

# ACTAS

DE LAS

## XXXVIII Jornadas de Automática

Gijón · Palacio de Congresos · 6, 7 y 8 de Septiembre de 2017



Universidad de Oviedo  
*Universidá d'Uviéu*  
*University of Oviedo*



**CEA**  
Comité Español  
de Automática

Colabora

**Gijón**

Convention Bureau



Actas de

**XXXVIII**

**Jornadas de Automática**

© 2017 Universidad de Oviedo  
© Los autores

Servicio de Publicaciones de la Universidad de Oviedo  
Campus de Humanidades. Edificio de Servicios. 33011 Oviedo (Asturias)  
Tel. 985 10 95 03 Fax 985 10 95 07  
[http: www.uniovi.es/publicaciones](http://www.uniovi.es/publicaciones)  
[servipub@uniovi.es](mailto:servipub@uniovi.es)

DL AS 2749-2017

ISBN: 978-84-16664-74-0

Todos los derechos reservados. De conformidad con lo dispuesto en la legislación vigente, podrán ser castigados con penas de multa y privación de libertad quienes reproduzcan o plagien, en todo o en parte, una obra literaria, artística o científica, fijada en cualquier tipo y soporte, sin la preceptiva autorización.

## Prefacio

Las *Jornadas de Automática* se celebran desde hace **40 años** en una universidad nacional facilitando el encuentro entre expertos en esta área en un foro que permite la puesta en común de las nuevas ideas y proyectos en desarrollo. Al mismo tiempo, propician la siempre necesaria colaboración entre investigadores del ámbito de la Ingeniería de Control y Automática, así como de campos afines, a la hora de abordar complejos proyectos de investigación multidisciplinares.

En esta ocasión, las Jornadas estarán organizadas por la Universidad de Oviedo y se han celebrado del 6 al 8 de septiembre de 2017 en el Palacio de Congresos de Gijón, colaborando tanto la Escuela Politécnica de Ingeniería de Gijón (EPI) como el Departamento de Ingeniería Eléctrica, Electrónica de Computadores y de Sistemas del que depende el Área de Ingeniería de Sistemas y Automática.

Además de las habituales actividades científicas y culturales, esta edición es muy especial al celebrarse el **50 aniversario de la creación de CEA**, Comité Español de Automática. Igualmente este año se conmemora el 60 aniversario de la Federación Internacional del Control Automático de la que depende CEA. Así se ha llevado a cabo la presentación del libro que se ha realizado bajo la coordinación de D. Sebastián Dormido, sobre la historia de la Automática en España en una sesión en la que han participado todos los ex-presidentes de CEA conjuntamente con el actual, D. Joseba Quevedo.

Igualmente hemos contado con la presencia de conferenciantes de prestigio para las sesiones plenarias, comunicaciones y ponencias orales en las reuniones de los 9 grupos temáticos, contribuciones en formato póster. Se ha celebrado también el concurso de CEABOT, así como una nueva Competición de Drones, con el ánimo de involucrar a más estudiantes de últimos cursos de Grado/Máster.

En el marco de las actividades culturales programadas se ha podido efectuar un recorrido en el casco antiguo situado en torno al Cerro de Santa Catalina y visitar la Laboral.

Gijón, septiembre de 2017

Hilario López  
Presidente del Comité Organizador



## Program Committee

Antonio Agudo	Institut de Robòtica i Informàtica Industrial
Rosa M Aguilar	University of La Laguna.
Luciano Alonso	University of Cantabria
Ignacio Álvarez García	Universidad de Oviedo
Antonio Javier Artuñedo García	Centre for Automation and Robotics (CSIC-UPM)
José M. Azorín	Miguel Hernandez University of Elche
Pedro Balaguer	Universitat Jaume I
Antonio Javier Barragán Piña	Universidad de Huelva
Alfonso Baños	Universidad de Murcia
Guillermo Bejarano	University of Seville
Gerardo Beruvides	Centro de Automática y Robótica
Carlos Bordons	University of Seville
Jose Manuel Bravo	University of Huelva
Jose Luis Calvo-Rolle	University of A Coruña
Fernando Castaño Romero	Centro de Automática y Robótica (UPM -CSIC)
José Luis Casteleiro-Roca	University of Coruña
Alvaro Castro-Gonzalez	Universidad Carlos III de Madrid
Ramon Costa-Castelló	Universitat Politècnica de Catalunya
Abel A. Cuadrado	University of Oviedo
Arturo De La Escalera	Universidad Carlos III de Madrid
Emma Delgado	Universidad de Vigo
Jose-Luis Diez	Universitat Politecnica de Valencia
Manuel Domínguez	Universidad de León
Juan Manuel Escaño	Universidad de Sevilla
Mario Francisco	University of Salamanca
Maria Jesus Fuente	Universidad de Valladolid
Juan Garrido	Universtiy of Cordoba
Antonio Giménez	Universidad de Almeria
Evelio Gonzalez	Universidad de La Laguna
José-Luis Guzmán	Universidad de Almería
Rodolfo Haber	Center for Automation and Robotics (UPM-CSIC)
César Ernesto Hernández	Universidad de Almería
Eloy Irigoyen	UPV/EHU
Agustin Jimenez	Universidad PolitÁcnica de Madrid
Emilio Jiménez	University of La Rioja
Jesus Lozano	Universidad de Extremadura
Jorge Luis Madrid	Centro de Automática y Robótica
Luis Magdalena	Universidad Politécnic de Madrid
David Martin Gomez	Universidad Carlos III de Madrid
Fernando Matia	Universidad Politecnica de Madrid
Joaquim Melendez	Universitat de Girona
Juan Mendez	Universidad de La Laguna
Luis Moreno	Universidad Carlos III de Madrid
María Dolores Moreno Rabel	Universidad de Extremadura
David Muñoz	Universidad de Sevilla
Antonio José Muñoz-Ramirez	Universidad de Málaga
Jose Luis Navarro	Universidad Politecnica de Valencia
Manuel G. Ortega	University of Seville
Andrzej Pawlowski	UNED
Mercedes Perez de La Parte	University of La Rioja
Ignacio Peñarrocha	Universitat Jaume I de Castelló, Spain
José Luis Pitarch	Universidad de Valladolid

Daniel Pérez	University of Oviedo
Emilio Pérez	Universitat Jaume I
Juan Pérez Oria	Universidad de Cantabria
MiguelÁngel Ridao	Universidad de Sevilla
Gregorio Sainz-Palmero	Universidad de Valladolid
Antonio Sala	Universitat Politecnica de Valencia
Ester Sales-Setién	Universitat Jaume I
Jose Sanchez	UNED
Javier Sanchis Saez	Universitat Politecnica de Valencia (UPV)
José Pedro Santos	ITEFI-CSIC
Matilde Santos	Universidad Complutense de Madrid
Alvaro Serna	University of Valladolid
José Enrique Simó	Universidad Politécnica de Valencia
José A. Somolinos	ETS I Navales. Universidad Politecnica de Madrid
Fernando Tadeo	Univ. of Valladolid
Alejandro Tapia	Universidad de Loyola Andalucía
David Tena	Universitat Jaume I
Jesús Torres	Universidad de La Laguna
Pedro M. Vallejo	Universidad de Salamanca
Guilherme Vianna	Universidad de Sevilla
Alejandro Vignoni	AI2 - UPV
Ramón Vilanova	UAB
Francisco Vázquez	Universidad de Cordoba
Jesús M. Zamarreño	University of Valladolid

## Revisores Adicionales

Al-Kaff, Abdulla

Balbastre, Patricia  
Beltrán de La Cita, Jorge  
Bermudez-Cameo, Jesus  
Blanco-Claraco, Jose-Luis  
Blanes, Francisco  
Bonin-Font, Francisco

Cancela, Brais

Ferraz, Luis

Garita, Cesar  
Gimenez, Antonio  
Gruber, Patrick  
Guindel, Carlos

Hernandez Ruiz, Alejandro  
Hernandez, Daniel

Jardón Huete, Alberto

López, Amable

Marin, Raul  
Marín Plaza, Pablo  
Mañanas, Miguel Angel  
Morales, Rafael  
Moreno, Francisco-Angel

Núñez, Luis Ramón

Ponz Vila, Aurelio  
Posadas-Yague, Juan-Luis  
Poza-Luján, Jose-Luis  
Pumarola, Albert

Raya, Rafael  
Revestido Herrero, Elías  
Rocon, Eduardo  
Ruiz Sarmiento, José Raúl  
Ruiz, Adria

Torres, Jose Luis

Vaquero, Victor



## Table of Contents

---

### Ingeniería de Control

---

TÚNEL DE AGUA PARA PRUEBAS Y CARACTERIZACIÓN DE DISEÑOS EXPERIMENTALES DE TURBINAS HIDROCINÉTICAS .....	1
<i>Eduardo Alvarez, Manuel Rico-Secades, Antonio Javier Calleja Rodríguez, Joaquín Fernández Francos, Aitor Fernández Jiménez, Mario Alvarez Fernández and Samuel Camba Fernández</i>	
Reduction of population variability in protein expression: A control engineering approach.	8
<i>Yadira Boada, Alejandro Vignoni and Jesús Picó</i>	
CONTROL ROBUSTO DEL PH EN FOTOBIORREACTORES MEDIANTE RECHAZO ACTIVO DE PERTURBACIONES .....	16
<i>José Carreño, Jose Luis Guzman, José Carlos Moreno and Rodolfo Villamizar</i>	
Control reset para maniobra de cambio de carril y validación con CarSim .....	23
<i>Miguel Cerdeira, Pablo Falcón, Antonio Barreiro, Emma Delgado and Miguel Díaz-Cacho</i>	
Maniobra de aterrizaje automática de una Cessna 172P modelada en FlightGear y controlada desde un programa en C .....	31
<i>Mario de La Rosa, Antonio Javier Gallego and Eduardo Fernández</i>	
Alternativas para el control de la red eléctrica aislada en parques eólicos marinos .....	38
<i>Carlos Díaz-Sanahuja, Ignacio Peñarrocha, Ricardo Vidal-Albalade and Ester Sales-Setién</i>	
CONTROL PREDICTIVO DISTRIBUIDO UTILIZANDO MODELOS DIFUSOS PARA LA NEGOCIACIÓN ENTRE AGENTES .....	46
<i>Lucía Fargallo, Silvana Roxani Revollar Chavez, Mario Francisco, Pastora Vega and Antonio Cembellín</i>	
Control Predictivo en el espacio de estados de un captador solar tipo Fresnel .....	54
<i>Antonio Javier Gallego, Mario de La Rosa and Eduardo Fernández</i>	
Control predictivo para la operación eficiente de una planta formada por un sistema de desalación solar y un invernadero .....	62
<i>Juan Diego Gil Vergel, Lidia Roca, Manuel Berenguel, Alba Ruiz Aguirre, Guillermo Zaragoza and Antonio Giménez</i>	
Depuración de Aguas Residuales en la Industria 4.0 .....	70
<i>Jesus Manuel Gomez-De-Gabriel, Ana María Jiménez Arévalo, Laura Eiroa Mateo and Fco. Javier Fernández-De-Cañete-Rodríguez</i>	
Control robusto con QFT del pH en un fotobioreactor raceway .....	77
<i>Ángeles Hoyo Sánchez, Jose Luis Guzman, Jose Carlos Moreno and Manuel Berenguel</i>	
Revisión sistemática de la literatura en ingeniería de sistemas. Caso práctico: técnicas de estimación distribuida de sistemas ciberfísicos .....	84
<i>Carmelina Ierardi, Luis Orihuela Espina, Isabel Jurado Flores, Álvaro Rodríguez Del Nozal and Alejandro Tapia Córdoba</i>	
Desarrollo de un Controlador Predictivo para Autómatas programables basado en la normativa IEC 61131-3 .....	92
<i>Pablo Krupa, Daniel Limon and Teodoro Alamo</i>	
Diseño de un emulador de aerogenerador de velocidad variable DFIG y control de pitch ...	100
<i>Manuel Lara Ortiz, Juan Garrido Jurado and Francisco Vázquez Serrano</i>	

