

Simulation of anti-angiogenesis and febrile neutropenia risk: a mathematical modeling approach

Issa Fernanda Zúniga Silva¹

¹Facultad de Ingeniería, Universidad Tecnológica Centroamericana (UNITEC), Honduras
issa.zuniga@unitec.edu

Abstract— Tumor angiogenesis and its inhibition are key processes in cancer progression and treatment response. Understanding the relationship between vascular changes and chemotherapy-induced hematological complications is essential to evaluate therapeutic safety. This paper presents the development of a computational simulator that integrates simplified mathematical models to represent inverse angiogenesis in vascular tumors and to estimate the risk of febrile neutropenia associated with the combined use of bevacizumab and paclitaxel. The system combines a Python-based computational module, built upon differential equations, with an interactive Unity interface that allows adjusting clinical and treatment parameters and visualizing the temporal evolution of tumor volume, VEGF concentration, and vascular branching. The results obtained show trends consistent with those reported in the literature, reflecting a reduction in VEGF and tumor growth.

Index Terms— Angiogenesis, Biomedical simulation, Differential equations, Febrile neutropenia, Unity

Simulación de angiogénesis inversa y riesgo de neutropenia febril: un enfoque de modelado matemático

Issa Fernanda Zúniga Silva¹

¹ Universidad Tecnológica Centroamericana UNITEC, Honduras, issa.zuniga@unitec.edu

Abstract—La angiogénesis tumoral y su inhibición son procesos determinantes en la progresión del cáncer y en la respuesta al tratamiento. Comprender la relación entre los cambios vasculares y las complicaciones hematológicas inducidas por quimioterapia es esencial para evaluar la seguridad terapéutica. Este trabajo presenta el desarrollo de un simulador computacional que integra modelos matemáticos simplificados para representar la angiogénesis inversa en tumores vasculares y estimar el riesgo de neutropenia febril asociado al uso combinado de bevacizumab y paclitaxel. El sistema combina un módulo de cálculo en Python, basado en ecuaciones diferenciales, con una interfaz interactiva desarrollada en Unity, que permite ajustar parámetros clínicos y visualizar la evolución del volumen tumoral, la concentración de VEGF y la ramificación vascular. Los resultados obtenidos muestran tendencias coherentes con la literatura, reflejando una disminución del VEGF y del crecimiento tumoral.

Index Terms—Angiogénesis, Ecuaciones diferenciales, Neutropenia febril, Simulación biomédica, Unity

I. INTRODUCCIÓN

El modelado computacional permite integrar fenómenos vasculares, farmacológicos y clínicos en un mismo entorno cuantitativo, facilitando el análisis de la respuesta tumoral [1]. En particular, los modelos de redes angiogénicas y los enfoques multiescala describen la interacción entre señales proangiogénicas, morfología vascular y crecimiento tumoral [2]. La señalización angiogénica es un determinante central de la vascularización y el suministro tisular, constituyendo una diana terapéutica relevante en oncología [3].

En este contexto, combinaciones de agentes antiangiogénicos y citotóxicos, como bevacizumab y paclitaxel, se utilizan en distintos escenarios clínicos y han mostrado atenuación del crecimiento tumoral y de la actividad vascular frente a control [4]. Sin embargo, la quimioterapia se asocia a toxicidades hematológicas de relevancia, entre ellas la neutropenia febril, cuya carga clínica y necesidad de manejo preventivo y terapéutico se encuentran bien documentadas. Por ello, la estimación del riesgo de neutropenia febril es relevante para la continuidad del tratamiento [5].

El objetivo de la investigación es desarrollar un simulador computacional que integre el modelado de angiogénesis inversa con la estimación del riesgo de neutropenia febril inducida por quimioterapia. El sistema acopla un módulo de cálculo en Python con una interfaz interactiva en Unity, permitiendo ingresar variables clínicas y de tratamiento y

visualizar la evolución temporal de volumen tumoral, concentración del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y ramificación vascular bajo distintos escenarios en la primera fase de tratamiento.

Este artículo se organiza de manera que la Sección II presenta el sustento teórico, la Sección III describe la metodología del estudio y de la validación, mientras que la Sección IV expone los resultados y la Sección V discute sus implicaciones. Finalmente, la Sección VI resume las conclusiones y las referencias consultadas.

II. SUSTENTO TEÓRICO

A. Angiogénesis

La angiogénesis es la formación de nuevos vasos a partir de la vasculatura preexistente. En el contexto oncológico, el desbalance hacia señales proangiogénicas, con especial protagonismo del eje VEGF, conduce a proliferación endotelial, brotes capilares y aumento de la permeabilidad, conformando una red vascular desorganizada que favorece la progresión tumoral (ver Fig. 1) [6]. Esta red inmadura genera flujo heterogéneo y microambientes hipóxicos, lo que retroalimenta la expresión de VEGF y dificulta la entrega homogénea de fármacos, impactando la eficacia terapéutica [7].

Los modelos cuantitativos y multiescala han sido útiles para describir estas relaciones entre señalización proangiogénica, morfología vascular y crecimiento tumoral. En particular, los enfoques que acoplan difusión-reacción (para VEGF, por ejemplo), dinámica de brotes o ramificación y leyes efectivas de crecimiento tumoral permiten reproducir tendencias observadas experimentalmente y explorar la respuesta a terapias antiangiogénicas [8].

