA transactions*, vol. 53, no. 4, pp. 963–976, 2014.
- [5] Z. Hao, Y. Yang, Y. Gong, Z. Hao, C. Zhang, H. Song, and J. Zhang, "Linear/nonlinear active disturbance rejection switching control for permanent magnet synchronous motors," *IEEE Transactions on Power Electronics*, vol. 36, no. 8, pp. 9334–9347, 2021.
- [6] Z. Gao, "Active disturbance rejection control: a paradigm shift in feedback control system design," in *2006 American control conference*, pp. 7–pp, IEEE, 2006.
- [7] M. Morari and E. Zafriou, *Robust process control*. Morari, 1989.
- [8] J. Han, "From pid to active disturbance rejection control," *IEEE Transactions on Industrial Electronics*, vol. 56, no. 3, pp. 900–906, 2009.
- [9] D. Sun, "Comments on active disturbance rejection control," *IEEE Transactions on Industrial Electronics*, vol. 54, no. 6, pp. 3428–3429, 2007.

A.2. Estancias de investigación

Se realizaron dos estancias de investigación durante el periodo de la maestría, la primera con fechas de 24 de abril a 20 de mayo de 2023 en Tegucigalpa, Honduras en las instalaciones de la Universidad Nacional Autónoma de Honduras. La segunda estancia con fechas de mayo 22 a julio 21 de 2023 en Thesaloniki, Grecia en las instalaciones de la Universidad Aristoteles de Tesalónica. A continuación se presenta la portada de cada uno de los reportes técnicos así como la hoja final de las firmas por el asesor principal y asesor de la estancia académica.



Reporte técnico de estancia

“ESTUDIO DEL CAOS EN UN MODELO FRACCIONAL DEL CRECIMIENTO DE TUMORES CANCERÍGENOS, CONTROL E IMPLEMENTACIÓN ELECTRÓNICA”

Periodo: 24 abril a 20 mayo de 2023

HECTOR JONATHAN CONTRERAS
MENDOZA

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA |
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE HONDURAS

Finalmente agrego algunas fotos que comprueban la estadía en la Universidad Nacional Autónoma de Honduras.



Dr. Jesús Manuel Muñoz Pacheco
Asesor principal
Facultad de Ciencias de la Electrónica(FCE)
Benemérita Universidad
Autónoma de Puebla (BUAP)

Dr. Fernando Emanuel Serrano Moncada
Co-asesor de tesis y de estancia
Instituto de Investigación en Energía (IIE)
Universidad Nacional Autónoma de
Honduras (UNAH)



Internship technical report

“STUDY OF CHAOS IN A FRACTIONAL MODEL OF
CANCER TUMOR GROWTH, CONTROL AND
ELECTRONIC IMPLEMENTATION”

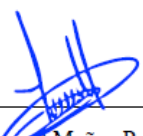
Period: May 22nd to July 21st, 2023

HECTOR JONATHAN CONTRERAS
MENDOZA

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA |
ARISTOTLE UNIVERSITY OF THESSALONIKI

Finally, I add some photos to this report of what this internship was.




 Dr. Jesús Manuel Muñoz Pacheco
 Principal Advisor in Mexico
 Faculty of Electronic Science (FCE)
 Benemérita Universidad
 Autónoma de Puebla (BUAP)


 Associate Professor Christos Volos, PhD
 Co-Advisor during internship
 Laboratory of Nonlinear Systems-
 Circuits & Complexity (LaNSCom)
 Physics Department
 Aristotle University of Thessaloniki

Nomenclatura

Δ	Incertidumbre paramétrica
$\Gamma(n)$	Función Gamma de Euler
λ	Exponente de Lyapunov
$\mathbb{J}$	Jacobiano
$\mathbb{R}$	Números reales
${}_a^C D_t^\alpha$	Derivada fraccionaria de Caputo
${}_a^{RL} D_t^\alpha$	Derivada fraccionaria de Riemman-Liouville
${}_a^{RL} I_t^\alpha$	Integral fraccionaria de Riemman-Liouville
${}_a D_t^\alpha$	Operador fundamental cálculo fraccionario
J	Función de rendimiento
L	Transformada de Laplace
L^{-1}	Transformada inversa de Laplace
V	Función de Lyapunov

Índice de figuras

1.1. Estadísticas del cáncer en el mundo y en México.	2
1.2. Diagrama de bloques general del trabajo de investigación.	8
2.1. Atractor del sistema de Lorenz [53].	18
2.2. Estabilidad sistema LTI de orden fraccionario.	20
2.3. Problema de Lur'e.	21
2.4. Clasificación puntos de equilibrio.	23
2.5. Elementos retraso de fase.	25
2.6. Mapa de Poincaré del sistema de Lorenz.	27
2.7. Trayectoria común para 3 puntos de intersección.	28
2.8. Teorema de Poincaré-Bendixon.	29
2.9. Campos vectoriales.	30
2.10. Ejemplos de diagramas de bifurcación de 2 sistemas distintos. . . .	31
2.11. Variación infinitesimal.	32
2.12. Incertidumbre en diagrama de bloques.	38