Observación de la fracción de agua líquida en pilas de combustible tipo PEM de cátodo abierto.....	108
<i>Julio Luna and Ramon Costa-Castelló</i>	
Control Predictivo Basado en Datos.....	115
<i>José María Manzano, Daniel Limón, Teodoro Álamo and Jan Peter Calliess</i>	
Control MPC basado en un modelo LTV para seguimiento de trayectoria con estabilidad garantizada.....	122
<i>Sara Mata, Asier Zubizarreta, Ione Nieva, Itziar Cabanes and Charles Pinto</i>	
Implementación y evaluación de controladores basados en eventos en la norma IEC-61499.	130
<i>Oscar Miguel-Escrig, Julio-Ariel Romero-Pérez and Esteban Querol-Dolz</i>	
AUTOMATIZACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE UNA INSTALACIÓN DE ENSAYO DE MOTORES.....	138
<i>Alfonso Poncela Méndez, Miguel Ochoa Vega, Eduardo J. Moya de La Torre and F. Javier García Ruíz</i>	
OPTIMIZACIÓN Y CONTROL EN CASCADA DE TEMPERATURA DE RECINTO MEDIANTE SISTEMAS DE REFRIGERACIÓN.....	146
<i>David Rodríguez, José Enrique Alonso Alfaya, Guillermo Bejarano Pellicer and Manuel G. Ortega</i>	
Diseño LQ e implementación distribuida para la estimación de estado.....	154
<i>Álvaro Rodríguez Del Nozal, Luis Orihuela, Pablo Millán Gata, Carmelina Ierardi and Alejandro Tapia Córdoba</i>	
Estimación de fugas en un sistema industrial real mediante modelado por señales aditivas.	160
<i>Ester Sales-Setién, Ignacio Peñarrocha and David Tena</i>	
Advanced control based on MPC ideas for offshore hydrogen production.....	167
<i>Alvaro Serna, Fernando Tadeo and Julio. E Normey-Rico</i>	
Transfer function parameters estimation by symmetric send-on-delta sampling.....	174
<i>José Sánchez, María Guinaldo, Sebastián Dormido and Antonio Visioli</i>	
An Estimation Approach for Process Control based on Asymmetric Oscillations.....	181
<i>José Sánchez, María Guinaldo Losada, Sebastian Dormido, José Luis Fernández Marrón and Antonio Visioli</i>	
Robust PI controller for disturbance attenuation and its application for voltage regulation in islanded microgrid.....	189
<i>Ramon Vilanova, Carles Pedret and Orlando Arrieta</i>	
Infraestructura para explotación de datos de un simulador azucarero.....	197
<i>Jesús M. Zamarreño, Cristian Pablos, Alejandro Merino, L. Felipe Acebes and De Prada César</i>	
<hr/>	
<b>Automar</b>	
<hr/>	
INFRAESTRUCTURA PARA ESTUDIAR ADAPTABILIDAD Y TRANSPARENCIA EN EL CENTRO DE CONTROL VERSÁTIL.....	203
<i>Juan Antonio Bonache Seco, José Antonio Lopez Orozco, Eva Besada Portas and Jesús Manuel de La Cruz</i>	
ARQUITECTURA DE CONTROL HÍBRIDA PARA LA NAVEGACIÓN DE VEHÍCULOS SUBMARINOS NO TRIPULADOS.....	211
<i>Francisco J. Lastra, Jesús A. Trujillo, Francisco J. Velasco and Elías Revestido</i>	

Exploración y Reconstrucción 3D de Fondos Marinos Mediante AUVs y Sensores Acústicos .....	218
<i>Oscar L. Manrique Garcia, Mario Andrei Garzon Oviedo and Antonio Barrientos</i>	
AUTOMATIZACIÓN DE MANIOBRAS PARA UN TEC DE 2GdL .....	226
<i>Marina Pérez de La Portilla, José Andrés Somolinos Sánchez, Amable López Piñeiro, Rafael Morales Herrera and Eva Segura</i>	
MERBOTS PROJECT: OVERALL DESCRIPTION, MULTISENSORY AUTONOMOUS PERCEPTION AND GRASPING FOR UNDERWATER ROBOTICS INTERVENTIONS .....	232
<i>Pedro J. Sanz, Raul Marin, Antonio Peñalver, David Fornas and Diego Centelles</i>	
<hr/> <b>Bioingeniería</b> <hr/>	
MARCADORES CUADRADOS Y DEFORMACIÓN DE OBJETOS EN NAVEGACIÓN QUIRÚRGICA CON REALIDAD AUMENTADA .....	238
<i>Eliana Aguilar, Oscar Andres Vivas and Jose Maria Sabater-Navarro</i>	
Entrenamiento robótico de la marcha en pacientes con Parálisis Cerebral: definición de objetivos, propuesta de tratamiento e implementación clínica preliminar .....	244
<i>Cristina Bayón, Teresa Martín-Lorenzo, Beatriz Moral-Saiz, Óscar Ramírez, Álvaro Pérez-Somarriba, Sergio Lerma-Lara, Ignacio Martínez and Eduardo Rocon</i>	
PREDICCIÓN DE ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA EN ENTORNOS INTELIGENTES PARA PERSONAS CON MOVILIDAD REDUCIDA .....	251
<i>Arturo Bertomeu-Motos, Santiago Ezquerro, Juan Antonio Barios, Luis Daniel Lledó, Francisco Javier Badesa and Nicolas Garcia-Aracil</i>	
Sistema de Visión Estereoscópico para el guiado de un Robot Quirúrgico en Operaciones de Cirugía Laparoscópica HALS.....	256
<i>Carlos Castedo Hernández, Rafael Estop Remacha, Eusebio de La Fuente López and Lidia Santos Del Blanco</i>	
Head movement assessment of cerebral palsy users with severe motor disorders when they control a computer thought eye movements.....	264
<i>Alejandro Clemotte, Miguel A. Velasco and Eduardo Rocon</i>	
Diseño de un sensor óptico de fuerza para exoesqueletos de mano.....	270
<i>Jorge Diez Pomares, Andrea Blanco Ivorra, José María Catalan Orts, Francisco Javier Badesa Clemente, José María Sabater and Nicolas Garcia Aracil</i>	
POSIBILIDADES DEL USO DE TRAMAS ARTIFICIALES DE IMAGEN MOTORA PARA UN BCI BASADO EN EEG .....	276
<i>Josep Dinarès-Ferran, Christoph Guger and Jordi Solé-Casals</i>	
EFFECTOS SOBRE LA ERD EN TAREAS DE CONTROL DE EXOESQUELETO DE MANO EMPLEANDO BCI.....	282
<i>Santiago Ezquerro, Juan Antonio Barios, Arturo Bertomeu-Motos, Luisa Lorente, Nuria Requena, Irene Delegido, Francisco Javier Badesa and Nicolas Garcia-Aracil</i>	
Formulación Topológica Adaptada para la Simulación y Control de Exoesqueletos Accionados con Transmisiones Harmonic Drive.....	288
<i>Andres Hidalgo Romero and Eduardo Rocon</i>	

Identificación de contracciones isométricas de la extremidad superior en pacientes con lesión medular incompleta mediante características espectrales de la electromiografía de alta densidad (HD-EMG) .....	296
<i>Mislav Jordanic, Mónica Rojas-Martínez, Joan Francesc Alonso, Carolina Migliorelli and Miguel Ángel Mañanas</i>	
Diseño de una plataforma para analizar el efecto de la estimulación mecánica aferente en el temblor de pacientes con temblor esencial .....	302
<i>Julio S. Lora, Roberto López, Jesús González de La Aleja and Eduardo Rocon</i>	
DEFINICIÓN DE UN PROTOCOLO PARA LA MEDIDA PRECISA DEL RANGO CERVICAL EMPLEANDO TECNOLOGÍA INERCIAL .....	308
<i>Álvaro Martín, Rafael Raya, Cristina Sánchez, Rodrigo Garcia-Carmona, Oscar Ramirez and Abraham Otero</i>	
SISTEMA BRAIN-COMPUTER INTEFACE DE NAVEGACIÓN WEB ORIENTADO A PERSONAS CON GRAVE DISCAPACIDAD.....	313
<i>Víctor Martínez-Cagigal, Javier Gómez-Pilar, Daniel Álvarez, Eduardo Santamaría-Vázquez and Roberto Hornero</i>	
ESTRATEGIAS DE NEUROESTIMULACIÓN TRANSCRANEAL POR CORRIENTE DIRECTA PARA MEJORA COGNITIVA .....	320
<i>Silvia Moreno Serrano, Mario Ortiz and José María Azorín Poveda</i>	
COMPARATIVA DE ALGORITMOS PARA LA DETECCIÓN ONLINE DE IMAGINACIÓN MOTORA DE LA MARCHA BASADO EN SEÑALES DE EEG .....	328
<i>Marisol Rodriguez-Ugarte, Irma Nayeli Angulo Sherman, Eduardo Iáñez and Jose M. Azorin</i>	
DETECCIÓN, MEDIANTE UN GUANTE SENSORIZADO, DE MOVIMIENTOS SELECCIONADOS EN UN SISTEMA ROBOTIZADO COLABORATIVO PARA HALS	334
<i>Lidia Santos, José Luis González, Eusebio de La Fuente, Juan Carlos Fraile and Javier Pérez Turiel</i>	
BIOSENSORES PARA CONTROL Y SEGUIMIENTO PATOLOGÍAS REUMATOIDES .....	340
<i>Amparo Tirado, Raúl Marín, José V Martí, Miguel Belmonte and Pedro Sanz</i>	
Assessment of tremor severity in patients with essential tremor using smartwatches .....	347
<i>Miguel A. Velasco, Roberto López-Blanco, Juan P. Romero, M. Dolores Del Castillo, J. Ignacio Serrano, Julián Benito-León and Eduardo Rocon</i>	
INTERFAZ CEREBRO-ORDENADOR PARA EL CONTROL DE UNA SILLA DE RUEDAS A TRAVÉS DE DOS PARADIGMAS DE NAVEGACIÓN .....	353
<i>Fernández-Rodríguez Álvaro, Velasco-Álvarez Francisco and Ricardo Ron-Angevin</i>	
<hr/>	
<b>Control Inteligente</b>	
Aprendizaje por Refuerzo para sistemas lineales discretos con dinámica desconocida: Simulación y Aplicación a un Sistema Electromecánico .....	360
<i>Henry Diaz, Antonio Sala and Leopoldo Armesto</i>	
Diseño de sistemas de control en cascada clásico y borroso para el seguimiento de trayectorias .....	368
<i>Javier G. Gonzalez, Rodolfo Haber, Fernando Matia and Marcelino Novo</i>	

