

La Dinámica de Glóbulos Rojos en Medicina: Un acercamiento con Modelos Matemáticos.

por Miguel Sandoval Cardozo

Proyecto de grado presentado en cumplimiento de los requerimientos
para el título como
Matemático
bajo la supervisión de José Ricardo Arteaga Bejarano

Departamento de Matemáticas
Facultad de Ciencias
Universidad de los Andes
8 de mayo de 2024

Resumen

Dedicatoria

Agradecimientos

Miguel Sandoval Cardozo
8 de mayo de 2024
Bogotá, Colombia

Índice general

1. Introducción	2
2. Los glóbulos rojos en el cuerpo humano	4
2.1. Introducción	4
2.2. Composición de glóbulos rojos	4
2.3. Proceso de vida de los glóbulos rojos	5
2.4. Homeostasis	6
2.5. Enfermedades y Complicaciones	7
2.5.1. Anemia	7
2.5.2. Hemorragias	7
3. Modelo Base	9
3.1. Introducción	9
3.2. Presentación del Modelo	9
3.3. Análisis del Modelo	10
3.3.1. Método mediante Ecuaciones en Diferencias	10
3.3.2. Método mediante Matrices	11
3.4. Derivación de Parámetros y Análisis	11
3.5. Simulaciones	15
3.5.1. Caso $\gamma = 1$	15
3.5.2. Caso $\gamma = 0.7$	16
3.5.3. Caso $\gamma = 1.3$	16
4. Variaciones del Modelo	18
4.1. Caso con Hemorragia	18
4.1.1. Hemorragia Leve	18
4.1.2. Hemorragia Grave	21
5. Conclusiones y trabajo a futuro	23

Capítulo 1

Introducción

Los glóbulos rojos (RBC's) constituyen alrededor del 50 % de la sangre en el cuerpo humano. Entre sus funciones se encuentra el transporte de oxígeno a los diferentes órganos y tejidos del cuerpo para su correcto funcionamiento, es por esto que son fundamentales para la vida humana, pues todos los órganos fallarían de no ser por su existencia. De esta manera, poder controlar y medir la cantidad de RBC's en el cuerpo es una tarea muy importante para la labor médica, pues en ciertas enfermedades o complicaciones puede ocurrir una disminución de la cantidad de estas células en el torrente sanguíneo y, por lo tanto, ciertas funciones vitales pueden fallar. ([1][2][3][4][5])

Los modelos matemáticos con ecuaciones en diferencias (discretos) o ecuaciones diferenciales (continuos) se han transformado en los últimos años en componentes fundamentales para varios campos de la vida humana como la economía, la biología o medicina. Utilizando el modelo desarrollado del problema propuesto se pueden realizar simulaciones computacionales de este par poder así generar una predicción matemáticamente acertada de lo que se busque. ([6][7][8])

La investigación buscará modelar y simular matemáticamente las dinámicas de los glóbulos rojos en el cuerpo humano de una forma discreta, es decir día a día. El objetivo principal del trabajo es analizar, en un ambiente matemático y médico, la homeostasis (equilibrio) del modelo y también modificarlo para incluir diferentes complicaciones físicas, como la anemia o hemorragias, que pueden perturbar la homeostasis del modelo propuesto, observar su comportamiento y buscar soluciones para volver a lograr la homeostasis, como la aplicación de eritropoyetina, de hierro o de transfusiones en el cuerpo humano. ([9][10][11][12][13])

El modelo base escogido está basado en el propuesto por Edelstein [6] en el segundo problema de la página 27 y el decimosexto de la página 33.