2.13. Tipos de incertidumbres.	40
2.14. Planta general de un sistema M con incertidumbre Δ	45
2.15. Diagrama de bloques para estabilidad robusta $N - \Delta$	46
2.16. Planta generalizada del control robusto.	47
3.1. Etapas de un tumor.	49
3.2. Puntos de equilibrio sin condiciones iniciales.	51
3.3. PE 1: Punto de silla índice 2.	54
3.4. PE 2: Espiral de silla índice 1.	54
3.5. PE 3: Espiral de silla índice 2.	54
3.6. Evolución de las variables por método de Euler.	56
3.7. Solución por Runge-Kutta 4to orden.	57
3.8. Sistema dinámico del crecimiento de tumores con un tiempo de simulación a $t = 160s$, $N = 5$, $H = 3$, $I = 0.337$ (3.8(a)) Serie de tiempo, (3.8(b)) Atractor caótico.	57
3.9. Dinámica del sistema en diferentes planos $t = 160s$, $N = 5$, $H = 3$, $I = 0.337$ (3.9(a)) Plano $x - y$, (3.9(b)) Plano $x - z$, (3.9(c)) Plano $y - z$	58
3.10. Sistema dinámico con variación de variable $t = 160s$, $N = 5$, $H = 3$, $I = 6$ (3.10(a)) evolución del sistema, (3.10(b)) atractor, (3.10(c)) serie de tiempo para x, y, z	58
3.11. Dinámica en diferentes planos $t = 160s$, $N = 5$, $H = 3$, $I = 6$ (a) evolución plano $x - y$, (b) evolución plano $x - z$, (c) evolución plano $y - z$	59
3.12. Sistema dinámico con diferentes CI $t = 160s$, $N = 5$, $H = 3$, $I = 0.337$, $x_0 = 0$, $y_0 = 1$, $z_0 = 1$ (3.12(a)) evolución del sistema, (3.12(b)) atractor, (3.12(c)) serie de tiempo para x, y, z	59

3.13. Dinámica en diferentes planos $t = 160s$, $N = 5$, $H = 3$, $I = 0.337$, $(x_0, y_0, z_0) = (0, 1, 1)$ (3.13(a)) evolución plano $x - y$, (3.13(b)) evolución plano $x - z$, (3.13(c)) evolución plano $y - z$	60
3.14. Atractor caótico por método ODE45.	60
3.15. Planta generalizada del control robusto.	61
3.16. Algoritmo de Steepest Descent para incertidumbre.	64
3.17. Algoritmo Steepest Descent, 3.17(a) Evolución de parámetros, 3.17(b) Variable J de Rendimiento.	64
3.18. Diagrama de bloques de control para estabilizador.	67
3.19. Resultados del estabilizador aplicado al sistema en orden entero. .	68
3.20. Atractor del sistema con estabilizador.	69
3.21. Diagrama de bloques de control para sincronizador de orden entero.	72
3.22. Resultados del sincronizador aplicado al sistema de orden entero. .	73
3.23. Resultados de sincronización para dos sistemas de orden entero con CI idénticas.	74
3.24. Atractor del sistema de sincronización con CI iguales.	75
4.1. Solución al sistema con el método numérico predictor-corrector con CI=[1, 0, 0].	81
4.2. Solución al sistema con el método numérico predictor-corrector con CI=[1, 0, 3].	83
4.3. Dinámica de comportamiento caótico con CI=[1, 0, 3].	83
4.4. Diagramas de bifurcación para encontrar ordenes fraccionales. . . .	85
4.5. Diagramas de bifurcación para encontrar ordenes fraccionales en un barrido de 0.9 a 1.	86