ANÁLISIS FORMAL DE LA DINÁMICA DE SISTEMAS NO LINEALES MEDIANTE REDES NEURONALES.....	376
<i>Eloy Irigoyen, Mikel Larrea, A. Javier Barragán, Miguel Ángel Martínez and José Manuel Andújar</i>	
Predicción de la energía renovable proveniente del oleaje en las islas de Fuerteventura y Lanzarote. ....	384
<i>G.Nicolás Marichal, Deivis Avila, Ángela Hernández, Isidro Padrón and José Ángel Rodríguez</i>	
Aplicación de Redes Neuronales para la Estimación de la Resistencia al Avance en Buques	393
<i>Daniel Marón Blanco and Matilde Santos</i>	
Novel Fuzzy Torque Vectoring Controller for Electric Vehicles with per-wheel Motors . . . .	401
<i>Alberto Parra, Martín Dendaluze, Asier Zubizarreta and Joshué Pérez</i>	
REPOSTAJE EN TIERRA DE UN AVIÓN MEDIANTE ALGORITMOS GENÉTICOS .	408
<i>Elías Plaza and Matilde Santos</i>	
VISUALIZACIÓN WEB INTERACTIVA PARA EL ANÁLISIS DEL CHATTER EN LAMINACIÓN EN FRÍO.....	416
<i>Daniel Pérez López, Abel Alberto Cuadrado Vega and Ignacio Díaz Blanco</i>	
BANCADA PARA ANÁLISIS INTELIGENTE DE DATOS EN MONITORIZACIÓN DE SALUD ESTRUCTURAL.....	424
<i>Daniel Pérez López, Diego García Pérez, Ignacio Díaz Blanco and Abel Alberto Cuadrado Vega</i>	
CONTROL DE UN VEHÍCULO CUATRIRROTOR BASADO EN REDES NEURONALES.....	431
<i>Jesus Enrique Sierra and Matilde Santos</i>	
CONTROL PREDICTIVO FUZZY CON APLICACIÓN A LA DEPURACIÓN BIOLÓGICA DE FANGOS ACTIVADOS.....	437
<i>Pedro M. Vallejo Llamas and Pastora Vega Cruz</i>	
<hr/> <b>Educación en Automática</b> <hr/>	
REFLEXIONES SOBRE EL VALOR DOCENTE DE UNA COMPETICION DE DRONES EN LA EDUCACIÓN PARA EL CONTROL.....	445
<i>Ignacio Díaz Blanco, Alvaro Escanciano Urigüen, Antonio Robles Alvarez and Hilario López García</i>	
Uso del Haptic Paddle con aprendizaje basado en proyectos .....	451
<i>Juan M. Gandarias, Antonio José Muñoz-Ramírez and Jesus Manuel Gomez-De-Gabriel</i>	
REPRESENTACION INTEGRADA DE ACCIONAMIENTOS MECANICOS Y CONTROL DE EJES ORIENTADA A LA COMUNICACIÓN Y DOCENCIA EN MECATRONICA .....	457
<i>Julio Garrido Campos, David Santos Esterán, Juan Sáez López and José Ignacio Armesto Quiroga</i>	
Construcción y modelado de un prototipo fan & plate para prácticas de control automático	465
<i>Cristina Lampon, Javier Martin, Ramon Costa-Castelló and Muppaneni Lokesh Chowdary</i>	

EDUCACION EN AUTOMATICA E INDUSTRIA 4.0 MEDIANTE LA APLICACIÓN DE TECNOLOGÍAS 3D .....	471
<i>Jose Ramon Llata, Esther Gonzalez-Sarabia, Carlos Torre-Ferrero and Ramon Sancibrian</i>	
Desarrollo e implementación de un sistema de control en una planta piloto hibrida.....	479
<i>Maria P. Marcos, Cesar de Prada and Jose Luis Pitarch</i>	
LA INFORMÁTICA INDUSTRIAL EN LAS INGENIERÍAS INDUSTRIALES .....	486
<i>Rogelio Mazaeda, Eusebio de La Fuente López, José Luis González, Eduardo J. Moya de La Torre, Miguel Angel García Blanco, Javier García Ruiz, María Jesús de La Fuente Aparicio, Gregorio Sainz Palmero and Smaranda Cristea</i>	
Ventajas docentes de un flotador magnético para la experimentación de técnicas control ..	495
<i>Eduardo Montijano, Carlos Bernal, Carlos Sagües, Antonio Bono and Jesús Sergio Artal</i>	
PROGRAMACIÓN ATRACTIVA DE PLC .....	502
<i>Eduardo J. Moya de La Torre, F. Javier García Ruíz, Alfonso Poncela Méndez and Victor Barrio Lángara</i>	
MODERNIZACIÓN DE EQUIPO FEEDBACK MS-150 PARA EL APRENDIZAJE ACTIVO EN INGENIERÍA DE CONTROL .....	510
<i>Perfecto Reguera Acevedo, Miguel Ángel Prada Medrano, Antonio Morán Álvarez, Juan José Fuertes Martínez, Manuel Domínguez González and Serafín Alonso Castro</i>	
INNOVACIÓN PEDAGÓGICA EN LA FORMACIÓN DEL PERFIL PROFESIONAL PARA EL DESARROLLO DE PROYECTOS DE AUTOMATIZACIÓN INDUSTRIAL A TRAVÉS DE UNA APROXIMACIÓN HOLÍSTICA. ....	517
<i>Juan Carlos Ríos, Zaneta Babel, Daniel Martínez, José María Paredes, Luis Alonso, Pablo Hernández, Alejandro García, David Álvarez, Jorge Miranda, Constantino Manuel Valdés and Jesús Alonso</i>	
Aprendiendo Simulación de Eventos Discretos con JaamSim .....	522
<i>Enrique Teruel and Rosario Aragüés</i>	
RED NEURONAL AUTORREGRESIVA NO LINEAL CON ENTRADAS EXÓGENAS PARA LA PREDICCIÓN DEL ELECTROENCEFALOGRAMA FETAL...	528
<i>Rosa M Aguilar, Jesús Torres and Carlos Martín</i>	
ANÁLISIS DEL COEFICIENTE DE TRANSFERENCIA DE MATERIA EN REACTORES RACEWAYS.....	534
<i>Marta Barceló, Jose Luis Guzman, Francisco Gabriel Acién, Ismael Martín and Jorge Antonio Sánchez</i>	
MODELADO DINÁMICO DE UN SISTEMA DE ALMACENAMIENTO DE FRÍO VINCULADO A UN CICLO DE REFRIGERACIÓN .....	539
<i>Guillermo Bejarano Pellicer, José Joaquín Suffo, Manuel Vargas and Manuel G. Ortega</i>	
Predictor Intervalar basado en hiperplano soporte .....	547
<i>José Manuel Bravo Caro, Manuel Vasallo Vázquez, Emilian Cojocarú and Teodoro Alamo Cantarero</i>	
Dynamic simulation applied to refinery hydrogen networks .....	555
<i>Anibal Galan Prado, Cesar De Prada, Gloria Gutierrez, Rafael Gonzalez and Daniel Sarabia</i>	

APROXIMACIÓN DE MODELOS ALGEBRAICOS MEDIANTE ALAMO Y ECOSIMPRO .....	563
<i>Carlos Gómez Palacín, José Luis Pitarch, Gloria Gutiérrez and Cesar De Prada</i>	
A Causal Model to Analyze Aircraft Collision Avoidance Deadlock Scenarios .....	569
<i>Miquel Àngel Piera Eroles, Julia de Homdedeu, Maria Del Mar Tous, Thimjo Koca and Marko Radanovic</i>	
ONLINE DECISION SUPPORT FOR AN EVAPORATION NETWORK .....	575
<i>José Luis Pitarch, Marc Kalliski, Carlos Gómez Palacín, Christian Jasch and Cesar De Prada</i>	
Predicción de la irradiancia a partir de datos de satélite mediante deep learning .....	582
<i>Javier Pérez, Jorge Segarra-Tamarit, Hector Beltran, Carlos Ariño, José Carlos Alfonso Gil, Aleks Attanasio and Emilio Pérez</i>	
MODELO DINÁMICO ORIENTADO AL TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA .....	589
<i>Gabriel Pérez Rodríguez and Fernando Morilla</i>	
Modelado y optimización de la operación de un sistema de bombeo de múltiples depósitos	596
<i>Roberto Sanchis Llopis and Ignacio Peñarrocha</i>	
DEVELOPMENT OF A GREY MODEL FOR A MEDIUM DENSITY FIBREBOARD DRYER IN ECOSIMPRO .....	604
<i>Pedro Santos, Jose Luis Pitarch and César de Prada</i>	
DETECCIÓN AUTOMÁTICA DE FALLOS MEDIANTE MONITORIZACIÓN Y OPTIMIZACIÓN DE LAS FECHAS DE LIMPIEZA PARA INSTALACIONES FOTOVOLTAICAS .....	611
<i>Jorge Segarra-Tamarit, Emilio Pérez, Hector Beltran, Enrique Belenguer and José Luis Gandía</i>	
Modelado de micro-central hidráulica para el diseño de controladores con aplicación en regiones aisladas de Honduras .....	618
<i>Alejandro Tapia Córdoba, Pablo Millán Gata, Fabio Gómez-Estern Aguilar, Carmelina Ierardi and Álvaro Rodríguez Del Nozal</i>	
FRAMEWORK PARA EL MODELADO DE UN LAGO DE DATOS .....	626
<i>J.M Torres, R.M. Aguilar, C.A. Martin and S. Diaz</i>	
SIMULADOR CARDIOVASCULAR PARA ENSAYO DE ROBOTS DE NAVEGACION AUTONOMA .....	633
<i>José Emilio Traver, Juan Francisco Ortega Morán, Ines Tejado, J. Blas Pagador, Fei Sun, Raquel Pérez-Aloe, Blas M. Vinagre and F. Miguel Sánchez Margallo</i>	
PLANIFICACION DE LA PRODUCCION BASADA EN CONTROL PREDICTIVO PARA PLANTAS TERMOSOLARES .....	641
<i>Manuel Jesús Vasallo Vázquez, José Manuel Bravo Caro, Emilian Cojocarú and Manuel Emilio Gegundez Arias</i>	
Evaluación multicriterio para la optimización de redes de energía .....	649
<i>Ascensión Zafra Cabeza, Rafael Espinosa, Miguel Àngel Ridao Carlini and Carlos Bordóns Alba</i>	
Percibiendo el entorno en los robots sociales del RoboticsLab .....	657
<i>Fernando Alonso Martín, Jose Carlos Castillo Montoya, Àlvaro Castro-Gonzalez, Juan José Gamboa, Marcos Maroto Gómez, Sara Marqués Villaroya, Antonio J. Pérez Vidal and Miguel Àngel Salichs</i>	

