

## IDENTIFICACIÓN DE PARÁMETROS: UN CASO DE ESTUDIO.

DIEGO E. BARAHONA P.\*, E. GERARDO URBINA M.\*, SERGIO FLORES M.\*\*

\* AREA DE INGENIERÍA BIOMÉDICA,  
DEPTO. DE INGENIERÍA ELÉCTRICA, UAM-I.

\*\* LABORATORIO DE FISIOLÓGIA CARDIOPULMONAR,  
DEPTO. DE CIENCIAS DE LA SALUD, UAM-I.

---

### RESUMEN

Se propone un modelo de tres compartimentos cuyo propósito es describir la cinética de cierto tipo de medicamentos. Se estudia la posibilidad de estimar todos los parámetros desconocidos que intervienen en el modelo a partir de muestras de concentración sanguínea, para un determinado fármaco de interés.

---

Los modelos compartamentales son abstracciones muy útiles en el estudio de fenómenos biológicos, como lo es la cinética de distribución de medicamentos en el cuerpo humano, para su posterior uso en diagnóstico y terapia.

Todo modelo compartamental tiene en su estructura un determinado número de constantes que representan las rapidezces de intercambio de material entre cada compartimento, y que usualmente son desconocidas. El problema central del análisis compartamental consiste en estimar todas las constantes de acoplo entre cada compartimento, las que de aquí en adelante llamaremos parámetros, de manera tal que el comportamiento del modelo sea lo más parecido al observado en el sistema biológico.

Los parámetros se obtienen en base a información recabada al llevar a cabo un determinado experimento sobre el sistema bajo estudio. Sin embargo, es necesario analizar la posibilidad de estimar todos los parámetros, antes de efectuar el

experimento de entrada-salida elegido, por razones que son evidentes.

### IDENTIFICACION .

Consideremos el siguiente sistema :

$$\frac{dx}{dt} = A X + B U \quad Y = C X \quad \text{--- (1)}$$

en donde :

- A matriz de  $n \times n$ , cuyos elementos son los parámetros desconocidos del sistema y  $n$  es el número de compartimentos.
- B matriz de  $n \times m$ , siendo  $m$  el número de entradas al sistema
- C matriz de  $k \times n$ , siendo  $k$  el número de compartimentos observados;  $k \leq n$ .
- X vector de estados
- U vector de entradas
- Y vector de salidas.

Definimos lo siguiente :

DEFINICION 1 El sistema (1) es completamente controlable si y solo si, la matriz de controlabilidad

$$P = [ B \quad BA^2 \quad \dots \quad A^{n-1} B ]$$

es de rango  $n$ .

DEFINICION 2 El sistema (1) es completamente observable si y solo si, la matriz de observabilidad

$$Q = [ C \quad A^T C^T \quad A^{2T} C^T \quad \dots \quad A^{(n-1)T} C^T ]$$

es de rango  $n$ .

en las definiciones anteriores :

$r_c$  rango de la matriz C

$r_b$  rango de la matriz B

**DEFINICION 3** El sistema (1) es identificable cuando el experimento entrada-salida, permite la estimación, de manera única, de todos los parámetros desconocidos.

Una condición necesaria pero no suficiente, para que el sistema (1) sea identificable, es que debe ser completamente controlable y completamente observable.

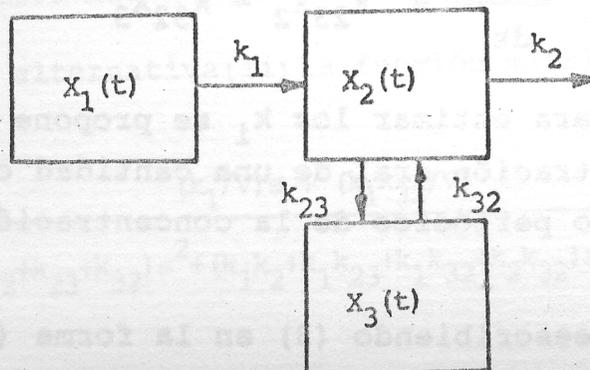
Para determinar el número de parámetros que se pueden estimar, haremos uso de la función matricial de transferencia, que se define como:

$$G(s) = C ( sI - A )^{-1} B \quad \text{--- (2)}$$

La relación (2) permite generar un conjunto de ecuaciones no lineales en los parámetros. El problema de identificación se reduce a la siguiente pregunta: ¿ cuando el sistema de ecuaciones no lineales tiene solución única ? Si el sistema tiene muchas soluciones, entonces (1) no es identificable.