4.6. Solución al sistema con método numérico predictor-corrector con $CI=[1, 0, 3]$ y ordenes fraccionarios $[\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3] = [1, 0.993, 0.996]$. .	87
4.7. Dinámica de comportamiento caótico con $CI=[1, 0, 3]$ y $[\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3] = [1, 0.993, 0.996]$	88
4.8. Diagrama de bloques de control para estabilizador.	91
4.9. Resultados del estabilizador aplicado al sistema en orden fraccional.	92
4.10. Diagrama de bloques de control para sincronizador de orden fraccional.	95
4.11. Resultados del sincronizador aplicado al sistema de orden fraccional.	96
4.12. Atractor del sistema con sincronizador aplicado.	97
4.14. Atractor del sistema de sincronización con condiciones iniciales iguales.	99
4.13. Resultados del sincronizador aplicado al sistema de orden fraccional con condiciones iniciales iguales.	99
5.1. Tarjeta digital Raspberry Pi model B+.	102
5.2. Ejecución mediante comandos para el atractor caótico en Python.	103
5.3. Resultado de simulación en Python para atractor caótico en orden fraccional.	104
5.4. Vista en $x - y - z$ del atractor caótico en Python.	104
5.5. Ejecución mediante comandos para el sincronizador mediante Python.	105
5.6. Resultado de simulación en Python para sincronizador en orden fraccional.	106
5.7. Vista $x - y - z$ de sincronización en Python.	106
5.8. Convertidor Digital-Analógico modelo 0800 (DAC0800).	107

5.9. Amplificador operacional para aplicaciones generales modelo LM741.	108
5.10. Diagrama de conexión entre DAC0800 y LM741 para convertir señales digitales a analógicas.	108
5.11. Descripción de puertos GPIO de Raspberry Pi model B+.	109
5.12. Diagrama de bloques de hardware y flujo de datos.	109
5.13. Diagrama de conexión (Raspberry Pi, DAC, LM741 y osciloscopio.	110
5.14. Conexión entre Raspberry, DAC0800 y LM741.	111
5.15. Estación de trabajo completa de la implementación para el sistema.	111
5.16. Resultados de atractor caótico del sistema de crecimiento de tumores cancerígenos en orden fraccional vistos en el osciloscopio.	112
5.17. Resultado visto en osciloscopio de sincronización para x	113
5.18. Resultado visto en osciloscopio de sincronización para y	113
5.19. Resultado visto en osciloscopio de sincronización para z	114

Bibliografía

- [1] O. M. de la Salud (OMS), “Cáncer, tipo @ONLINE,” 2021.
- [2] I. N. del Cáncer (NIH), “Estadísticas del cáncer, tipo @ONLINE,” 2020.
- [3] I. N. de Estadística y Geografía (INEGI), “Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer (4 de febrero) (comunicado de prensa núm. 105/21), tipo @ONLINE,” 2021.
- [4] C. V. D. Sourailidis, L. Moyis and I. Stouboulos, “Antimonotonicity, crisis and route to chaos in a tumor growth model,” *Handbook of Research on Modeling, Analysis, and Control of Complex Systems*, pp. 583–596.
- [5] A. Pavlopoulou, D. A. Spandidos, and I. Michalopoulos, “Human cancer databases,” *Oncology reports*, vol. 33, no. 1, pp. 3–18, 2015.
- [6] F. Michor *et al.*, “Mathematical models of cancer stem cells,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 26, no. 17, pp. 2854–2861, 2008.
- [7] D. Mathur, E. Barnett, H. I. Scher, and J. B. Xavier, “Optimizing the future: how mathematical models inform treatment schedules for cancer,” *Trends in Cancer*, vol. 8, no. 6, pp. 506–516, 2022.
- [8] N. Beerenwinkel, R. F. Schwarz, M. Gerstung, and F. Markowetz, “Cancer Evolution: Mathematical Models and Computational Inference,” *Systematic Biology*, vol. 64, pp. e1–e25, 10 2014.
- [9] J. Bachmann, A. Raue, M. Schilling, V. Becker, J. Timmer, and U. Klingmüller, “Predictive mathematical models of cancer signalling pathways,” *Journal of internal medicine*, vol. 271, no. 2, pp. 155–165, 2012.
- [10] A. Ravi Kanth and S. Devi, “A computational approach for numerical simulations of the fractal–fractional autoimmune disease model,” *Chaos, Solitons & Fractals*, vol. 165, p. 112829, 2022.