DISEÑO DE UNA PRÓTESIS DE MANO ADAPTABLE AL CRECIMIENTO .....	664
<i>Marta Ayats and Raul Suarez</i>	
COOPERATIVISMO BIOINSPIRADO BASADO EN EL COMPORTAMIENTO DE LAS HORMIGAS .....	672
<i>Brayan Bermudez, Kristel Novoa and Miguel Valbuena</i>	
PROCEDIMIENTO DE DISEÑO DE UN EXOESQUELETO DE MIEMBRO SUPERIOR PARA SOPORTE DE CARGAS .....	680
<i>Andrea Blanco Ivorra, Jorge Diez Pomares, David Lopez Perez, Francisco Javier Badesa Clemente, Miguel Ignacio Sanchez and Nicolas Garcia Aracil</i>	
Estructura de control en ROS y modos de marcha basados en máquinas de estados de un robot hexápodo .....	686
<i>Raúl Cebolla Arroyo, Jorge De Leon Rivas and Antonio Barrientos</i>	
USING AN UAV TO GUIDE THE TELEOPERATION OF A MOBILE MANIPULATOR .....	694
<i>Josep Arnau Claret and Luis Basañez</i>	
Estudio de los patrones de marcha para un robot hexápodo en tareas de búsqueda y rescate .....	701
<i>Jorge De León Rivas and Antonio Barrientos</i>	
SISTEMA DE INTERACCIÓN VISUAL PARA UN ROBOT SOCIAL .....	709
<i>Mario Domínguez López, Eduardo Zalama Casanova, Jaime Gómez García-Bermejo and Samuel Marcos Pablos</i>	
Mejora del Comportamiento Proxémico de un Robot Autónomo mediante Motores de Inteligencia Artificial Desarrollados para Plataformas de Videojuegos .....	717
<i>David Fernández Chaves, Javier Monroy and Javier Gonzalez-Jimenez</i>	
Micrófonos de contacto: una alternativa para sensado táctil en robots sociales .....	724
<i>Juan José Gamboa, Fernando Alonso Martín, Jose Carlos Castillo, Marcos Maroto Gómez and Miguel A. Salichs</i>	
Clasificación de información táctil para la detección de personas .....	732
<i>Juan M. Gandarias, Jesús M. Gómez-De-Gabriel and Alfonso García-Cerezo</i>	
Planificación para interceptación de objetivos: Integración del Método Fast Marching y Risk-RRT .....	738
<i>David Alfredo Garzon Ramos, Mario Andrei Garzon Oviedo and Antonio Barrientos</i>	
ESTABILIZACIÓN DE UNA BOLA SOBRE UN PLANO UTILIZANDO UN ROBOT PARALELO 6-RSS .....	746
<i>Daniel González, Lluís Ros and Federico Thomas</i>	
TELEOPERACIÓN DE INSTRUMENTOS QUIRÚRGICOS ARTICULADOS .....	754
<i>Ana Gómez Delgado, Carlos Perez-Del-Pulgar, Antonio Reina Terol and Victor Muñoz Martinez</i>	
CONTROL OF A ROBOTIC ARM FOR TRANSPORTING OBJECTS BASED ON NEURO-FUZZY LEARNING VISUAL INFORMATION .....	760
<i>Juan Hernández Vicén, Santiago Martínez de La Casa Díaz and Carlos Balaguer</i>	
PLATAFORMA BASADA EN LA INTEGRACIÓN DE MATLAB Y ROS PARA LA DOCENCIA DE ROBÓTICA DE SERVICIO .....	766
<i>Carlos G. Juan, Jose Maria Vicente, Alvaro Garcia and Jose Maria Sabater-Navarro</i>	

Estimadores de fuerza y movimiento para el control de un robot de rehabilitación de extremidad superior .....	772
<i>Aitziber Mancisidor, Asier Zubizarreta, Itziar Cabanes, Pablo Bengoa and Asier Brull</i>	
Definiendo los elementos que constituyen un robot social portable de bajo coste .....	780
<i>Marcos Maroto Gómez, José Carlos Castillo, Fernando Alonso-Martín, Juan José Gamboa, Sara Marqués Villarroya and Miguel Ángel Salichs</i>	
Interfaces táctiles para Interacción Humano-Robot .....	787
<i>Sara Marqués Villarroya, Jose Carlos Castillo Montoya, Fernando Alonso Martín, Marcos Maroto Gómez, Juan José Gamboa and Miguel A. Salichs</i>	
<b>HERRAMIENTAS DE ENTRENAMIENTO Y MONITORIZACIÓN PARA EL DESMINADO HUMANITARIO .....</b>	<b>793</b>
<i>Hector Montes, Roemi Fernandez, Pablo Gonzalez de Santos and Manuel Armada</i>	
Control a Baja Velocidad de una Rueda con Motor de Accionamiento Directo mediante Ingeniería Basada en Modelos .....	799
<i>Antonio José Muñoz-Ramírez, Jesús Manuel Luque-Bedmar, Jesus Manuel Gomez-De-Gabriel, Anthony Mandow, Javier Serón and Alfonso Garcia-Cerezo</i>	
<b>SIMULACIÓN DE VEHÍCULOS AUTÓNOMOS USANDO V-REP BAJO ROS .....</b>	<b>806</b>
<i>Cándido Otero Moreira, Enrique Paz Domonte, Rafael Sanz Dominguez, Joaquín López Fernández, Rafael Barea, Eduardo Romera, Eduardo Molinos, Roberto Arroyo, Luís Miguel Bergasa and Elena López</i>	
Cinemática y prototipado de un manipulador paralelo con centro de rotación remoto para robótica quirúrgica.....	814
<i>Francisco Pastor, Juan M. Gandarias and Jesús M. Gómez-De-Gabriel</i>	
<b>ANÁLISIS DE ESTABILIDAD DE SINGULARIDADES AISLADAS EN ROBOTS PARALELOS MEDIANTE DESARROLLOS DE TAYLOR DE SEGUNDO ORDEN.....</b>	<b>821</b>
<i>Adrián Peidro Vidal, Óscar Reinoso, Arturo Gil, José María Marín and Luis Payá</i>	
<b>INTERFAZ DE CONTROL PARA UN ROBOT MANIPULADOR MEDIANTE REALIDAD VIRTUAL .....</b>	<b>829</b>
<i>Elena Peña-Tapia, Juan Jesús Roldán, Mario Garzón, Andrés Martín-Barrio and Antonio Barrientos</i>	
Evolución de la robótica social y nuevas tendencias .....	836
<i>Antonio J. Pérez Vidal, Alvaro Castro-Gonzalez, Fernando Alonso Martín, Jose Carlos Castillo Montoya and Miguel A. Salichs</i>	
<b>DISEÑO MECÁNICO DE UN ASISTENTE ROBÓTICO CAMARÓGRAFO CON APRENDIZAJE COGNITIVO .....</b>	<b>844</b>
<i>Irene Rivas-Blanco, M Carmen López-Casado, Carlos Pérez-Del-Pulgar, Francisco García-Vacas, Víctor Fernando Muñoz, Enrique Bauzano and Juan Carlos Fraile</i>	
<b>CÁLCULO DE FUERZAS DE CONTACTO PARA PRENSIONES BIMANUALES.....</b>	<b>852</b>
<i>Francisco Abiud Rojas-De-Silva and Raul Suarez</i>	
Modelado del Contexto Geométrico para el Reconocimiento de Objetos.....	860
<i>José Raúl Ruiz Sarmiento, Cipriano Galindo and Javier Gonzalez-Jimenez</i>	
Estimación Probabilística de Áreas de Emisión de Gases con un Robot Móvil Mediante la Integración Temporal de Observaciones de Gas y Viento .....	868
<i>Carlos Sanchez-Garrido, Javier Monroy and Javier Gonzalez-Jimenez</i>	

MANIPULADOR AÉREO CON BRAZOS ANTROPOMÓRFICOS DE ARTICULACIONES FLEXIBLES .....	876
<i>Alejandro Suarez, Guillermo Heredia and Anibal Ollero</i>	
EVALUACIÓN DE UN ENTORNO DE TELEOPERACIÓN CON ROS .....	864
<i>David Vargas Frutos, Juan Carlos Ramos Martínez, José Luis Samper Escudero, Miguel Ángel Sánchez-Urán González and Manuel Ferre Pérez</i>	