### EJEMPLO .

Considere el siguiente modelo de tres compartimentos, que simula cuantitativamente el comportamiento de un cierto medicamento en el cuerpo humano [7]



en donde :

- $X_1(t)$  cantidad total de medicamento en el tracto gastrointestinal a tiempo  $t$
- $X_2(t)$  cantidad total de medicamento libre en sangre a tiempo  $t$
- $X_3(t)$  cantidad total de medicamento presente en los tejidos a tiempo  $t$
- $k_1$  tasa de absorción del medicamento, del tracto gastrointestinal hacia la sangre
- $k_2$  tasa de eliminación del medicamento
- $k_{23}$  paso del medicamento, de la sangre hacia los tejidos.
- $k_{32}$  paso del medicamento; de los tejidos hacia la sangre.

El sistema de ecuaciones diferenciales que describe el comportamiento del sistema es:

$$\frac{dx_1}{dt} = -k_1 X_1$$

$$\frac{dx_2}{dt} = k_1 X_1 - (k_2 + k_{23}) X_2 + k_{32} X_3$$

$$\frac{dx_3}{dt} = k_{23} X_2 - k_{32} X_3 \quad \text{--- (3)}$$

Para estimar los  $k_i$  se propone el siguiente experimento: administración oral de una cantidad conocida de medicamento y muestreo periódico de la concentración de droga libre en sangre.

Reescribiendo (3) en la forma (1) se tiene :

$$\begin{bmatrix} \frac{dx_1}{dt} \\ \frac{dx_2}{dt} \\ \frac{dx_3}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -k_1 & 0 & 0 \\ k_1 & -(k_2+k_{23}) & k_{32} \\ 0 & k_{23} & -k_{32} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad D$$

$$Y = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{bmatrix} \quad \text{--- (4)}$$

La función matricial de transferencia para (4) es :

$$G(s) = \frac{k_1 s + k_1 k_{32}}{s^3 + (k_1 + k_2 + k_{23} + k_{32}) s^2 + (k_1 k_2 + k_1 k_{23} + k_1 k_{32} + k_2 k_{32}) s + k_1 k_2 k_{32}} \quad (5)$$

Dado que el modelo maneja cantidades totales de medicamento en cada compartimento y puesto que en la práctica solo es posible medir la concentración de éste en la sangre, es necesario estimar el volumen sanguíneo. Lo anterior puede hacerse de dos maneras :

- i ) estimando el volumen ya sea mediante la realización de otro experimento o utilizando tablas para este propósito
- ii ) mediante la introducción del volumen como un parámetro más a estimar.

Para la alternativa(ii) la función matricial de transferencia es :

$$G(s) = \frac{(k_1/V)s + (k_1 k_{32}/V)}{s^3 + (k_1 + k_2 + k_{23} + k_{32}) s^2 + (k_1 k_2 + k_1 k_{23} + k_1 k_{32} + k_2 k_{32}) s + k_1 k_2 k_{32}} \quad (6)$$

Consideremos la siguiente función de transferencia general de tercer orden :

$$G(s) = \frac{As + B}{s^3 + Cs^2 + Ds + E} \quad \text{--- (7)}$$

comparando (5) y (6) con (7) obtenemos los siguientes sistemas de ecuaciones no lineales :

$$\begin{aligned} k_1 &= A \\ k_1 k_{32} &= B \\ k_1 + k_2 + k_{23} + k_{32} &= C \\ k_1 k_2 + k_1 k_{23} + k_1 k_{32} + k_2 k_{32} &= D \\ k_1 k_2 k_{32} &= E \end{aligned} \quad \text{--- (8)}$$

$$\begin{aligned} k_1/V &= A \\ k_1 k_{32}/V &= B \\ k_1 + k_2 + k_{23} + k_{32} &= C \\ k_1 k_2 + k_1 k_{23} + k_1 k_{32} + k_2 k_{32} &= D \\ k_1 k_2 k_{32} &= E \end{aligned} \quad \text{--- (9)}$$

El sistema (8) tiene solución única si y solo si:

$$D > 0 \quad \text{y} \quad D = AC - A^2 - \frac{E}{A}$$

por lo tanto (4) es identificable en el sentido de la definición (3).