- [11] C. Yang, I. Taralova, and J. J. Loiseau, “Impacts of the numerical calculation methods on the chaoticity of the fractional chaotic systems,” *IFAC-PapersOnLine*, vol. 55, no. 40, pp. 151–156, 2022. 1st IFAC Workshop on Control of Complex Systems COSY 2022.
- [12] B. Maayah, O. Abu Arqub, S. Alnabulsi, and H. Alsulami, “Numerical solutions and geometric attractors of a fractional model of the cancer-immune based on the atangana-baleanu-caputo derivative and the reproducing kernel scheme,” *Chinese Journal of Physics*, vol. 80, pp. 463–483, 2022.
- [13] M. A. Chaplain, “Mathematical models of cancer growth and development,” *The Cancer Handbook*, 2005.
- [14] F. Rihan and G. Velmurugan, “Dynamics of fractional-order delay differential model for tumor-immune system,” *Chaos, Solitons & Fractals*, vol. 132, p. 109592, 2020.
- [15] M. Rodríguez Martín, “Introducción al cálculo fraccionario ya los modelos de crecimiento tumoral clásicos y fraccionarios,” 2020.
- [16] M. Tavazoei, “Fractional order chaotic systems: history, achievements, applications, and future challenges.,” *Eur. Phys. J. Spec. Top.* 229, p. 887–904, 2020.
- [17] M. Gómez Gómez and F. J. Gaspar Lorenz, “Modelos matemáticos en oncología. simulación numérica,” 2000.
- [18] M. Moghtadaei, M. R. Hashemi Golpayegani, and R. Malekzadeh, “Periodic and chaotic dynamics in a map-based model of tumor–immune interaction,” *Journal of Theoretical Biology*, vol. 334, pp. 130–140, 2013.
- [19] R. F. Alvarez, J. A. Barbutto, and R. Venegeroles, “A nonlinear mathematical model of cell-mediated immune response for tumor phenotypic heterogeneity,” *Journal of Theoretical Biology*, vol. 471, pp. 42–50, 2019.
- [20] J. Sabatier, O. P. Agrawal, and J. T. Machado, *Advances in fractional calculus*, vol. 4. Springer, 2007.
- [21] E. Balcı, İlhan Öztürk, and S. Kartal, “Dynamical behaviour of fractional order tumor model with caputo and conformable fractional derivative,” *Chaos, Solitons & Fractals*, vol. 123, pp. 43–51, 2019.
- [22] J. M. M. Pacheco and E. T. Cuautle, *Electronic design automation of multi-scroll chaos generators*. Bentham Science Publishers, 2010.
- [23] C. Ionescu, A. Lopes, D. Copot, J. Machado, and J. Bates, “The role of fractional calculus in modeling biological phenomena: A review,” *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, vol. 51, pp. 141–159, 2017.

- [24] S. Kumar, A. Kumar, B. Samet, J. G. Aguilar, and M. Osman, "A chaos study of tumor and effector cells in fractional tumor immune model for cancer treatment," *Chaos, Solitons & Fractals*, vol. 141, p. 110321, 2020.
- [25] S. Abernethy and R. J. Gooding, "The importance of chaotic attractors in modelling tumour growth," *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, vol. 507, pp. 268–277, 2018.
- [26] E. E. Mahmoud, L. S. Jahanzaib, P. Trikha, and K. M. Abualnaja, "Analysis and control of a fractional chaotic tumour growth and decay model," *Results in Physics*, vol. 20, p. 103677, 2021.
- [27] P. Liu, Q. Zhang, X. Yang, and L. Yang, "Passivity and optimal control of descriptor biological complex systems," *IEEE Transactions on Automatic Control*, vol. 53, no. Special Issue, pp. 122–125, 2008.
- [28] R. McLain and M. Henson, "An adaptive nonlinear control strategy derived from a biological control system," in *Proceedings of 28th Southeastern Symposium on System Theory*, pp. 66–70, 1996.
- [29] V. B. Wakchaure and U. Chaskar, "Integral order pid controller for linear time invariant of nonlinear model of dynamic biological systems," in *2019 3rd International Conference on Recent Developments in Control, Automation Power Engineering (RDCAPE)*, pp. 307–312, 2019.
- [30] A. A. Julius, A. Halász, M. S. Sakar, H. Rubin, V. Kumar, and G. J. Pappas, "Stochastic modeling and control of biological systems: The lactose regulation system of *Escherichia coli*," *IEEE Transactions on Automatic Control*, vol. 53, no. Special Issue, pp. 51–65, 2008.
- [31] L. Brown, G. Gonye, and J. Schwaber, "Non-linear pi control inspired by biological control systems," *Advances in Neural Information Processing Systems*, vol. 11, pp. 1040–1045, 1998.
- [32] J. R. Beingolea, H. D. Hernandez, I. G. Vizcarra, and J. A. A. Palacio, "Iot and instrumentation: A vision of electrical bioimpedance spectroscopy and cervical cancer," in *2019 IEEE 1st Sustainable Cities Latin America Conference (SCLA)*, pp. 1–5, 2019.
- [33] W. Sun, Z. Luo, J. Lee, H.-J. Kim, K. Lee, P. Tebon, Y. Feng, M. R. Dokmeci, S. Sengupta, and A. Khademhosseini, "Organ-on-a-chip for cancer and immune organs modeling," *Advanced healthcare materials*, vol. 8, no. 4, p. 1801363, 2019.
- [34] Y. Wang, A. E. Fathy, and M. R. Mahfouz, "Uwb microwave imaging system with a novel calibration approach for breast cancer detection," in *2011 IEEE Topical Conference on Biomedical Wireless Technologies, Networks, and Sensing Systems*, pp. 63–66, 2011.