---

### Sistemas de Tiempo Real

---

GENERACIÓN DE CÓDIGO IEC 61131-3 A PARTIR DE DISEÑOS EN GRAFCET....	892
<i>María Luz Alvarez Gutierrez, Isabel Sarachaga Gonzalez, Arantzazu Burgos Fernandez, Nagore Iriondo Urbistazu and Marga Marcos Muñoz</i>	
CONTROL EN TIEMPO REAL Y SUPERVISIÓN DE PROCESOS MEDIANTE SERVIDORES OPC-UA .....	900
<i>Francisco Blanes Noguera and Andrés Benlloch Faus</i>	
Control de la Ejecución en Sistemas de Criticidad Mixta .....	906
<i>Alfons Crespo, Patricia Balbastre, Jose Simo and Javier Coronel</i>	
GENERACIÓN AUTOMÁTICA DEL PROYECTO DE AUTOMATIZACIÓN TIA PORTAL PARA MÁQUINAS MODULARES .....	913
<i>Darío Orive, Aintzane Armentia, Eneko Fernandez and Marga Marcos</i>	
DDS en el desarrollo de sistemas distribuidos heterogéneos con soporte para criticidad mixta .....	921
<i>Hector Perez and J. Javier Gutiérrez</i>	
ARQUITECTURA DISTRIBUIDA PARA EL CONTROL AUTÓNOMO DE DRONES EN INTERIOR .....	929
<i>Jose-Luis Poza-Luján, Juan-Luis Posadas-Yaguë, Giovanni-Javier Tipantuña-Topanta, Francisco Abad and Ramón Mollá</i>	
Ingeniería Conducida por Modelos en Sistemas de Automatización Flexibles .....	935
<i>Rafael Priego, Elisabet Estévez, Darío Orive, Isabel Sarachaga and Marga Marcos</i>	
Estudio e implementación de Middleware para aplicaciones de control distribuido .....	942
<i>Jose Simo, Jose-Luis Poza-Lujan, Juan-Luis Posadas-Yaguë and Francisco Blanes</i>	

---

### Visión por Computador

---

Real-Time Image Mosaicking for Mapping and Exploration Purposes .....	948
<i>Abdulla Al-Kaff, Juan Camilo Soto Triviño, Raúl Sosa San Frutos, Arturo de La Escalera and José María Armingol Moreno</i>	
ALGORITMO DE SLAM UTILIZANDO APARIENCIA GLOBAL DE IMÁGENES OMNIDIRECCIONALES .....	956
<i>Yerai Berenguer, Luis Payá, Mónica Ballesta, Luis Miguel Jiménez, Sergio Cebollada and Oscar Reinoso</i>	
Medición de Oximetría de Pulso mediante Imagen fotopletismográfica.....	964
<i>Juan-Carlos Cobos-Torres, Jordan Ortega Rodríguez, Pablo J. Alhama Blanco and Mohamed Abderrahim</i>	
Algoritmo de captura de movimiento basado en visión por computador para la teleoperación de robots humanoides.....	970
<i>Juan Miguel Garcia Haro and Santiago Martinez de La Casa</i>	

COMPARACIÓN DE MÉTODOS DE DETECCIÓN DE ROSTROS EN IMÁGENES DIGITALES .....	976
<i>Natalia García Del Prado, Victor Gonzalez Castro, Enrique Alegre and Eduardo Fidalgo Fernández</i>	
LOCALIZACIÓN DEL PUNTO DE FUGA PARA SISTEMA DE DETECCIÓN DE LÍNEAS DE CARRIL .....	983
<i>Manuel Ibarra-Arenado, Tardi Tjahjadi, Sandra Robla-Gómez and Juan Pérez-Oria</i>	
Oculus-Crawl, a Software Tool for Building Datasets for Computer Vision Tasks .....	991
<i>Iván De Paz Centeno, Eduardo Fidalgo Fernández, Enrique Alegre Gutiérrez and Wesam Al Nabki</i>	
Clasificación automática de obstáculos empleando escáner láser y visión por computador ..	999
<i>Aurelio Ponz, Fernando Garcia, David Martin, Arturo de La Escalera and Jose Maria Armingol</i>	
T-SCAN: OBTENCIÓN DE NUBES DE PUNTOS CON COLOR Y TEMPERATURA EN INTERIOR DE EDIFICIOS .....	1007
<i>Tomás Prado, Blanca Quintana, Samuel A. Prieto and Antonio Adan</i>	
EVALUACIÓN DE MÉTODOS PARA REALIZAR RESÚMENES AUTOMÁTICOS DE VÍDEOS .....	1015
<i>Pablo Rubio, Eduardo Fidalgo, Enrique Alegre and Víctor González</i>	
SIMULADOR PARA LA CREACIÓN DE MUNDOS VIRTUALES PARA LA ASISTENCIA A PERSONAS CON MOVILIDAD REDUCIDA EN SILLA DE RUEDAS .	1023
<i>Carlos Sánchez Sánchez, María Cidoncha Jiménez, Emiliano Pérez, Ines Tejado and Blas M. Vinagre</i>	
Calibración Extrínseca de un Conjunto de Cámaras RGB-D sobre un Robot Móvil .....	1031
<i>David Zúñiga-Nöel, Rubén Gómez Ojeda, Francisco-Ángel Moreno and Javier González Jiménez</i>	

# MODELO DINÁMICO ORIENTADO AL TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Gabriel Pérez Rodríguez, Fernando Morilla

Departamento de Informática y Automática, ETSI Informática, UNED, C/. Juan del Rosal 16, Madrid, España

Email: [fmorilla@dia.uned.es](mailto:fmorilla@dia.uned.es)

## Resumen

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una enfermedad grave, que se manifiesta, en la mayoría de los casos, en edad madura y la padecen entre 1 y 2 individuos por cada 100.000 habitantes cada año. En este trabajo se presenta un modelo dinámico, completamente parametrizado, capaz de simular las primeras fases de la LMC y de simular la acción de los fármacos. El modelo ha servido para valorar la importancia que el Punto de Diagnóstico tiene en el tratamiento de la enfermedad. Y también ha servido para valorar que un diagnóstico precoz de la LMC abre posibilidades a tratamientos con dosis de fármaco menores a las actuales. Tratamientos que favorecerían la disminución de los efectos secundarios provocados por el fármaco.

**Palabras Clave:** Leucemia mieloide crónica, hematopoyesis, modelos por compartimentos.

## 1. INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una enfermedad grave, la padecen entre 1 y 2 individuos por cada 100.000 habitantes cada año [3, 19], en [18] se muestra su incidencia en España. Está ocasionada por una proliferación incontrolada de células mutadas (leucémicas) que se acumulan en la médula ósea y en la sangre compitiendo con las células sanas. Su evolución, sin la administración de fármacos, manifiesta las cuatro fases mostradas en la Figura 1.

Fase de Crecimiento. Esta fase comienza con la aparición de una célula con el gen Bcr-Abl [22]; el crecimiento asintomático de la población celular mutada se estima entre 4 y 5 años, a partir de aquí tiene lugar lo que se denomina Fase Crónica. En esta fase, con una duración entre 3 y 6 años, hay una elevada producción diaria de células leucémicas lo que provoca un declive de la población de células sanas, tanto en la médula como en la sangre. Fase acelerada. La coexistencia de células sanas y células leucémicas, característica de la fase anterior, deja de ser orgánicamente posible, dando paso a una situación de mayor predominio de las células leucémicas, conocida como fase acelerada, con una duración aproximada de 6 meses [25]. Fase aguda

(crisis blástica). En esta fase la cantidad de células leucémicas aumenta exponencialmente provocando graves desórdenes en menos de un año.

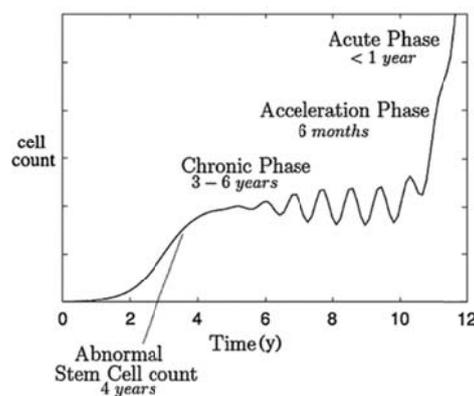


Figura 1: Fases de la enfermedad LMC [2].

Actualmente al 90% de los pacientes en España se les diagnostica la enfermedad en su fase crónica. Concretamente en lo que se denomina el Punto de Diagnóstico (PD), donde la proporción entre células sanas y leucémicas se encuentra en el rango del 5 al 20% [6]. Según [5] el PD se sitúa entre los 5 y 7 años (1800 y 2500 días) tras la aparición de la primera célula mutada.

La LMC es el primer cáncer humano con tratamiento molecular (fármacos “diana”) [16]. Entre estos fármacos se encuentra el *imatinib*<sup>1</sup>; potente inhibidor de la tirosina kinasa Bcr-Abl, que generalmente induce a una remisión en todos los estados de la enfermedad. Sin embargo en algunos casos permanecen células leucémicas residuales en la médula ósea (en estado de quiescencia) [14] que pueden originar un repunte de la enfermedad. Por otra parte una fracción de pacientes desarrollan, durante la administración continuada del fármaco [1], una resistencia o intolerancia al fármaco debido a otras mutaciones de las células leucémicas.

La hematopoyesis o Sistema Hematopoyético (SH), es el nombre empleado para englobar a todos los mecanismos biológicos que intervienen en la generación de las células de la sangre. Se trata de un

<sup>1</sup> <https://www.novartisoncology.com/news/producto-portfolio/glivec>

proceso extraordinariamente complejo, cuyo modelado matemático ha suscitado un gran interés en los últimos años [2, 4, 5, 6, 10, 11, 14, 15, 22, 25, 26]. La aproximación más común pasa por suponer que las células de la médula ósea se estructuran en compartimentos, como los representados en la Figura 2, según los grados similares de madurez y de linaje. De manera que la dinámica asociada a la población en cada uno de los compartimentos se puede modelar teniendo en cuenta los mecanismos básicos de la división celular. Mientras que la producción celular del SH está regulada por señalizaciones homeostáticas procedentes de los diferentes órganos.

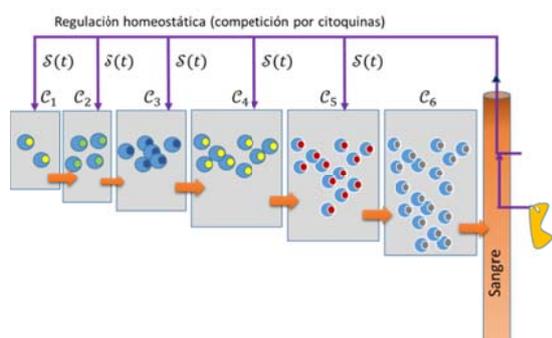


Figura 2: Esquema de hematopoyesis en seis compartimentos, un solo linaje y citoquina común en todos los compartimentos.