Sea $R = R(n)$ el número de glóbulos rojos circulando en el torrente sanguíneo en el día n , $M = M(n)$ el número de glóbulos rojos producidos por la médula ósea en el día n , $f > 0$ la fracción de RBC's eliminada por el bazo y $\gamma > 0$ la constante de producción, es decir la cantidad de glóbulos producida por cada glóbulo perdido. El modelo resultante es:

$$R(n+1) = (1-f)R(n) + M(n)$$

$$M(n+1) = \gamma \cdot f \cdot R(n)$$

A este modelo, y a los demás derivados de este al hacer las modificaciones adecuadas, se le hará el análisis matemático para encontrar la solución analítica, a través de los valores y vectores propios de la matriz que generan las ecuaciones, y se hallarán los equilibrios del modelo, determinando los valores de los parámetros para los cuales estos son estables o inestables. Sobre los modelos modificados, es decir con enfermedades o complicaciones fisiológicas y sus posibles curas, se presentará la explicación de los resultados obtenidos sobre las simulaciones y se intentará determinar la cura óptima para cada enfermedad y la cantidad a administrar para no perturbar la homeostasis. Para los medicamentos y las enfermedades, hay dos opciones: que sean de una sola vez (como hemorragias o medicamentos de una dosis) o múltiples veces (multidosis y anemia).

Las conclusiones y los análisis presentados se espera que sean útiles para el campo médico, pues con estos se busca optimizar tiempo y fármacos, además de (lo más importante) lograr salvar vidas humanas.

La estructura del proyecto de grado es la siguiente:

- El capítulo dos presenta la introducción médica de los glóbulos rojos, es decir su composición, sus funciones y su ciclo de vida.
- El capítulo tres presenta el análisis matemático del modelo base, así como las simulaciones computacionales de este y su respectivo análisis.
- El capítulo cuatro presenta variaciones del modelo nacidas de enfermedades, así como las simulaciones computacionales y su análisis.
- El capítulo cinco presenta las conclusiones del proyecto y el trabajo a futuro que se puede hacer a partir de la investigación.

Capítulo 2

Los glóbulos rojos en el cuerpo humano

2.1. Introducción

Este capítulo estará basado en los textos de Schippel [3], Hall [2] y Thiagarajan [14]. Se evidenciarán las funciones y dinámicas de los glóbulos rojos en el cuerpo humano desde una perspectiva completamente médica.

La hematología es el estudio biológico de la sangre, de sus componentes y de los desordenes que puede tener que afecten directamente el cuerpo humano. El estudio de la sangre es muy importante para la medicina ya que es una de las sustancias más abundantes del cuerpo, abarcando cerca del 8 % del peso corporal con una cantidad aproximada de 5 litros, y que tiene funciones muy importantes, como oxigenar todas las células para garantizar su correcto funcionamiento.

2.2. Composición de glóbulos rojos

Los glóbulos rojos (RBC's, por sus siglas en inglés) o eritrocitos son las células principales del sistema circulatorio en el cuerpo humano. Estos constituyen alrededor del 50 % de la sangre, concentrando entre cuatro y seis millones de células por milímetro cúbico de sangre y cerca de 25 trillones en total ([15]), y son fundamentales para la supervivencia de la especie, pues son los encargados de enviar oxígeno desde los pulmones hasta los diferentes órganos. Entre otras funciones, los eritrocitos transportan sustancias importantes para el cuerpo tales como aminoácidos y ácidos grasos. adicionalmente, también son los encargados de enviar ciertas sustancias nocivas para el cuerpo a los órganos que las desechan, como lo puede ser el dióxido de carbono.

Los eritrocitos son células sin núcleo con forma de disco bicóncavo con un radio aproximado de 4 micrómetros que son muy flexibles dado que tienen un exceso de membrana celular. La principal sustancia que contienen los glóbulos rojos es la hemoglobina, una proteína hecha principalmente de hierro que es la encargada del transporte del oxígeno y del dióxido de carbono, esta proteína es la que le otorga el color rojizo a la sangre humana. De esta manera, el hierro es una sustancia fundamental para la producción de los glóbulos rojos, y un nivel bajo de este, así

como de vitamina B y ácido fólico, puede perjudicar gravemente las dinámicas de los eritrocitos.

Entre otras sustancias que se encuentran dentro de los RBC's, hay enzimas en su citoplasma que permiten flexibilidad, transporte de iones, estabilización de la hemoglobina y logran impedir la oxidación de otras proteínas.