- [35] D. D. Nawgaje and R. D. Kanphade, "Implementation of fuzzy inference system for white blood cell cancer detection using dsp tms320c6711," *International Journal of Engineering Science and Technology*, vol. 3, pp. 123–7, 2011.
- [36] P. Rokhforoz, A. A. Jamshidi, and N. N. Sarvestani, "Adaptive robust control of cancer chemotherapy with extended kalman filter observer," *Informatics in Medicine Unlocked*, vol. 8, pp. 1–7, 2017.
- [37] A. Ansari, A. Hussain, R. Wadekar, M. A. Altamimi, A. Malik, M. A. Mujtaba, M. Y. Ansari, M. U. M. Siddique, and S. N. Goyal, "Nanovesicles based drug targeting to control tumor growth and metastasis," *Advances in Cancer Biology-Metastasis*, p. 100083, 2022.
- [38] J. Ahn, D.-H. Kim, D.-J. Koo, J. Lim, T.-E. Park, J. Lee, J. Ko, S. Kim, M. Kim, K.-S. Kang, *et al.*, "3d microengineered vascularized tumor spheroids for drug delivery and efficacy testing," *Acta Biomaterialia*, 2022.
- [39] E. Sayari, S. T. da Silva, K. C. Iarosz, R. L. Viana, J. D. Szezech, and A. M. Batista, "Prediction of fluctuations in a chaotic cancer model using machine learning," *Chaos, Solitons & Fractals*, vol. 164, p. 112616, 2022.
- [40] F. Papa, A. Borri, and P. Palumbo, "Tumour growth control: analysis of alternative approaches," *Journal of Theoretical Biology*, vol. 562, p. 111420, 2023.
- [41] N. Filipczak, U. Joshi, S. A. Attia, I. B. Fridman, S. Cohen, T. Konry, and V. Torchilin, "Hypoxia-sensitive drug delivery to tumors," *Journal of Controlled Release*, vol. 341, pp. 431–442, 2022.
- [42] K. Moussa, M. Fiacchini, and M. Alamir, "Robust domain of attraction estimation for a tumor growth model," *Applied Mathematics and Computation*, vol. 410, p. 126482, 2021.
- [43] M. Sharifi, A. A. Jamshidi, and N. N. Sarvestani, "An adaptive robust control strategy in a cancer tumor-immune system under uncertainties," *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, vol. 16, no. 3, pp. 865–873, 2019.
- [44] H. Jiao, Q. Shen, Y. Shi, and P. Shi, "Adaptive tracking control for uncertain cancer-tumor-immune systems," *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, vol. 18, no. 6, pp. 2753–2758, 2021.
- [45] S. Mohammadi and S. R. Hejazi, "Using particle swarm optimization and genetic algorithms for optimal control of non-linear fractional-order chaotic system of cancer cells," *Mathematics and Computers in Simulation*, vol. 206, pp. 538–560, 2023.

- [46] Y. Ma and Z. Xi, “ H_∞ control of biological complex system,” in *Proceedings of the 29th Chinese Control Conference*, pp. 6262–6264, 2010.
- [47] E. A. Hernandez-Vargas and J. X. Velasco-Hernandez, “In-host mathematical modelling of covid-19 in humans,” *Annual reviews in control*, vol. 50, pp. 448–456, 2020.
- [48] M. Khanday, A. Rafiq, and K. Nazir, “Mathematical models for drug diffusion through the compartments of blood and tissue medium,” *Alexandria Journal of Medicine*, vol. 53, no. 3, pp. 245–249, 2017.
- [49] I. Petráš, *Fractional-order nonlinear systems: modeling, analysis and simulation*. Springer Science & Business Media, 2011.
- [50] U. Zaman, M. A. Arefin, M. A. Akbar, and M. H. Uddin, “Stable and effective traveling wave solutions to the non-linear fractional gardner and zakharov–kuznetsov–benjamin–bona–mahony equations,” *Partial Differential Equations in Applied Mathematics*, vol. 7, p. 100509, 2023.
- [51] T. U. Khan and M. A. Khan, “Generalized conformable fractional operators,” *Journal of Computational and Applied Mathematics*, vol. 346, pp. 378–389, 2019.
- [52] E. Z. Serrano, “Fractional order chaotic systems and their electronic design,” *Instituto Potosino de Investigación científica y tecnologica, AC*, 2017.
- [53] S. H. Strogatz, *Nonlinear dynamics and chaos: with applications to physics, biology, chemistry, and engineering*. CRC press, 2018.
- [54] G. Layek, *An introduction to dynamical systems and chaos*, vol. 449. Springer, 2015.
- [55] R. L. Devaney, *An introduction to chaotic dynamical systems*. CRC press, 2018.
- [56] A. Vulpiani, F. Cecconi, and M. Cencini, *Chaos: from simple models to complex systems*, vol. 17. World Scientific, 2009.
- [57] S. Vaidyanathan and C. Volos, *Advances and applications in chaotic systems*, vol. 636. Springer, 2016.
- [58] J. F. Patiño, “Oncología, caos, sistemas complejos adaptativos y estructuras disipativas,” *Revista Colombiana de Cirugía*, vol. 17, no. 1, pp. 5–9, 2002.
- [59] J. P. Gallego, J. D. Sánchez-Torres, C. Vera-Ciro, and B. A. Rodríguez-Rey, “Sistemas caóticos y su aplicación a la encriptación de señales,” 2009.
- [60] M. Rafayelyan, J. Dong, Y. Tan, F. Krzakala, and S. Gigan, “Large-scale optical reservoir computing for spatiotemporal chaotic systems prediction,” *Physical Review X*, vol. 10, no. 4, p. 041037, 2020.