Este trabajo presenta parte de las tareas acometidas durante la realización del Trabajo de Fin de Máster de uno de los autores [20]. Con especial atención a la justificación y descripción de un modelo dinámico lo suficientemente complejo como para que sea útil en el tratamiento y seguimiento de la LMC. El resto del artículo se organiza de la siguiente manera: en la sección 2 se describe el núcleo principal del modelo matemático, así como su parametrización para cumplir con la funcionalidad deseada. En la sección 3 se amplía el modelo para tener en cuenta la acción de los fármacos, y se recrean varios escenarios en relación con el tratamiento y seguimiento que se desencadenan tras un diagnóstico de LMC.

## 2. MODELO DINÁMICO DEL SISTEMA HEMATOPOYÉTICO CON LMC

El modelo dinámico que se presenta en esta sección se basa en los trabajos de A. Marciniak-Czochra et al. [11]. Considera un linaje para las células sanas y otro linaje para las células leucémicas. Existen evidencias [10, 24, 25] de que el proceso de la enfermedad LMC opera en paralelo a la producción de células sanas. Ambos linajes con seis compartimentos para representar la transformación y maduración celular. Donde el sexto compartimento en ambas poblaciones es de tránsito hacia la sangre periférica.

Por ejemplo el esquema de la Figura 2 serviría para representar los compartimentos de las células sanas. El primer compartimento se asocia a las células más primitivas, que son las células madre (denominadas también células *long-term stem*). El segundo a las células madre a corto plazo (*short-term stem*). El tercero a las células multipotentes progenitoras. El cuarto a las células progenitoras. El quinto a las células precursoras. Y el sexto a las células maduras, listas para cumplir su función en la corriente sanguínea.

El modelo consta de dos grupos de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales. En total doce ecuaciones, una ecuación diferencial por cada compartimento en las respectivas poblaciones. El primer grupo, (1) a (6), describe la dinámica de las células sanas y el segundo, (7) a (12), describe la dinámica de las células leucémicas. Las ecuaciones diferenciales se complementan con tres ecuaciones algebraicas que describen los funcionales asociados respectivamente a la señalización homeostática (13), y a la competencia entre las dos poblaciones (14) y (15). Por simplicidad en las ecuaciones, se ha prescindido de la referencia al tiempo en las variables  $c_i(t) = c_i$ ,  $l_i(t) = l_i$ ,  $S(t) = s$ ,  $\mathcal{M}_c(t) = m_c$  y  $\mathcal{M}_l(t) = m_l$ . Donde  $c_i$  y  $l_i$  representan los volúmenes celulares en los respectivos compartimentos.

$$\frac{dc_1}{dt} = 2a_1sp_1c_1 - p_1c_1 - m_c c_1 \quad (1)$$

$$\frac{dc_2}{dt} = 2a_2sp_2c_2 - p_2c_2 + 2(1 - a_1s)p_1c_1 - m_c c_2 \quad (2)$$

$$\frac{dc_3}{dt} = 2a_3sp_3c_3 - p_3c_3 + 2(1 - a_2s)p_2c_2 - m_c c_3 \quad (3)$$

$$\frac{dc_4}{dt} = 2a_4sp_4c_4 - p_4c_4 + 2(1 - a_3s)p_3c_3 - m_c c_4 \quad (4)$$

$$\frac{dc_5}{dt} = 2a_5sp_5c_5 - p_5c_5 + 2(1 - a_4s)p_4c_4 - m_c c_5 \quad (5)$$

$$\frac{dc_6}{dt} = 2(1 - a_5s)p_5c_5 - dc_6 \quad (6)$$

$$\frac{dl_1}{dt} = 2a_{l1}sp_{l1}l_1 - p_{l1}l_1 - m_l l_1 \quad (7)$$

$$\frac{dl_2}{dt} = 2a_{l2}sp_{l2}l_2 - p_{l2}l_2 + 2(1 - a_{l1}s)p_{l1}l_1 - m_l l_2 \quad (8)$$

$$\frac{dl_3}{dt} = 2a_{l3}sp_{l3}l_3 - p_{l3}l_3 + 2(1 - a_{l2}s)p_{l2}l_2 - m_l l_3 \quad (9)$$

$$\frac{dl_4}{dt} = 2a_{l4}sp_{l4}l_4 - p_{l4}l_4 + 2(1 - a_{l3}s)p_{l3}l_3 - m_l l_4 \quad (10)$$

$$\frac{dl_5}{dt} = 2a_{l5}sp_{l5}l_5 - p_{l5}l_5 + 2(1 - a_{l4}s)p_{l4}l_4 - m_l l_5 \quad (11)$$

$$\frac{dl_6}{dt} = 2(1 - a_{l5}s)p_{l5}l_5 - dl_6 \quad (12)$$

$$s = \frac{1}{1 + kc_6} \quad (13)$$

$$m_c = \begin{cases} 0 & \text{si } l_1 = 0 \\ \frac{\sum_1^5(c_i + l_i)}{k_c + \sum_1^5(c_i + l_i)} & \text{si } l_1 > 0 \end{cases} \quad (14)$$

$$m_l = \frac{\sum_1^5(c_i + l_i)}{k_l + \sum_1^5(c_i + l_i)} \quad (15)$$

En este conjunto de ecuaciones están implícitas las siguientes hipótesis:

- i) La auto-renovación y la diferenciación celular se producen en el mismo instante de tiempo [8].
- ii) Todas las poblaciones, excepto las células maduras ( $c_6$  y  $l_6$ ) tienen asignadas tasas de proliferación ( $p_i$ ,  $p_{li}$ ) y fracciones de auto-renovación ( $a_i$ ,  $a_{li}$ ) independientes del tiempo.
- iii) La muerte celular únicamente se considera significativa en las células maduras, y se representa mediante la tasa  $d$ , la misma en ambas poblaciones.
- iv) Existen evidencias de que la mutación Bcr-Abl conserva lo mecanismos de recepción de citoquinas en la membrana celular en todos los compartimentos [12, 17, 21]. Por tanto la realimentación hacia las dos poblaciones celulares se incorpora a través del mismo funcional homeostático  $S(t)$  (competición por citoquinas) [13]. Por simplicidad se ha optado por emplear un funcional represor de tipo Hill [11], y dependiente únicamente de las células maduras ( $c_6$ ). Considerar funcionales diferentes  $S_i$  para cada compartimento celular, como en [10], añadiría una complejidad excesiva al modelo.
- v) La competición por nicho (la médula ósea) entre las células leucémicas y las células sanas se incorpora mediante los dos funcionales  $M_c(t)$  y  $M_l(t)$ , afectando a la muerte celular salvo a las células maduras ( $c_6$  y  $l_6$ ). Por simplicidad se ha optado por emplear funcionales activadores de tipo Hill [11], el mismo para cada grupo de población, y dependiente en ambos casos de la población total de células; las sanas y las leucémicas.

### 2.1 PARAMETRIZACIÓN DEL MODELO PARA DESCRIBIR UN SH SANO

En ausencia de células leucémicas ( $l_i = 0, \forall i$ ) el modelo matemático queda reducido a las siete ecuaciones, (1) a (6) y (13), que bastan para describir un SH sano. Pero para completar el modelo hace falta asignar valores a sus doce parámetros, por ejemplo los recogidos en la Tabla 1. Para la tasa  $d$ , las tasas de proliferación  $p_i$  y las fracciones de auto-renovación  $a_i$  se han empleado los mismos valores que Marciniak-Czochra et al. [9]. El último parámetro  $k$  se ha determinado con el siguiente objetivo: En ausencia de células leucémicas, el modelo debe ser capaz de recrear una producción celular diaria estable desde la médula ósea ( $c_6$ ), estimada en  $2.21 \times 10^{11}$  células en un adulto de 60 kg de peso.

La estabilidad impuesta para la producción en este último compartimento (el de las células sanas maduras) también se refleja en el resto de compartimentos del modelo. Por tanto, denotando el punto de equilibrio por  $(\bar{c}_1, \bar{c}_2, \bar{c}_3, \bar{c}_4, \bar{c}_5, \bar{c}_6)$ , se

demuestra [20] que los valores alcanzables son los recogidos en la Tabla 1. En este equilibrio también queda determinado el valor del funcional homeostático.

Tabla 1: Parámetros, poblaciones celulares y funcional homeostático característicos de un Sistema Hematopoyético sano.

Parámetros		Células en los seis compartimentos	
$a_1$	0.70	$\bar{c}_1$	$4.07 \times 10^7$
$a_2$	0.65	$\bar{c}_2$	$4.26 \times 10^8$
$a_3$	0.65	$\bar{c}_3$	$4.27 \times 10^9$
$a_4$	0.65	$\bar{c}_4$	$3.20 \times 10^{10}$
$a_5$	0.55	$\bar{c}_5$	$1.60 \times 10^{11}$
$p_1$	0.125	$\bar{c}_6$	$2.21 \times 10^{11}$
$p_2$	0.167		
$p_3$	0.25		
$p_4$	0.5	Funcional homeostático	
$p_5$	0.5	$s$	0.7143
$d$	0.44		
$k$	$1.81 \times 10^{-12}$		

El modelo así parametrizado, además de servir para reproducir el estado basal del SH, vale para recrear la regulación implícita en el SH; pues éste es capaz de recuperar el valor basal de producción de células maduras  $c_6$  para la sangre después de una alteración (donación de sangre, por ejemplo). Ese fenómeno es el que se ha recreado en la Figura 3 mediante una alteración brusca pero de corta duración en la tasa  $d$ .

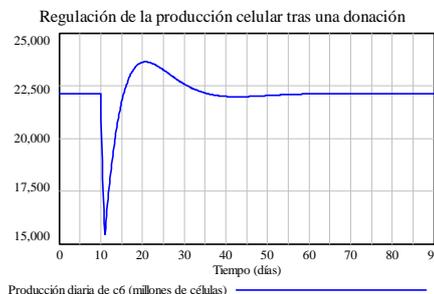


Figura 3: Ejemplo de la regulación implícita en el Sistema Hematopoyético.

### 2.2 PARAMETRIZACIÓN DEL MODELO PARA DESCRIBIR LA LMC

Con la aparición de una célula  $ph^{+2}$ , que se incorpora en el compartimento  $l_1$  del modelo, éste debe ser capaz de simular la Fase de crecimiento asociada a la LMC, comentada en la introducción. Pero además, la proliferación de las células leucémicas en esta fase de crecimiento se tiene que producir en paralelo con un declive de la población de células sanas. Pero este declive no puede ser excesivo, de forma que se llegue

<sup>2</sup> Denominación para las células con cromosoma Filidadelphia. En contraposición  $ph^-$  = células no mutadas

a la Fase crónica, en aproximadamente 5 a 6 años, con una ausencia de sintomatología. Justificable por la coexistencia estable en el tiempo de células leucémicas y de células sanas con predominio de las leucémicas. Por tanto, estos requisitos son los que se deberían emplear para asignar valores al resto de parámetros del modelo;  $a_{li}$ ,  $p_{li}$ ,  $k_c$  y  $k_l$ .