El sistema (9) no tiene solución única, ya que para un conjunto de parámetros, existen por lo menos dos valores factibles del volumen que son soluciones de (9). En otras palabras, podemos encontrar dos conjuntos de parámetros distintos que generarán las mismas concentraciones en sangre, como lo muestran los siguientes resultados :

$$k_1=0.53 \quad k_2=0.35 \quad k_{23}=0.22 \quad k_{32}=0.14 \quad V=5.0$$

$$x_1^0=250.0 \text{ mg.} \quad x_2^0=0.0 \text{ mg.} \quad x_3^0=0.0 \text{ mg.}$$

tiempo ( hrs. )	$X_2(t)$ ( mg. )
0.0000	0.000000
2.2857	17.829566
4.5714	11.654103
6.8571	6.761831
9.1428	4.294195
11.4285	3.077004
13.7142	2.396285
16.0000	1.947181

$$k_1=0.6325 \quad k_2=0.2933 \quad k_{23}=0.1742 \quad k_{32}=0.14 \quad V=5.96729$$

$$x_1^0=250.0 \text{ mg.} \quad x_2^0=0.0 \text{ mg.} \quad x_3^0=0.0 \text{ mg.}$$

tiempo ( hrs. )	$X_2(t)$ ( mg. )
0.0000	0.000000
2.2857	17.829575
4.5714	11.654108
6.8571	6.761833
9.1428	4.294195
11.4285	3.077003
13.7142	2.396284
16.0000	1.947180

### CONCLUSIONES.

En la fase experimental, a nivel de computadora, se ha observado que el ajuste de una curva teórica es excelente, cuando el número de parámetros a identificar es cuatro (8).

Por otro lado, si deseamos calcular  $V$ , el volumen de sangre, pensamos que es necesario realizar otro experimento paralelo, distinto al propuesto, para obtener más información.

Además, el hecho de que tengamos para  $V$ , por los menos

dos valores posibles, y si pensamos en los datos de concentración sérica como una caja negra, es obvio que obtendremos dos conjuntos de parámetros, lo que implica que no tendremos los suficientes elementos de juicio para tomar la decisión de elegir entre ellos.

### BIBLIOGRAFIA.

- [ 1 ] Bellman, R., Aström, K.J., On structural identifiability, Math.Biosci. 7: 329-339, 1970.
- [ 2 ] Aström, K.J., Eykhoff, P., System Identification: A survey, Automatica 7: 123-162, 1970.
- [ 3 ] Rubinow, S., Winzer, A., Compartmental analysis: An inverse problem, Math.Biosci. 11: 203-247, 1971.
- [ 4 ] Cobelli, C., Romanin-Jacur, G., Structural identifiability of strongly connected biological compartmental systems, Med.Biol.Eng., 831-838, 1975.
- [ 5 ] Cobelli, C., Romanin-Jacur, G., Controllability, observability and structural identifiability of multi input and multi output biological compartmental systems, IEEE Trans.Biomed.Eng.23:93-100, 1976.
- [ 6 ] Delforge, J., The problem of structural identifiability of a linear compartmental system: solved or not ?, Math.Biosci. 36:119-125, 1977.
- [ 7 ] Mercado, R.E., Barahona, P.D., A mathematical model for individualized dosage, 3erd.Int.Conf. on Syst.Sci. in Health Care, Springer Verlag 476-478, 1984.
- [ 8 ] Barahona, P.D., Diseño de administración diaria de n dosis en un modelo tricompartmental, IV Conf. Cient. de Ing. y Arq., La Habana Cuba, Comisión procesos químicos, alimentarios y azúcares, pág. 23, Diciembre 1984.
- [ 9 ] Barahona, P.D., Mercado R.E., Urbina, M.G., Control de drogas en pacientes epilépticos, por publicarse en la Revista de Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría, México, Abril 1985.
- [10] Barahona, P.D., Urbina, M.G., Flores, M.S., Reporte interno de investigación, Depto. de Ingeniería Eléctrica, UAM-I, Marzo 1985.