- [61] M. Cheng, L. Deng, H. Li, and D. Liu, “Enhanced secure strategy for electro-optic chaotic systems with delayed dynamics by using fractional fourier transformation,” *Optics express*, vol. 22, no. 5, pp. 5241–5251, 2014.
- [62] J. Ohtsubo, “Chaos synchronization and chaotic signal masking in semiconductor lasers with optical feedback,” *IEEE Journal of Quantum Electronics*, vol. 38, no. 9, pp. 1141–1154, 2002.
- [63] A. Uchida, K. Amano, M. Inoue, K. Hirano, S. Naito, H. Someya, I. Oowada, T. Kurashige, M. Shiki, S. Yoshimori, *et al.*, “Fast physical random bit generation with chaotic semiconductor lasers,” *Nature Photonics*, vol. 2, no. 12, pp. 728–732, 2008.
- [64] R. K. Jamal, F. H. Ali, and F. A. Mutlak, “Studying the chaotic dynamics using rossler-chua systems combined with a semiconductor laser,” *Iraqi Journal of Science*, pp. 2213–2221, 2021.
- [65] L. F. Olsen and H. Degn, “Chaos in biological systems,” *Quarterly reviews of biophysics*, vol. 18, no. 2, pp. 165–225, 1985.
- [66] J. E. Skinner, “Low-dimensional chaos in biological systems,” *Bio/technology*, vol. 12, no. 6, pp. 596–600, 1994.
- [67] D. Matignon, “Generalized fractional differential and difference equations: stability properties and modelling issues,” in *Mathematical Theory of Networks and Systems symposium*, pp. 503–506, 1998.
- [68] D. Matignon, “Stability results for fractional differential equations with applications to control processing,” in *Computational engineering in systems applications*, vol. 2, pp. 963–968, Citeseer, 1996.
- [69] P. Polcz, T. Péni, and G. Szederkényi, “Reduced linear fractional representation of nonlinear systems for stability analysis,” *IFAC-PapersOnLine*, vol. 51, no. 2, pp. 37–42, 2018.
- [70] N. Duan, Y. Wu, X.-M. Sun, C. Zhong, and W. Wang, “Lyapunov-based stability analysis for conveying fluid pipe with nonlinear energy sink,” *IFAC-PapersOnLine*, vol. 53, no. 2, pp. 9157–9162, 2020. 21st IFAC World Congress.
- [71] C. Yang, I. Taralova, and J. J. Loiseau, “Improving chaotic features of fractional chaotic maps,” *IFAC-PapersOnLine*, vol. 54, no. 17, pp. 154–159, 2021. 6th IFAC Conference on Analysis and Control of Chaotic Systems CHAOS 2021.
- [72] W. Luo, Y. Liu, and T. Ma, “Consensus of fractional-order multi-agent systems with impulsive disturbance,” *IFAC-PapersOnLine*, vol. 52, no. 24, pp. 174–178, 2019. 5th IFAC Symposium on Telematics Applications TA 2019.