Por otro lado, algunos autores [5, 6] defienden que la ventaja competitiva intrínseca de las células leucémicas respecto a las células sanas basta considerarla en el primer compartimento, el de las células madre. Asignando a la tasa de proliferación  $p_{l1}$  y a la fracción de auto-renovación  $a_{l1}$  valores superiores a los  $p_1$  y  $a_1$  de la Tabla 1 [9, 17]. Mientras que para el resto de tasas de proliferación y fracciones de auto-renovación se deberían emplear los mismos valores de la Tabla 1. Con estas restricciones adicionales, el modelo LMC quedará completamente parametrizado con valores concretos para los parámetros:  $a_{li}$ ,  $p_{li}$ ,  $k_c$  y  $k_l$ .

En la Tabla 2 se puede constatar el resultado de una parametrización concreta del modelo LMC. Mientras que la evolución temporal de las producciones diarias de células maduras ( $c_6$  y  $l_6$ ) hacia el corriente sanguíneo se han recogido en la Figura 4. Donde la aparición de una célula leucémica en el compartimento  $l_1$  se ha hecho coincidir con el inicio de la simulación. Se observa que la producción de células leucémicas  $l_6$  supera la cifra de  $10^{12}$  células diarias en aproximadamente 2190 días (6 años), muy cerca del que sería su estacionario final;  $1.06 \times 10^{12}$  según la Tabla 2. Por otro lado, la producción de células sanas  $c_6$  en esos 6 años se ha situado por debajo de la cifra  $1.70 \times 10^{11}$ , cerca del que sería su estacionario final;  $1.61 \times 10^{11}$  según la Tabla 2. Estos valores representan reducciones del 23% y del 27% respecto al valor basal ( $2.21 \times 10^{11}$ ) que tenía el Sistema Hematopoyético sano. Por tanto justifican bastante bien la ausencia de síntomas en el inicio de la fase crónica de la LCM [16].

### 3. AMPLIACIÓN DEL MODELO CON LA ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS

El diagnóstico de la LMC se suele ratificar a través de pruebas hematológicas y citogenéticas de la existencia y abundancia de la mutación Bcr-Abl. Este diagnóstico se puede resumir, en base a las variables del modelo, mediante la siguiente ratio [15]:

$$\frac{BCR-ABL}{ABL} = \frac{l_6}{2c_6+l_6} \times 100 \quad (16)$$

De manera que cuanto mayor sea el predominio de la producción  $l_6$  sobre la producción  $c_6$ , más próximo se

encontrará este ratio del valor 100. En la mayoría de los casos el paciente se encuentra en fase crónica con producciones celulares diarias próximas a las recogidas en la Tabla 2. Luego la ratio estaría algo por debajo del valor 77 que se obtiene con las producciones  $\bar{c}_6$  y  $\bar{l}_6$  de la Tabla 2.

Tabla 2: Parámetros adicionales, poblaciones celulares y funcionales característicos de la LMC en la fase crónica.

Parámetros adicionales		Células en los doce compartimentos	
$a_{l1}$	0.79	$\bar{c}_1$	$2.72 \times 10^6$
$a_{l2}$	0.65	$\bar{c}_2$	$3.31 \times 10^6$
$a_{l3}$	0.65	$\bar{c}_3$	$6.17 \times 10^8$
$a_{l4}$	0.65	$\bar{c}_4$	$2.10 \times 10^{10}$
$a_{l5}$	0.55	$\bar{c}_5$	$1.23 \times 10^{11}$
$p_{l1}$	0.173	$\bar{c}_6$	$1.61 \times 10^{11}$
$p_{l2}$	0.167	$\bar{l}_1$	$5.96 \times 10^8$
$p_{l3}$	0.25	$\bar{l}_2$	$2.13 \times 10^9$
$p_{l4}$	0.5	$\bar{l}_3$	$9.55 \times 10^9$
$p_{l5}$	0.5	$\bar{l}_4$	$6.70 \times 10^{10}$
$k_c$	$1.1 \times 10^{14}$	$\bar{l}_5$	$9.40 \times 10^{11}$
$k_l$	$2.9 \times 10^{13}$	$\bar{l}_6$	$1.06 \times 10^{12}$
<b>Funcionales</b>			
		$s$	0.7741
		$m_c$	0.0104
		$m_l$	0.0386

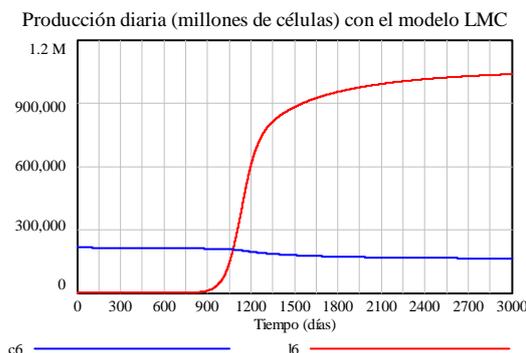


Figura 4: Ejemplo de recreación de las Fases de Crecimiento y Crónica de la LMC.

Tras confirmar el diagnóstico se procede a la administración diaria de un fármaco TKI, que en general es imatinib de 400 mg. La acción del fármaco se puede incorporar en el modelo como una tasa adicional de muerte  $F_{li}$  en los cinco primeros compartimentos de las células leucémicas. Pues hay constancia científica de que el fármaco no actúa en la población de células LMC circulantes  $l_6$  dado que éstas mueren por muerte natural en la corriente sanguínea. Pero además, también hay constancia científica de que el fármaco no actúa con la misma intensidad en los compartimentos, sino que  $F_{l1} < F_{l2} < F_{l3} < F_{l4} < F_{l5}$ . La base biológica de esta hipótesis es la naturaleza de las curvas bifásicas que se obtienen en la fase del tratamiento [5, 14].

La ecuación (17) muestra cómo se modifica la ecuación (11) del modelo LMC al incorporar la acción del fármaco. Y de forma similar se modifican las ecuaciones (7) a (10). Los parámetros necesarios están recogidos en la Tabla 3.

$$\frac{dl_5}{dt} = 2a_{15s} p_{15} l_5 - p_{15} l_5 + 2(1 - a_{14s}) p_{14} l_4 - m_1 l_5 - F_{15} l_5 \quad (17)$$

Tabla 3: Parámetros asociados a los fármacos.

$F_{11}$	0.0235
$F_{12}$	0.0288
$F_{13}$	0.033
$F_{14}$	0.065
$F_{15}$	0.125

### 3.1 SEGUIMIENTO DE LA LCM

La curva bifásica constituye el principal instrumento para el seguimiento de la LMC en los pacientes sometidos a tratamiento. Consiste en evaluar periódicamente (a los 3, 6, 12, 18 meses) la ratio (16), mediante el análisis hematológico. F. Michor, M. Glauche y I. Roeder han determinado que la Remisión Hematológica Completa (RHC) de la LMC se obtiene aproximadamente a los 200 días del comienzo del tratamiento para pacientes que no presentan mutaciones ni efectos secundarios al fármaco. La RHC se otorga con un ratio  $\frac{BCR-ABL}{ABL}$  inferior o próximo a 10 [22, 25]. En base a la información proporcionada por estos autores se han podido asignar los valores concretos de la Tabla 4 para los cinco parámetros asociados a la acción del fármaco.

Con el nuevo modelo completamente parametrizado se ha podido replicar la curva bifásica de la Figura 5. El punto de inicio para la simulación, que marca el comienzo de la terapia con fármaco, ha sido un Punto de Diagnóstico elegido a los 1500 días (algo más de 4 años) después del inicio de la LCM en el ejemplo de la Figura 4. Se observa que en el PD la ratio tiene un valor aproximado de 71. Que ésta se reduce drásticamente por la acción del fármaco en el primer mes, situándose en torno al valor 20. Mientras que a los 180 días de terapia la ratio pasa a estar por debajo del 10%. Lo que otorgaría al paciente la RHC.

En la Figura 5 se han representado, junto a la evolución de la ratio  $BCR-ABL/BCR$ , dos exponenciales. Que debidamente combinadas servirían para aproximar las dos fases que se observan en la evolución de la ratio, de ahí el nombre de curva bifásica empleado en el seguimiento de la LMC. Las exponenciales están descritas respectivamente, para este ejemplo concreto, por las expresiones:  $100 e^{-0.05t}$  y  $20 e^{-0.004t}$ . La primera

exponencial se ha elegido por representar un decrecimiento similar a la ratio en la primera fase de declive (40 a 60 días de terapia), sugiere una merma diaria de aproximadamente un 5% de células LMC (similar al obtenido por F. Michor [14]). Mientras que el declive en la segunda fase (resto de días de terapia) es mucho menor, y se aproxima al 0.4% en el día 140. El mismo decrecimiento que representa la segunda exponencial.

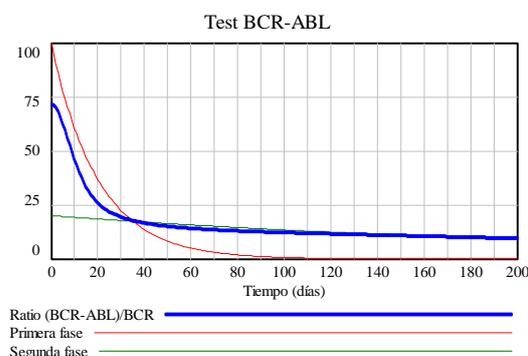


Figura 5: Ejemplo de recreación de la ratio BCR-ABL/BCR (curva bifásica).

Observando la evolución de las poblaciones de células leucémicas se puede comprobar que las poblaciones aguas abajo  $l_5, l_4, l_3$  son las más afectadas por la acción del fármaco, en ese orden. Mientras que éste tiene poca eficacia en los compartimentos superiores y sobre todo en el compartimento  $l_1$  (células madre leucémicas).

### 3.2 ADELANTO EN EL TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LA LCM

En el apartado anterior se ha puesto de manifiesto que la detección de la LMC marca el inicio del tratamiento y seguimiento de la enfermedad. Pero como este Punto de Diagnóstico es muy dependiente de la sintomatología que el desarrollo de la LMC haya producido en el paciente, puede que esté adelantado o retrasado respecto a lo que sería un PD estándar.