B. Neutropenia febril

La neutropenia febril se considera una complicación hematológica grave asociada a la quimioterapia que combina fiebre con una disminución crítica del recuento absoluto de neutrófilos, reflejando vulnerabilidad a infecciones potencialmente letales y la necesidad de respuesta urgente [9]. En la práctica clínica, se consideran parámetros como la temperatura oral elevada y el descenso marcado de neutrófilos, con valores de corte y variaciones por edad y población documentados en guías europeas recientes y en revisiones clínicas actualizadas [10]. Estas fuentes enfatizan que la fiebre en un paciente

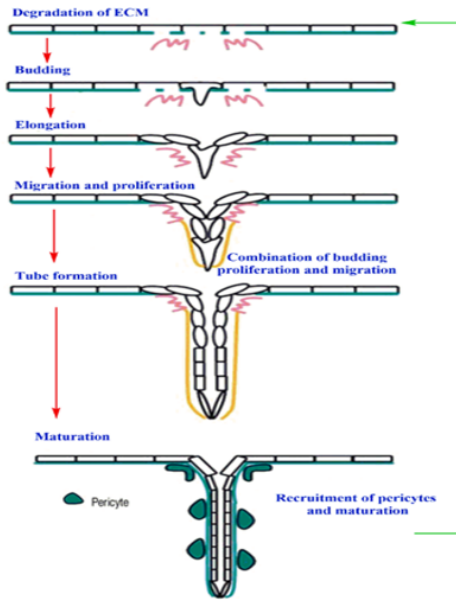


Fig. 1. Proceso esquemático de la angiogénesis tumoral.

neutropénico debe asumirse como infección de alto riesgo hasta demostrar lo contrario, priorizando la evaluación y el tratamiento temprano.

Epidemiológicamente, la neutropenia febril sigue siendo una de las complicaciones más frecuentes en regímenes mielosupresores. Su incidencia varía con la intensidad del tratamiento y el tipo de cáncer, y puede conllevar interrupciones de ciclo, reducción de dosis e incremento de hospitalizaciones [11].

Los estudios recientes en Latinoamérica muestran predominio de bacterias, con particular relevancia de bacilos gramnegativos y un aumento relativo de cocos grampositivos asociado al uso de catéteres, lo que justifica el inicio temprano de antibioterapia empírica de amplio espectro y protocolos estandarizados de manejo [12]. Las actualizaciones de guías recomiendan algoritmos para evaluación inicial, toma de hemocultivos y selección de antibióticos de primera línea en pacientes de alto riesgo, con adaptaciones según colonización por multirresistentes y foco clínico [10].

C. Simulación Biomédica

En el ámbito oncológico, la simulación biomédica permite representar la interacción entre procesos celulares, moleculares y hemodinámicos mediante ecuaciones diferenciales que describen la evolución temporal y espacial de variables como la concentración de factores de crecimiento, la densidad vascular o el volumen tumoral [2]. Este enfoque facilita la comprensión de mecanismos complejos, reduce la dependencia de ensayos *in vivo* y permite explorar escenarios terapéuticos difíciles de reproducir experimentalmente [8].

La aplicación de ecuaciones diferenciales parciales y ordinarias posibilita modelar procesos de difusión, reacción y transporte de nutrientes, así como la dinámica de proliferación y apoptosis celular [13]. En los modelos de angiogénesis

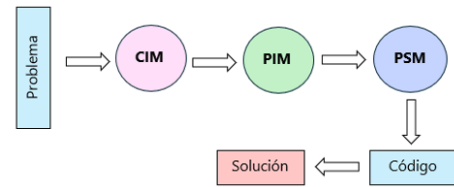


Fig. 2. Esquema de proceso metodológico MDA

tumoral, estas ecuaciones representan la difusión del VEGF en el microambiente, la migración y ramificación endotelial y la variación del volumen tumoral bajo distintos estímulos o inhibiciones [14]. Su resolución mediante técnicas numéricas permite aproximar el comportamiento biológico y validar hipótesis fisiológicas a partir de datos experimentales o clínicos. Con ello, dichos enfoques sustentan el uso de ecuaciones diferenciales simplificadas para representar la dinámica angiogénica implementada en esta investigación.

III. METODOLOGÍA

A. Metodología de Estudio

El modelado matemático y su implementación se realizó por medio del método MDA (Model Driven Architecture), el cual permitió organizar el proceso de desarrollo en tres niveles de abstracción (ver Fig. 2). En la primera fase de modelo conceptual (CIM) se definieron los requerimientos funcionales, las variables biológicas y los procesos simulados. En el modelo de diseño (PIM) se elaboraron los modelos matemáticos que lograron describir el comportamiento del VEGF, la regresión vascular y la evolución tumoral. El modelo de implementación (PSM) tradujo el modelo en código computacional e integró el módulo matemático con la interfaz visual.

En paralelo, se realizó una revisión sistemática de la literatura siguiendo las directrices de la metodología PRISMA, con el objetivo de identificar y seleccionar las variables biológicas, farmacológicas y clínicas más relevantes para el modelado matemático.

La búsqueda se llevó a cabo en bases de datos científicas como Scopus, PubMed e IEEE Xplore, considerando publicaciones en el período de 2020–2025. Se emplearon combinaciones de palabras clave relacionadas con angiogénesis tumoral, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), modelos matemáticos, quimioterapia y neutropenia febril.

Se definieron como criterios de inclusión estudios enfocados en modelado matemático de procesos tumorales, dinámica del VEGF y respuesta a tratamientos oncológicos. Por otro lado, se excluyeron artículos que no presentaban validación, que no estaban directamente relacionados con el enfoque del estudio o que no proporcionaban parámetros relevantes para la formulación del modelo.

Inicialmente se identificaron 50 artículos. Tras la eliminación de duplicados y la aplicación de los criterios de selección, se incluyeron 15 estudios relevantes para el desarrollo del modelo.

TABLA I
EVALUACIÓN HEURÍSTICA DE USABILIDAD DE NIELSEN

No.	Heurística de Nielsen	Problema encontrado	1-5	Comentarios
1	Visibilidad del sistema			
2	Coherencia con el mundo real			
3	Control y libertad			
4	Consistencia			
5	Prevención de errores			
6	Reconocer antes que recordar			
7	Flexibilidad			
8	Estético y minimalista			
9	Ayuda a los usuarios a reconocer, diagnosticar y recuperarse de errores			

Los hallazgos obtenidos mediante este proceso permitieron identificar las variables clave, definir rangos de parámetros y seleccionar las formulaciones matemáticas base utilizadas en las ecuaciones diferenciales del modelo. Estos resultados respaldaron la estructura del modelo propuesto y fundamentaron las decisiones adoptadas en las simulaciones.