- [73] C. LI, K. CHEN, J. LU, and R. TANG, “Stability and stabilization analysis of fractional-order linear systems subject to actuator saturation and disturbance,” *IFAC-PapersOnLine*, vol. 50, no. 1, pp. 9718–9723, 2017. 20th IFAC World Congress.
- [74] S. Mondié, A. V. Egorov, and M. A. Gomez, “Stability conditions for time delay systems in terms of the lyapunov matrix partially supported by project conacyt 180725.,” *IFAC-PapersOnLine*, vol. 51, no. 14, pp. 136–141, 2018. 14th IFAC Workshop on Time Delay Systems TDS 2018.
- [75] Y. NISHIMURA, “Lyapunov stability for dynamical systems driven by rough paths,” *IFAC-PapersOnLine*, vol. 48, no. 11, pp. 994–999, 2015. 1st IFAC Conference onModelling, Identification andControl of Nonlinear SystemsMICNON 2015.
- [76] L. Chuang, C. Kai, L. Junguo, and T. Rongnian, “Stability and stabilization analysis of fractional-order linear systems subject to actuator saturation and disturbance,” *IFAC-PapersOnLine*, vol. 50, no. 1, pp. 9718–9723, 2017.
- [77] H. Delavari, D. Baleanu, and J. Sadati, “Stability analysis of caputo fractional-order nonlinear systems revisited,” *Nonlinear Dynamics*, vol. 67, pp. 2433–2439, 2012.
- [78] L. Chen, Y. Chai, R. Wu, and J. Yang, “Stability and stabilization of a class of nonlinear fractional-order systems with caputo derivative,” *IEEE Transactions on Circuits and Systems II: Express Briefs*, vol. 59, no. 9, pp. 602–606, 2012.
- [79] V. S. Aniščenko, *Dynamical chaos-models and experiments: appearance routes and structure of chaos in simple dynamical systems*. World scientific, 1995.
- [80] V. S. Anishchenko, V. Astakhov, A. Neiman, T. Vadivasova, and L. Schimansky-Geier, “Nonlinear dynamics of chaotic and stochastic systems: tutorial and modern developments,” 2007.
- [81] E. Ott, *Chaos in dynamical systems*. Cambridge university press, 2002.
- [82] C. A. Levano Huamaccto, “Caos en el oscilador de duffing mediante los mapas de poincaré,” 2021.
- [83] T. S. Parker and L. Chua, *Practical numerical algorithms for chaotic systems*. Springer Science & Business Media, 2012.
- [84] S. Wiggins, S. Wiggins, and M. Golubitsky, *Introduction to applied nonlinear dynamical systems and chaos*, vol. 2. Springer, 2003.
- [85] P. Palaniyandi, “On computing poincaré map by hénon method,” *Chaos, Solitons & Fractals*, vol. 39, no. 4, pp. 1877–1882, 2009.

- [86] S. H. Strogatz, *Nonlinear dynamics and chaos: with applications to physics, biology, chemistry, and engineering*. CRC press, 2018.
- [87] Z. Wang and K. Chau, *Chaos in electric drive systems: analysis, control and application*. John Wiley & Sons, 2011.
- [88] L. Xuan, S. Ahmad, A. Ullah, S. Saifullah, A. Akgül, and H. Qu, “Bifurcations, stability analysis and complex dynamics of caputo fractal-fractional cancer model,” *Chaos, Solitons & Fractals*, vol. 159, p. 112113, 2022.
- [89] M. L. Vélchez Lobato, F. Velasco Morente, and J. J. García del Hoyo, “Bifurcaciones transcíticas y ciclos límites en un modelo dinámico de competición entre dos especies. una aplicación a la pesquería de engraulis encrasicholus de la región suratlántica española,” *Estudios de economía aplicada*, 20 (3), 651-677., 2002.
- [90] J. M. Realpe Sanabria *et al.*, “Análisis de atractores caóticos por medio de exponentes de lyapunov para variaciones resistivas en un circuito chua,” 2021.
- [91] A. Wolf, J. B. Swift, H. L. Swinney, and J. A. Vastano, “Determining lyapunov exponents from a time series,” *Physica D: nonlinear phenomena*, vol. 16, no. 3, pp. 285–317, 1985.
- [92] M. Sandri, “Numerical calculation of lyapunov exponents,” *Mathematica Journal*, vol. 6, no. 3, pp. 78–84, 1996.
- [93] A. S. o. c. O. Cancer.Net Conocimiento para triunfar sobre el cáncer, “Conceptos básicos sobre el cáncer, tipo @ONLINE,” 2019.
- [94] J. Folkman, “Tumor angiogenesis: a possible control point in tumor growth,” *Annals of internal medicine*, vol. 82, no. 1, pp. 96–100, 1975.
- [95] P. S. Steeg, “Tumor metastasis: mechanistic insights and clinical challenges,” *Nature medicine*, vol. 12, no. 8, pp. 895–904, 2006.
- [96] S. Valastyan and R. A. Weinberg, “Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms,” *Cell*, vol. 147, no. 2, pp. 275–292, 2011.
- [97] F. E. Serrano, “Robust control strategies for mechanical systems,” 2022.
- [98] F. R. Rubio and M. J. L. Sánchez, *Control adaptativo y robusto*, vol. 9. Universidad de Sevilla, 1996.
- [99] K. Ogata, *Ingeniería de control moderna*. Pearson Educación, 2003.
- [100] A. Tapia, D. Efimov, M. Bernal, L. Fridman, and A. Polyakov, “A polytopic strategy for improved non-asymptotic robust control via implicit lyapunov functions,” *Nonlinear Analysis: Hybrid Systems*, vol. 39, p. 100988, 2021.