La Figura 6 muestra curvas bifásicas simuladas con un mismo modelo, que representaría al mismo paciente tratado con la misma dosis de fármaco, al considerar distintas posiciones del Punto de Diagnóstico: 1800, 1600, 1400, 1200, 1100 y 1000 días. Al trazar la línea discontinua, que representa la ratio igual a 10, se observa que en todos los casos se alcanzaría la RHC en la ventana de los 200 días.

A la vista de los resultados de la Figura 6 también se percibe que un PD precoz (antes de 1800 días) abre la posibilidad a tratamientos con menores dosis de fármaco. Pero siempre y cuando la reducción en la dosis del fármaco garantizara un resultado clínico

aceptable (RHC antes de los 200 días del tratamiento), que a su vez vendría acompañado de una disminución de los efectos secundarios provocados por el fármaco. En la Figura 7 se han simulado tres escenarios de la curva bifásica para un PD a los 1200 días, el primero con la dosis estándar de fármaco, el segundo con una reducción del 10% y el tercero con una reducción del 20%. Se observa que con la reducción del 10% se sigue cumpliendo el requisito de RHC antes de los 200 días. Mientras que con la reducción del 20% ya no se cumple. Por tanto, al menos con un PD de diagnóstico a los 1200 días, la dosis del fármaco se podría reducir en un 10% garantizando la RHC en menos de 200 días.

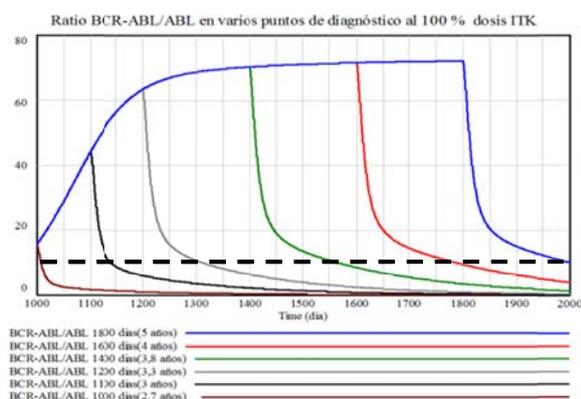


Figura 6: ratios BCR-ABL/ABL simulados para distintas posiciones del Punto de Diagnóstico.

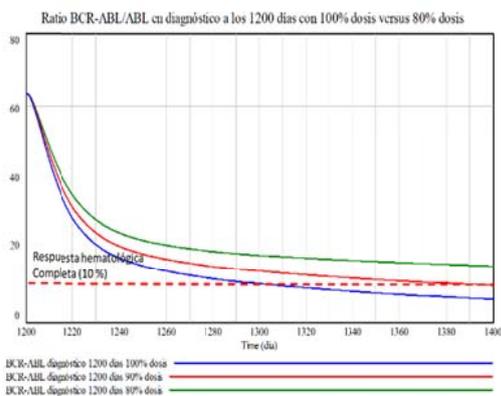


Figura 7: ratios BCR-ABL/ABL simulados con tres dosificaciones distintas para el Punto de Diagnóstico a los 1200 días.

#### 4. CONCLUSIONES Y TRABAJOS FUTUROS

En este trabajo se presenta un modelo dinámico de tipo compartimental para la Leucemia mieloide crónica (LMC). El modelo considera un linaje para las células sanas y otro linaje para las células leucémicas, con seis compartimentos en cada linaje. El modelo, que se presenta completamente parametrizado, es capaz de:

- Reproducir el estado basal del Sistema Hematopoyético (SH).
- Mostrar la regulación implícita en el SH.
- Recrear las Fases de Crecimiento y Crónica de la LMC.
- Generar la curva bifásica (evolución del ratio BCR-ABL/ABL) empleada para el seguimiento de la LMC en la fase de tratamiento.
- Probar distintos escenarios de Puntos de Diagnóstico (PD) y/o distintas dosis de fármaco.

El modelo se ha utilizado por ahora para valorar la importancia que el PD tiene en el tratamiento de la enfermedad. Y también para valorar que un diagnóstico precoz de la LMC abre posibilidades a tratamientos con dosis de fármaco menores a las actuales. Pero ya se está trabajando en un sistema de personalización de la LCM, donde el modelo se pueda entrenar con datos registrados en los tratamientos a pacientes. El sistema tendrá una doble funcionalidad: la particularización (mediante los parámetros más importantes del modelo) a lo observado en el paciente, y la predicción sobre la evolución de la LMC en dicho paciente si se mantiene o modifica su tratamiento.

#### Agradecimientos

Este trabajo no hubiera sido posible sin la ayuda y el asesoramiento del Dr. D. Jorge Sánchez-Calero Guilarte del Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Móstoles y profesor en la Facultad de Medicina de la Universidad "Rey Juan Carlos".

#### Referencias

- Baccarani, M., et al., «European LeukemiaNet Recommendations for the Management of Chronic Myeloid Leukemia: 2103,» *Blood*, vol. 122, 2013.
- Berezansky, L., S. Bunimovich-Mendrazitsky, A. Domoshnitsky, «A mathematical model with time-varying delays in the combined treatment of chronic myeloid leukemia,» *Advances in Difference Equations*, vol. 217, 2012.
- Buyukasik, Y., C. Haznedaroglu, O. Ilhan, «Chronic Myeloid Leukemia: Practical Issues in Diagnosis, Treatment and Follow-up,» *International Journal of Hematology and Oncology*, 2010.
- Crowell, H.L., A.L. MacLean, M.P. Stumpf, «Feedback mechanism control coexistence in a stem cell model of acute myeloid leukemia,» *Journal of Theoretical Biology*, 2016.

- [5] Dingli, D., A. Traulsen, J.M. Pacheco, «Chronic Myeloid Leukemia: Origin, Development, Response to Therapy and Relapse,» *Clinical Leukemia*, vol. 2, n° 2, 2008.
- [6] Glauche, I, K. Horn, M. Horn, L. Thielecke, M. A. Essers, A. Trumpp, I.I. Roeder, «Therapy of chronic myeloid leukemia can benefit from the activation of stem cells: simulation studies of different treatment combinations,» *British Journal of Cancer*, 2012.
- [7] Jorgensen, H.G., T.L. Holyoake, «Characterization of cancer stem cells in chronic myeloid leukemia,» *Cancer*, 2007.
- [8] Kirouac, D.C., G.J. Madlambayan, M. Yu, E.A. Sykes, C. Ito, P.W. Zandstra, «Cell-cell interaction networks regulate blood stem and progenitor cell fate,» n° 293, 2009.
- [9] Lane, S.W., Y.J. Wang, C. Lo Celso, C. Raqu, L. Bullinger, S.M. Sykes, F. Ferraro, S. Shterental, C.P. Lin, D.G. Gilliland, D.T. Scadden, S.A. Armstrong, D.A. Willian, «Differential niche and Wnt requirements during acute myeloid leukemia progression,» *Blood*, 2011.
- [10] MacLean, A.L., S. Filippi, M.P. Stumpf, «The ecology in the hematopoietic stem cell niche determines the clinical outcome in chronic myeloid leukemia,» *PNAS*, 2014.
- [11] Marciniak-Czochra, A., T. Stiehl, A.D. Ho, W. Jager, W.T. Wagner, «Modeling of Asymmetric Cell Division in Hematopoietic Stem Cells-Regulation of Self-Renewal Is Essential for Efficient Repopulation,» *Stem Cells and Development*, vol. 18, 2009.
- [12] Maxson, J.E. et al., «Oncogenic CSF3R Mutations in Chronic Neutrophilic Leukemia and Atypical CML,» *The New England Journal of Medicine*, May 9, 2013.
- [13] Metcalf, D., «Hematopoietic cytokines,» *Blood*, 2007.
- [14] Michor, F., T.P. Hughes, Y. Iwasa, S. Branford, N.P. Shah, C.L. Sawyers, M.A. Nowak, «Dynamics of chronic myeloid leukaemia,» *nature*, vol. 435, 2005.
- [15] Michor, F., «Mathematical Models of Cancer Stem Cells,» *Journal of Clinical Oncology*, vol. 26, n° 17, June 2008.
- [16] Novartis, «Leucemia Mieloide Cronica,» 2012. [https://www.ils.org/sites/default/files/file\\_assets/PS31S\\_CML\\_Booklet\\_2014\\_Spanish\\_FINAL.pdf](https://www.ils.org/sites/default/files/file_assets/PS31S_CML_Booklet_2014_Spanish_FINAL.pdf)
- [17] d'Onofrio, G., G. Zini, B.J. Bain, «Morphology of Blood Disorder,» *Wiley*, 2007.
- [18] Osorio, S., L.F. Casado, P. Giraldo, B. Maestro, M. Andrade, S. Redondo, V. García-Gutiérrez, R. Ayala, N. Garcia, J.L. Steegmann, «Chronic myeloid leukemia in Spain: Its presentation characteristics have changed,» *Revista Clínica Española*, 2016.
- [19] Pellicano, F., T. L. Holyoake, «Stem cells in chronic myeloid leukemia,» IOS press, 2007.
- [20] Pérez Rodríguez, G., «Análisis, modelado y simulación de sistemas y procedimientos matemáticos orientados al control del tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica,» Proyecto Fin de Máster, UNED, 2017.
- [21] Perl, A., M. Carroll, «BCR-ABL kinasa is dead; long live the CML stem cell,» *The Journal of Clinical Investigations*, n° 1, 2011.
- [22] Roeder, I., M. Horn, I. Glauche, A. Hochhaus, M.C. Mueller, M. Loeffler, «Dynamic modeling of imatinib-treated chronic myeloid leukemia: functional insights and clinical implications,» *Nature Medicine*, 2006.
- [23] Traulsen, A., J.M. Pacheco, D. Dingli, «Reproductive fitness advantage of BCR-ABL expressing leukemia cells,» *Cancer Letters*, n° 294, 2010.
- [24] Wang, J.C., J.E. Dick, «Cancer stem cells: lessons from leukemia,» *Trends in Cell Biology*, vol. 15, 2005.
- [25] Whichard, Z.L., C.A. Sarkar, M. Kimmel, S.J. Corey, «Hematopoiesis and its disorders: a system biology approach,» *Blood*, vol. 115, n°12, 2010.
- [26] Wodartz, D., «Stem cell regulation and the development of blast crisis in chronic myeloid leukemia: Implications for the outcome of Imatinib treatment and discontinuation,» *Medical Hypotheses*, vol. 70, 2008.