En consiguiente, se aplicó el método de diseño centrado en el usuario (UCD) para orientar el desarrollo de la interfaz hacia una comprensión intuitiva por parte del usuario final. Adicionalmente, se realizó una evaluación heurística basada en los principios de Nielsen (ver Tabla I) para examinar la usabilidad y coherencia del entorno. Se revisaron criterios de visibilidad, consistencia, control del usuario y retroalimentación del sistema con el fin de identificar y corregir posibles deficiencias antes de la fase de validación [15].

B. Metodología de Validación

La validación del proyecto se organizó en dos niveles principales, siendo estos la validación de tendencia y validación de consistencia. La validación de tendencia consistió en comparar las variaciones obtenidas en las simulaciones con los comportamientos descritos en la literatura biomédica. Se analizaron las direcciones de cambio en las principales variables modeladas (concentración de VEGF, volumen tumoral y densidad vascular) bajo diferentes escenarios terapéuticos. Este procedimiento permitió verificar que las relaciones entre variables siguieran la lógica biológica reportada, asegurando la coherencia conceptual del modelo antes de su análisis cuantitativo. Por otra parte, la validación de consistencia tuvo como objetivo evaluar la estabilidad interna del sistema. Para esto, se comprobó la repetibilidad de los cálculos y la homogeneidad de las tendencias obtenidas ante variaciones controladas de los parámetros de entrada.

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A. Desarrollo de modelo computacional

Para el desarrollo del modelo, se identificaron los procesos biológicos principales y las relaciones entre ellos, estableciendo que la simulación debía representar la dinámica del VEGF, la regresión vascular y el crecimiento tumoral, junto con un módulo de estimación del riesgo hematológico dependiente del tratamiento.

En una segunda etapa, se obtuvo la formulación matemática del sistema a partir de modelos reportados en la literatura que describen los mecanismos de difusión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), la ramificación y regresión vascular, el crecimiento tumoral y la estimación del riesgo de neutropenia febril inducida por quimioterapia. [8].

Estas formulaciones no constituyen un aporte original; sin embargo, fueron adaptadas y simplificadas para su implementación computacional, como se describe a continuación.

Una de estas es la Ecuación (1), la cual modela la evolución temporal del VEGF como resultado de su producción dependiente del volumen tumoral y su degradación, incorporando además el efecto inhibitorio del tratamiento antiangiogénico. Esta formulación permite estimar la modulación de la señalización proangiogénica bajo terapia.

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D_u \nabla^2 u - \lambda_u + \text{src}_u(x, y) - k_{\text{bev}} \text{Bev}(t) u \quad (1)$$

Como fue mencionado, debido a la naturaleza exploratoria del simulador y a la necesidad de optimizar el rendimiento computacional, muchas de las ecuaciones diferenciales parciales presentes en los modelos originales reportados en la literatura fueron simplificadas a ecuaciones diferenciales ordinarias.

La simplificación consistió en reducir la dependencia espacial, concentrando la variación de las variables en función del tiempo. Se asumió homogeneidad en las condiciones de borde y se representó la dinámica general de los procesos de forma temporal, manteniendo la coherencia biológica y reduciendo la carga computacional. Estas ecuaciones simplificadas preservan la coherencia conceptual de los modelos de angiogénesis multiescala y permiten simular la tendencia fisiológica de los parámetros principales con tiempos de cómputo reducidos.

La Ecuación (2) describe el proceso de ramificación vascular mediante una ecuación diferencial ordinaria que relaciona la densidad de ramificaciones con la señalización proangiogénica y la disponibilidad vascular. Esta formulación permite estimar el crecimiento y la regresión de la red vascular tumoral como respuesta a cambios en la concentración de VEGF y al efecto del tratamiento. En este contexto, el término asociado al gradiente de VEGF se interpreta como una medida efectiva agregada, obtenida tras la simplificación espacial del modelo, que representa la influencia promedio de las variaciones del VEGF sobre la dinámica de ramificación.

$$\dot{R}(t) = (k_0 + k_v \ln(1 + \bar{u}(t))) + \frac{k_g |\nabla u(t)|}{1 + k_{\text{prune}} \text{Bev}(t) + 0.35 \tau(t)} \quad (2)$$

La Ecuación (3) describe el crecimiento tumoral mediante una ecuación diferencial ordinaria que estima un crecimiento inicial acelerado limitado progresivamente por una capacidad de carga máxima. Esta formulación permite analizar cambios en la pendiente de crecimiento tumoral asociados a la inhibición angiogénica.

$$\dot{V}(t) = V(t) \left[r_0 \kappa_{\text{perf}}(t) - k_{\text{pac}} \frac{E_{\text{pac}}}{E_{\text{pac}} + 0.02 \text{Bev}(t)} + k_u \bar{u}(t) \right] \times \left(1 - \frac{V(t)}{K} \right) \quad (3)$$

Adicionalmente, se integró un modelo probabilístico validado de riesgo de neutropenia febril derivado de estudios científicos, el cual fue representado mediante una función logística que estima la probabilidad de presentar neutropenia febril en función de variables hematológicas y del esquema farmacológico administrado, como se muestra en la Ecuación (4) [16].

En esta formulación, $X_i(t)$ representa las variables clínicas y de tratamiento consideradas, mientras que los coeficientes β_i corresponden a los pesos reportados en la literatura, permitiendo una estimación de riesgo individual sin pretensión de diagnóstico clínico.

El modelo probabilístico se evaluó de forma desacoplada del sistema angiogénico, recibiendo como entrada variables clínicas definidas por el usuario y generando una probabilidad de riesgo que se visualiza de manera complementaria a la evolución tumoral simulada.

$$P_{\text{FN}}(t) = \frac{1}{1 + \exp(-(\beta_0 + \sum_{i=1}^n \beta_i X_i(t)))} \quad (4)$$

En base a esto se llevó a cabo la última fase, en la cual se tradujo el modelo conceptual y matemático en un entorno computacional funcional. En esta etapa se consolidó la arquitectura final del simulador y se integraron los módulos de cálculo, visualización y control de datos.