- [101] J. Guerrero-Castellanos, H. Rifaï, V. Arnez-Paniagua, J. Linares-Flores, L. Saynes-Torres, and S. Mohammed, “Robust active disturbance rejection control via control lyapunov functions: Application to actuated-ankle-foot-orthosis,” *Control Engineering Practice*, vol. 80, pp. 49–60, 2018.
- [102] S. V. Raković, “Robust control minkowski–lyapunov functions,” *Automatica*, vol. 125, p. 109437, 2021.
- [103] Y. Satoh, M. Iwashita, and O. Sakata, “Robust adaptive trajectory tracking of nonlinear systems based on input-to-state stability tracking control lyapunov functions,” *IFAC-PapersOnLine*, vol. 54, no. 14, pp. 388–393, 2021. 3rd IFAC Conference on Modelling, Identification and Control of Nonlinear Systems MICNON 2021.
- [104] R. Yang and L. Sun, “Finite-time robust control of a class of nonlinear time-delay systems via lyapunov functional method,” *Journal of the Franklin Institute*, vol. 356, no. 3, pp. 1155–1176, 2019.
- [105] F. E. Serrano, “Mathematical definition of uncertainties found in dynamics systems,” 2022.
- [106] G. Zames, “Feedback and optimal sensitivity: Model reference transformations, multiplicative seminorms, and approximate inverses,” *IEEE Transactions on automatic control*, vol. 26, no. 2, pp. 301–320, 1981.
- [107] S. Skogestad and I. Postlethwaite, *Multivariable feedback control: analysis and design*, vol. 2. Citeseer, 2007.
- [108] K. Zhou and J. C. Doyle, *Essentials of robust control*, vol. 104. Prentice hall Upper Saddle River, NJ, 1998.
- [109] E. C. Vivas González, “Control del helicóptero 2d usando métodos de control robusto h infinito,” *Departamento de Ingeniería Eléctrica y Electrónica*, 2011.
- [110] Z. Wang, X. Tian, Q. Mai, and H. Liu, “Fixed-time composite robust h_∞ tracking control of marine surface vessels based on the barrier lyapunov function and an event-triggered strategy,” *Ocean Engineering*, vol. 261, p. 112113, 2022.
- [111] B. Niu and J. Zhao, “Robust h_∞ control for a class of switched nonlinear cascade systems via multiple lyapunov functions approach,” *Applied Mathematics and Computation*, vol. 218, no. 11, pp. 6330–6339, 2012.
- [112] J. Llanos-Pérez, J. Betancourt-Mar, G. Cocho, R. Mansilla, and J. M. Nieto-Villar, “Phase transitions in tumor growth: Iii vascular and metastasis behavior,” *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, vol. 462, pp. 560–568, 2016.

- [113] E. Izquierdo-Kulich, I. Rebelo, E. Tejera, and J. Nieto-Villar, “Phase transition in tumor growth: I avascular development,” *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, vol. 392, no. 24, pp. 6616–6623, 2013.
- [114] J. Llanos-Pérez, A. Betancourt-Mar, M. P. De Miguel, E. Izquierdo-Kulich, M. Royuela-García, E. Tejera, and J. Nieto-Villar, “Phase transitions in tumor growth: Ii prostate cancer cell lines,” *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, vol. 426, pp. 88–92, 2015.
- [115] R. Martin, S. Montero, E. Silva, M. Bizzarri, G. Cocho, R. Mansilla, and J. Nieto-Villar, “Phase transitions in tumor growth: V what can be expected from cancer glycolytic oscillations?,” *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, vol. 486, pp. 762–771, 2017.
- [116] I. Blekhman, A. Fradkov, H. Nijmeijer, and A. Y. Pogromsky, “On self-synchronization and controlled synchronization,” *Systems & Control Letters*, vol. 31, no. 5, pp. 299–305, 1997.
- [117] I. Blekhman, P. Landa, and M. Rosenblum, “Synchronization and chaotization in interacting dynamical systems,” *Applied Mechanics Reviews*, vol. 48, pp. 733–752, 1995.
- [118] H. Mohammadi and M. Kheshti, “Long-life control of tumor growth via synchronizing to a less severe case,” *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 68, p. 102727, 2021.
- [119] R. Garrappa, “Numerical solution of fractional differential equations: A survey and a software tutorial,” *Mathematics*, vol. 6, no. 2, p. 16, 2018.
- [120] O. website of Raspberry, “¿que es raspberry pi?@ONLINE,” 2018.