El motor principal de resolución numérica se desarrolló en Python, debido a su compatibilidad con bibliotecas científicas orientadas a la solución de ecuaciones diferenciales como NumPy y SciPy que resuelven estas ecuaciones en menor tiempo con menor costo computacional, junto con su facilidad de conexión con otros lenguajes. En este entorno se programaron las ecuaciones diferenciales ordinarias derivadas de los modelos encontrados en literatura y el modelo probabilístico de riesgo de neutropenia febril, definiendo rutinas que generan salidas en formato csv y json.

Con esto, la comunicación entre Python y Unity se realizó a través de archivos de intercambio estructurados que permiten

mantener independencia entre el cálculo numérico y la visualización. Python ejecuta los cálculos y exporta los resultados, mientras que Unity lee los datos mediante scripts en C# y los representa visualmente. Esta arquitectura modular facilita la actualización de los modelos matemáticos o de la interfaz sin afectar la funcionalidad del sistema.

El flujo de comunicación y procesamiento se resume en el diagrama general del sistema, que muestra las interacciones entre el usuario, los módulos de cálculo y la interfaz de visualización (ver Fig. 3).

B. Variables clínicas empleadas

El sistema integró un conjunto de variables clínicas y fisiológicas que permiten caracterizar tanto el comportamiento angiogénico del tumor como la respuesta hematológica al tratamiento quimioterapéutico. Estas variables se clasifican en dos grupos: variables personalizables, obtenidas directamente de los datos clínicos del paciente o ingresadas por el usuario, y variables aproximadas, cuyos valores fueron estimados a partir de la literatura científica para mantener coherencia biológica y la estabilidad numérica.

Las variables personalizables corresponden a aquellas que pueden modificarse para representar distintos escenarios clínicos (ver Tabla II). En el modelo angiogénico, estas incluyen el volumen tumoral inicial (V_0), el cual define la condición de partida del crecimiento, y la concentración inicial de VEGF, asociada a la actividad proangiogénica del tumor. En el modelo hematológico, las variables personalizables comprenden el conteo absoluto de neutrófilos (ANC), el recuento plaquetario, el uso profiláctico del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), la intensidad relativa de dosis (RDI) y la administración de agentes quimioterapéuticos como paclitaxel y bevacizumab. Estas variables reflejan los parámetros de mayor variabilidad interindividual y permiten adaptar la simulación a diferentes condiciones clínicas.

Por otro lado, las variables aproximadas fueron tomadas de la literatura biomédica con el fin de definir condiciones base de referencia (ver Tabla III). Entre ellas se incluyen la tasa de crecimiento tumoral, el coeficiente de difusión del VEGF, la tasa de degradación, la tasa de regresión vascular, el factor de estímulo proangiogénico y el coeficiente de supresión vascular.

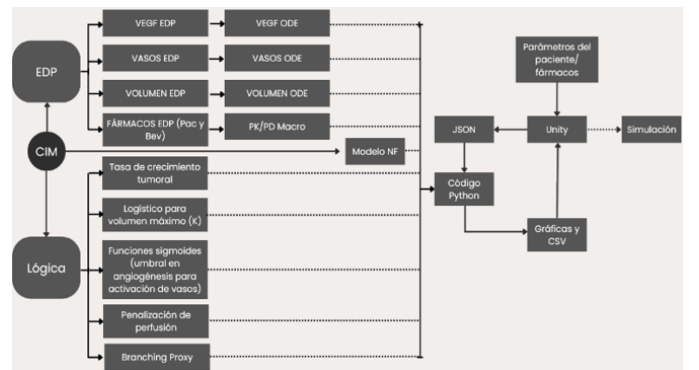


Fig. 3. Diagrama de flujo general del simulador biomédico

TABLA II
VARIABLES PERSONALIZADAS DEL SISTEMA

Símbolo	Parámetro
V_0	Volumen tumoral inicial o diámetro del tumor
U_b	Valor basal de VEGF
F_B	Dosis de bevacizumab
F_p	Dosis de paclitaxel
t_k	Tiempo de administración de bevacizumab
t_j	Tiempo de administración de paclitaxel
ANC	Conteo total de neutrófilos
PLT	Conteo de plaquetas
G-CSF	Uso de G-CSF como medida de prevención
$RDI \leq 85\%$	Intensidad de dosis del tratamiento relativa menor al 85%
Tipo de cáncer	Selección del tipo de cáncer para cálculo de neutropenia febril

TABLA III
VARIABLES APROXIMADAS POR LITERATURA

Símbolo	Parámetro	Valor de referencia
s_1	Producción dependiente del volumen	$0.002 \mu\text{M}/\text{h} \cdot \text{mm}^3$
λ_u	Degradación de VEGF	0.1 h^{-1}
$k_{\text{bev}}^{\text{suppress}}$	Supresión de VEGF por bevacizumab	0.5 h^{-1}
α_0	Activación angiogénica basal	0.001 h^{-1}
α_1	Activación por VEGF	$0.05 \text{ h}^{-1} \cdot \mu\text{M}^{-1}$
K_u	Umbral VEGF	$1.0 \mu\text{M}$
γ_b	Regresión basal de vasos	0.01 h^{-1}
χ	Supresión vascular por bevacizumab	0.03 h^{-1}
K	Capacidad de carga tumoral	1500 mm^3
$k_{\text{pac}}^{\text{kill}}$	Citotoxicidad de paclitaxel	0.05 h^{-1}
τ_{pac}	Decaimiento de paclitaxel	24 h
τ_{bev}	Decaimiento de bevacizumab	72 h
tax + mono	Uso combinado de taxanos con anticuerpos monoclonales	0.871
k	Intercepto cálculo NF	0.477

Estos valores se obtuvieron de estudios matemáticos previos en los que se validaron experimentalmente las relaciones entre concentración de VEGF, densidad capilar y volumen tumoral [13].

Las relaciones entre las variables angiogénicas y hematológicas se establecieron de manera que la inhibición vascular simulada afecte de forma indirecta el aporte sistémico y, por tanto, la respuesta general al tratamiento, representando una interacción conceptual entre eficacia tumoral y toxicidad hematológica. Este enfoque permite evaluar escenarios en los que la reducción del VEGF y la regresión vascular se asocian a un aumento potencial del riesgo de neutropenia debido a mayor exposición a citotóxicos o alteraciones de perfusión tisular

C. Desarrollo de la interfaz en Unity

El proceso de desarrollo de interfaz en Unity se estructuró en cuatro fases sucesivas, cada una orientada a mejorar la interacción y la interpretación visual de los resultados.

En la primera fase, se construyó el entorno base del simulador, definiendo el fondo visual con un degradado vascular que evocara el microambiente tumoral. Este diseño buscó generar una atmósfera biomédica inmersiva que facilitara la interpretación del fenómeno de angiogénesis inversa sin comprometer la legibilidad de los datos. Paralelamente, se configuró el menú principal y la estructura general del proyecto, estableciendo los cimientos gráficos y funcionales sobre los que se desarrollaron las siguientes etapas.

Durante la segunda fase, se incorporaron los paneles de entrada de datos clínicos y los primeros elementos interactivos del sistema. El usuario pudo introducir parámetros como el volumen tumoral inicial, el tiempo de duplicación, las dosis de fármacos y las condiciones hematológicas. Al mismo tiempo, se integraron las primeras gráficas programadas en C#, que mostraban la evolución del tumor y las curvas de simulación obtenidas desde los resultados calculados en Python, consolidando la comunicación inicial entre ambos entornos.

En la tercera fase, el enfoque se centró en la representación tridimensional de los procesos simulados. Se añadieron componentes visuales que representaban al tumor mediante una esfera central y la red vascular circundante a través de Line Renderers. Aunque simplificados, estos elementos permitieron mantener la metáfora visual de vascularización y hacer visible el proceso de regresión angiogénica dentro del entorno 3D de Unity.

Finalmente, la cuarta fase se orientó al refinamiento estético y funcional de la interfaz. Se aplicaron texturas y materiales mediante Shader Graph para mejorar el realismo del tumor y su entorno, implementando variaciones cromáticas que simulan cambios de perfusión y regresión vascular. De igual manera se perfeccionaron las gráficas dinámicas generadas desde Python, ajustando las escalas, la codificación de colores y la sincronización temporal. Estos ajustes mejoraron la coherencia visual y aumentaron la puntuación en la evaluación heurística de usabilidad realizada con base en los principios de Nielsen.

La versión final de la interfaz integró todos los módulos del sistema, siendo estos la entrada de variables, visualización tridimensional y resultados dinámicos, conformando un entorno interactivo capaz de representar simultáneamente la angiogénesis inversa y el riesgo de neutropenia febril (ver Fig. 4).

Al finalizar la cuarta fase, se aplicó una evaluación heurística de usabilidad basada en los principios de Nielsen (ver Tabla IV), con el propósito de identificar deficiencias de navegación, retroalimentación y coherencia visual antes de la validación formal. El resultado de esta prueba fue un incremento en la puntuación global de usabilidad, evidenciando un entorno más intuitivo y alineado con los objetivos pedagógicos y clínicos del simulador.

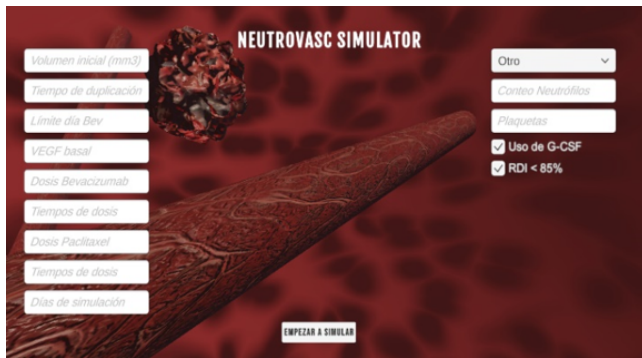


Fig. 4. Prototipo físico final generado

TABLA IV
EVALUACIÓN HEURÍSTICA FINAL

No.	Heurística de Nielsen	Problema encontrado	1-5	Observaciones
1	Visibilidad del sistema	No	4.4	El usuario entiende claramente el estado de la simulación.
2	Coherencia con el mundo real	No	4.3	Las gráficas y variables reflejan procesos clínicos esperados.
3	Control y libertad	Parcial	4.1	El usuario tiene mayor control, aunque no existe un botón de "deshacer".
4	Consistencia	No	4.2	Se alcanzó un estilo uniforme en menús, tipografía y gráficos.
5	Prevención de errores	Parcial	3.0	Aún faltan alertas automáticas para valores imposibles.
6	Reconocer antes que recordar	No	4.2	Los menús y botones son reconocibles sin memorizar pasos.
7	Flexibilidad	No	4.3	La interfaz permite probar múltiples escenarios con fluidez.
8	Estético y minimalista	No	4.4	El diseño final combina estética y simplicidad.
9	Ayuda y recuperación de errores	Sí	3.7	Persisten limitaciones en guías de ayuda y mensajes de error detallados.

D. Validación del sistema

En la validación de tendencia, se configuró un escenario clínico correspondiente a un paciente oncológico sometido a tratamiento quimioterapéutico combinado con bevacizumab y paclitaxel. El régimen de dosis se estableció con base en protocolos clínicos convencionales: bevacizumab (10 mg/kg cada 14 días) y paclitaxel (80 mg/m² semanalmente). El calendario

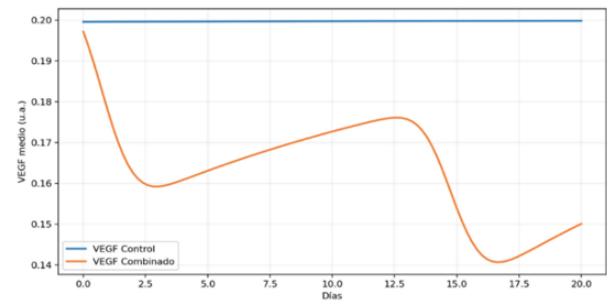


Fig. 5. Proyección de VEGF

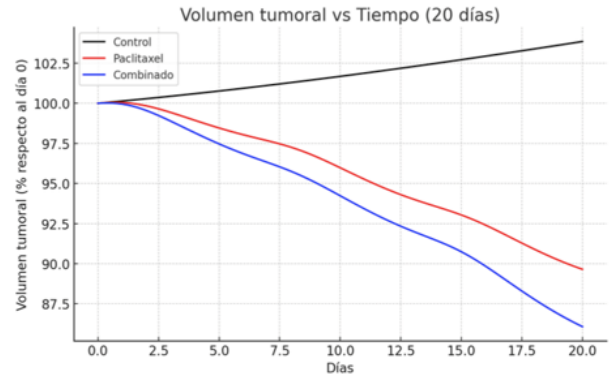


Fig. 6. Comportamiento volumen tumoral

de simulación abarcó un periodo de 20 días, equivalente a un ciclo de administración de ambos fármacos, incorporando las fases de aplicación, acción farmacológica y recuperación hematológica. Las condiciones iniciales incluyeron un volumen tumoral de 30 mm³, una concentración basal de VEGF de 1.0 u.a., una densidad vascular relativa de 0.5, un conteo absoluto de neutrófilos (ANC) de $3.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, plaquetas de $280 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ y una intensidad relativa de dosis (RDI) del 85%. El resto de los parámetros del modelo se mantuvieron constantes.

Los resultados obtenidos (ver Fig. 5) mostraron, en primer lugar, una disminución progresiva en la concentración del factor VEGF bajo tratamiento, en contraste con el incremento sostenido observado en el escenario de control. Los resultados de inhibición del eje VEGF y la reducción de los estímulos proangiogénicos, mostraron un comportamiento consistente con la respuesta antiangiogénica descrita en la literatura para terapias combinadas [4].

En cuanto al volumen tumoral, el modelo reflejó un crecimiento exponencial continuo en el escenario de control, mientras que en el escenario tratado la pendiente de crecimiento disminuyó de manera notable a partir del día siete, coincidiendo con la reducción de la vascularización (ver Fig. 6). Este resultado concuerda con los modelos de regresión vascular en los que la disminución del flujo sanguíneo ocasiona una menor proliferación neoplásica [2] [17]

La densidad vascular simulada presentó de igual manera un comportamiento diferenciado entre ambos escenarios (ver

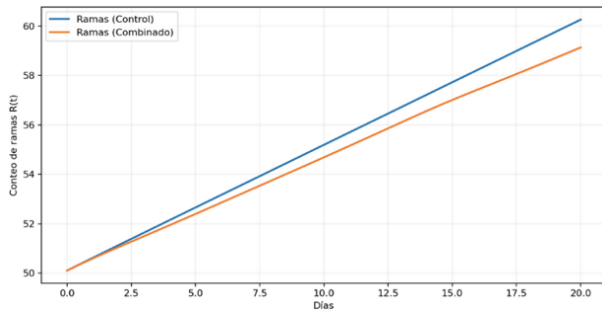


Fig. 7. Branching por día

TABLA V
COMPARACIÓN DE RESULTADOS DE NEUTROPENIA FEBRIL

Dimensión	Simulación	Valor de literatura [4]	Rango de error
Riesgo de NF	1.4%	0.5%	Diferencia absoluta: 0.9% Rango de error: $\pm 1\%$

Fig. 7). En el caso control, la densidad capilar aumentó gradualmente conforme el tumor crecía, mientras que bajo tratamiento se observó una reducción progresiva compatible con un proceso de angiogénesis inversa, consistente con lo descrito en la literatura [8].

Por otro lado, el modelo estimó un riesgo de neutropenia febril de 1.4% al finalizar los primeros 20 días de tratamiento. Este valor refleja un escenario de bajo riesgo, lo cual es esperable en pacientes con buena reserva hematológica y protección profiláctica. En contraste, el estudio cuyas variables fueron utilizadas para el cálculo de riesgo, reportó una incidencia de NF de 0.5% en la cohorte real, mostrando que la diferencia cuantitativa se encuentra dentro de un rango de variabilidad comparable al reportado en la literatura (ver Tabla V)

En la validación de consistencia, se utilizó un segundo perfil de simulación definido a partir de los parámetros clínicos resumidos en la Tabla II. Este escenario correspondió a un paciente oncológico con un volumen tumoral inicial de 15 000 mm³ y un tiempo de duplicación tumoral de 720 horas (equivalente a 30 días). El régimen terapéutico incluyó la administración de bevacizumab (5 mg/kg) y paclitaxel (8 mg/m²), siguiendo un calendario de aplicación en los días 1 y 15 para bevacizumab y en los días 1, 8 y 15 para paclitaxel.

El nivel basal de VEGF se estableció en 0.85 %, y la duración total de la simulación fue de 20 días. Entre las distintas corridas, el único parámetro modificado fue la semilla aleatoria del generador de números pseudoaleatorios, implementada mediante código en Python, con el fin de introducir ruido gaussiano en la producción de VEGF y en la dinámica vascular. El resto de los parámetros del modelo previamente mencionados se mantuvieron constantes durante todas las simulaciones.

Los criterios de validación se establecieron a partir de la literatura, donde se evaluó la combinación de paclitaxel

con bevacizumab en angiosarcoma [18]. Debido a que estos estudios presentaron las tendencias en gráficas y no porcentajes exactos en los mismos puntos de tiempo, se realizó una aproximación visual de las curvas, complementada con criterios clínicos tempranos de respuesta (ver Tabla VI).

Tras realizar las validaciones, el modelo presentó un comportamiento atípico en la variable de volumen tumoral, mostrando una reducción excesivamente pronunciada que no correspondía con la respuesta biológica esperada durante la primera fase del tratamiento. Luego de ajustar las constantes incluidas en las fórmulas farmacodinámicas y farmacocinéticas, se alcanzó un valor de regresión más coherente con la literatura, equivalente a un -33%. Aunque este valor superó ligeramente el límite superior teórico de -30%, se mantuvo dentro de un intervalo clínicamente plausible y biológicamente aceptable. Las pruebas estadísticas confirmaron diferencias estadísticamente significativas entre el escenario control y el combinado ($p < 0.001$) en las tres métricas analizadas y en ambos intervalos temporales (ver Tabla VII). La dispersión observada entre ejecuciones fue mínima, con desviaciones estándar inferiores al 0.3%, lo que sugiere una solidez del modelo calibrado y la estabilidad de las simulaciones obtenidas.

Basado en los resultados, la validación de consistencia mostró que el simulador reproduce de forma estable y significativa las tendencias clínicas esperadas en fase I, tanto en VEGF como en volumen tumoral y branching vascular. La ligera sobreestimación en la magnitud de la reducción del volumen tumoral refuerza la necesidad de calibraciones finas en los parámetros de kill o saturación, pero no compromete la validez general del modelo. Con esto, los resultados deben interpretarse como tendencias simuladas dependientes de los supuestos del modelo y no como predicciones clínicas directas.

V. CONCLUSIONES

Se desarrolló el modelo matemático que integra los procesos de angiogénesis inversa y riesgo hematológico inducido por quimioterapia. Las ecuaciones diferenciales seleccionadas y simplificadas simulaban las tendencias en la dinámica del VEGF, la regresión vascular y el crecimiento tumoral, mientras que el modelo probabilístico de neutropenia febril permitió estimar la toxicidad hematológica asociada a los tratamientos.

Se diseñó e implementó la interfaz interactiva del simulador, orientada a la visualización tridimensional y el control de variables clínicas. Su desarrollo en Unity bajo la metodología

TABLA VI
CRITERIOS CLÍNICOS ESPERADOS

Métrica	D1-D8 esperado	D1-D20 esperado
VEGF (Combinado)	-5% a -15%	-15% a -30%
VEGF (Control)	~ 0%	~ 0%
Volumen (Combinado)	-5% a +10%	-15% a -30%
Volumen (Control)	0% a +10%	0% a +10%
Branching	Aumento en ambos, pendiente menor en combinado	Aumento en ambos, pendiente menor en combinado

TABLA VII
RESULTADOS DE LAS SIMULACIONES

Métrica	Control $\Delta\%$	Combinado $\Delta\%$	p-valor
VEGF D1-D8	$-0.01\% \pm 0.13$	$-6.95\% \pm 0.14$	2.6×10^{-15}
VEGF D1-D20	$-0.01\% \pm 0.26$	$-21.7\% \pm 0.23$	2.0×10^{-17}
Volumen D1-D8	$+0.69\% \pm 0.00$	$-12.1\% \pm 0.00$	1.5×10^{-37}
Volumen D1-D20	$+2.11\% \pm 0.00$	$-33.3\% \pm 0.00$	1.4×10^{-37}
Branching D1-D8	$+5.1\% \pm 0.00$	$+4.7\% \pm 0.00$	3.7×10^{-18}
Branching D1-D20	$+13.8\% \pm 0.00$	$+13.0\% \pm 0.00$	1.5×10^{-15}

UCD permitió integrar menús de entrada, gráficos dinámicos y una representación visual alineada con los procesos biológicos modelados. La interfaz final mostró buena usabilidad y respuesta funcional según las pruebas heurísticas realizadas.

Se determinaron las variables clínicas necesarias para personalizar la simulación, distinguiendo entre aquellas obtenidas del paciente (como volumen tumoral inicial, ANC, RDI o uso de G-CSF) y las tomadas de la literatura para mantener coherencia biológica del modelo. Estas variables definieron los parámetros de entrada del sistema y posibilitaron la ejecución de perfiles clínicos diferenciados.

Se evaluó el simulador a través de dos fases independientes: tendencia y consistencia. Las simulaciones mostraron tendencias de disminución en escenarios tratados y demostraron estabilidad numérica entre ejecuciones con diferentes semillas. Las diferencias entre grupos fueron estadísticamente significativas ($p < 0.001$), confirmando la solidez del modelo y su correspondencia con los comportamientos descritos en la literatura.

REFERENCIAS

- [1] F. H. Al-Ostoot, S. Salah, H. A. Khamees, and S. A. Khanum, "Tumor angiogenesis: Current challenges and therapeutic opportunities," *Cancer Treatment and Research Communications*, vol. 28, p. 100422, 2021. [Online]. Available: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468294221001209>
- [2] M. Dorraki, A. Fouladzadeh, A. Allison, C. S. Bonder, and D. Abbott, "Angiogenic Networks in Tumors—Insights via Mathematical Modeling," *IEEE Access*, vol. 8, pp. 43 215–43 228, 2020. [Online]. Available: <https://ieeexplore.ieee.org/document/9018192/>
- [3] Z.-L. Liu, H.-H. Chen, L.-L. Zheng, L.-P. Sun, and L. Shi, "Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy for cancer," *Signal Transduction and Targeted Therapy*, vol. 8, no. 1, pp. 1–39, May 2023, publisher: Nature Publishing Group. [Online]. Available: <https://www.nature.com/articles/s41392-023-01460-1>
- [4] Y. Yamamoto *et al.*, "Prospective observational study of bevacizumab combined with paclitaxel as first- or second-line chemotherapy for locally advanced or metastatic breast cancer: the jbcrg-c05 (b-share) study," *Breast Cancer*, vol. 28, no. 1, pp. 145–160, 2021.
- [5] Y. Ba, Y. Shi, W. Jiang, J. Feng, Y. Cheng, L. Xiao, Q. Zhang, W. Qiu, B. Xu, R. Xu, B. Shen, Z. Luo, X. Xie, J. Chang, M. Wang, Y. Li, Y. Shuang, Z. Niu, B. Liu, J. Zhang, L. Zhang, H. Yao, C. Xie, H. Huang, W. Liao, G. Chen, X. Zhang, H. An, Y. Deng, P. Gong, J. Xiong, Q. Yao, X. An, C. Chen, Y. Shi, J. Wang, X. Wang, Z. Wang, P. Xing, S. Yang, and C. Zhou, "Current management of chemotherapy-induced neutropenia in adults: key points and new

- challenges," *Cancer Biology and Medicine*, vol. 17, no. 4, pp. 896–909, 2020. [Online]. Available: <http://www.cancerbiomed.org/lookup/doi/10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0069>
- [6] D. Torrence and C. R. Antonescu, "The genetics of vascular tumours: an update," *Histopathology*, vol. 80, no. 1, pp. 19–32, Jan. 2022. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/his.14458>
- [7] A. S. Oguntade, F. Al-Amodi, A. Alrumayh, M. Alobaida, and M. Bwalya, "Anti-angiogenesis in cancer therapeutics: the magic bullet," *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*, vol. 33, no. 1, p. 15, Dec. 2021. [Online]. Available: <https://jenci.springeropen.com/articles/10.1186/s43046-021-00072-6>
- [8] S. Jafari Nivlouei, M. Soltani, J. Carvalho, R. Travasso, M. R. Salimpour, and E. Shirani, "Multiscale modeling of tumor growth and angiogenesis: Evaluation of tumor-targeted therapy," *PLOS Computational Biology*, vol. 17, no. 6, p. e1009081, Jun. 2021. [Online]. Available: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pcbi.1009081>
- [9] J. F. Lyon, M. Sadrolashrafi, and M. M. Hayes, "Febrile Neutropenia," *ATS Scholar*, vol. 5, no. 3, pp. 460–461, Sep. 2024. [Online]. Available: <https://www.atsjournals.org/doi/10.34197/ats-scholar.2023-00800T>
- [10] F. Fioredda, J. Skokowa, H. Tamary, M. Spanoudakis, P. Farruggia, A. Almeida, D. Guardo, P. Höglund, P. E. Newburger, J. Palmblad, I. P. Touw, C. Zeidler, A. J. Warren, D. C. Dale, K. Welte, C. Dufour, and H. A. Papadaki, "The European Guidelines on Diagnosis and Management of Neutropenia in Adults and Children: A Consensus Between the European Hematology Association and the EuNet-INNOCHRON COST Action," *HemaSphere*, vol. 7, no. 4, p. e872, Apr. 2023. [Online]. Available: <https://journals.lww.com/10.1097/HS9.0000000000000872>
- [11] M. Borgeaud, S. Perano, A. Addeo, and P. Tsantoulis, "Rates of febrile neutropenia and its causes in the real world," *Future Oncology*, vol. 20, no. 29, pp. 2203–2212, Sep. 2024. [Online]. Available: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14796694.2024.2349510>
- [12] N. Joudeh, E. Sawaf, A. Abu Taha, M. Hamed Allah, R. Amer, R. Y. Odeh, H. Salameh, A. Sabateen, B. M. Aiesh, and S. H. Zyoud, "Epidemiology and source of infection in cancer patients with febrile neutropenia: an experience from a developing country," *BMC Infectious Diseases*, vol. 23, no. 1, p. 106, Feb. 2023. [Online]. Available: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-023-08058-6>
- [13] D. A. Hormuth, C. M. Phillips, C. Wu, E. A. B. F. Lima, G. Lorenzo, P. K. Jha, A. M. Jarrett, J. T. Oden, and T. E. Yankeeelov, "Biologically-Based Mathematical Modeling of Tumor Vasculature and Angiogenesis via Time-Resolved Imaging Data," *Cancers*, vol. 13, no. 12, p. 3008, Jan. 2021, number: 12 Publisher: Multidisciplinary Digital Publishing Institute. [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/12/3008>
- [14] C. Apeldoorn, S. Safaei, J. Paton, and G. D. Maso Talou, "Computational models for generating microvascular structures: Investigations beyond medical imaging resolution," *WIREs Mechanisms of Disease*, vol. 15, no. 1, p. e1579, Jan. 2023. [Online]. Available: <https://wires.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wsbm.1579>
- [15] J. Marquez, P. Meirelles, and T. Silva Da Silva, "Validation and Refinement of Usability Heuristics for Interactive Web Maps," in *Proceedings of the 26th International Conference on Enterprise Information Systems*. Angers, France: SCITEPRESS - Science and Technology Publications, 2024, pp. 402–409. [Online]. Available: <https://www.scitepress.org/DigitalLibrary/Link.aspx?doi=10.5220/0012691300003690>
- [16] M. S. Venäläinen, E. Heervä, O. Hirvonen, S. Saraci, T. Suomi, T. Mikkola, M. Bärlund, S. Jyrkkio, T. Laitinen, and L. L. Elo, "Improved risk prediction of chemotherapy-induced neutropenia—model development and validation with real-world data," *Cancer Medicine*, vol. 11, no. 3, pp. 654–663, Dec. 2021. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8817096/>
- [17] M. Hendrata and J. Sudiono, "Multiscale modeling of tumor response to vascular endothelial growth factor (vegf) inhibitor," *In Silico Biology*, vol. 14, no. 3–4, pp. 71–88, Jan. 2022.
- [18] L. Lebellec, A. Italiano, N. Isambert, E. Bompas, N. Penel, A. Le Cesne, S. Piperno-Neumann, F. Duffaud, C. Delcambre, and O. Mir, "Prognostic and predictive factors for angiosarcoma patients receiving paclitaxel once weekly plus or minus bevacizumab: an ancillary study derived from a randomized clinical trial," *BMC Cancer*, vol. 18, no. 1, p. 963, Dec. 2019.