2.3. Proceso de vida de los glóbulos rojos

El origen inicial de los RBC's se encuentra en las células madre hematopoyéticas ubicadas en la médula ósea mediante el proceso de la eritropoyesis. Al detectar cantidades bajas de oxígeno en la sangre, los riñones se encargan de sintetizar la eritropoyetina (EPO), la hormona clave en la producción de estas células que es medida en miliunidades por mililitro, para informarle al cerebro que debe producir más glóbulos rojos.

Las células madre hematopoyéticas son las que producen todas las células necesarias para la sangre. Al recibir el comando de la eritropoyetina, estas inician un proceso de transformación, pasando a ser proeritroblastos que, al ser ya maduros, terminan multiplicándose y perdiendo el núcleo para convertirse finalmente en RBC's. Cada segundo, entre dos y tres millones de glóbulos rojos terminan su proceso de maduración y son colocados en el torrente sanguíneo para cumplir sus funciones.

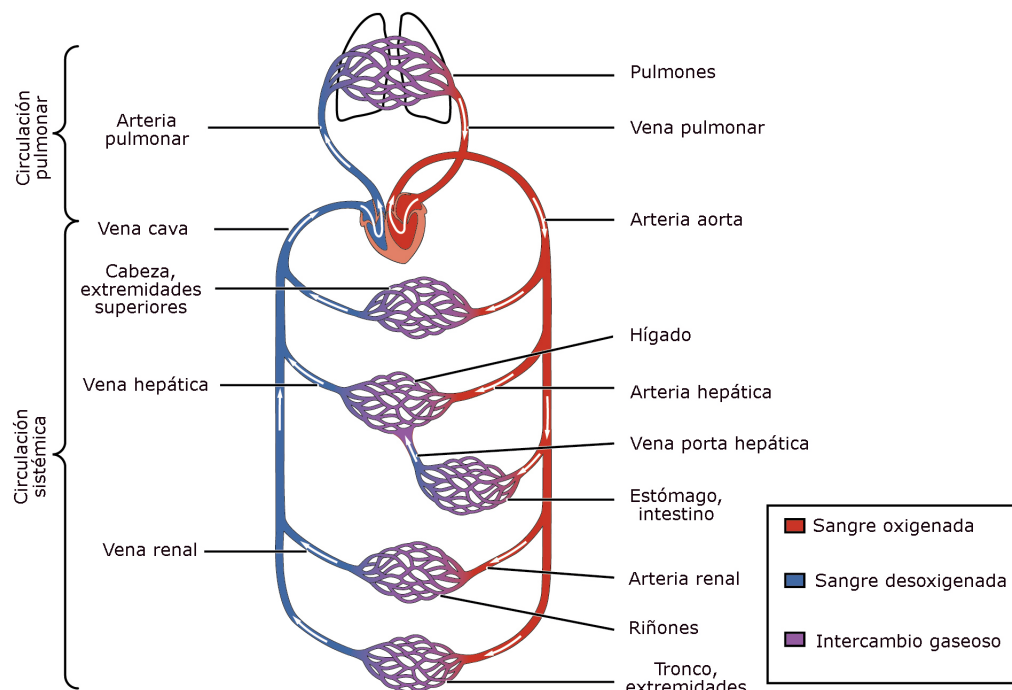


Figura 2.1: El ciclo que cumple la sangre en el cuerpo humano. Imagen tomada de [16].

Durante un periodo aproximado entre 90 y 120 días, unos tres o cuatro meses, los nuevos glóbulos rojos completan el ciclo cardíaco gracias a los bombeos del corazón, viajando de los pulmones, para recibir el oxígeno, hasta todos los órganos, para entregarles el oxígeno y recibir el dióxido de carbono, como se ilustra en la figura

2.1. De esta manera, hacer una observación de la población de glóbulos rojos diaria es acertado, pues su ciclo de vida es medido en días.

Al cumplir su vida útil, la membrana de los glóbulos rojos está debilitada y su tamaño reducido, por lo que los eritrocitos pueden ser filtrados por el bazo y eliminados por el cuerpo. También es posible que, al ser más frágiles de lo normal, los RBC's exploten dentro del torrente sanguíneo, pero las células macrófagas de la sangre son capaces de digerirlos rápidamente. Para calcular la cantidad de eritrocitos que mueren al día, basta hacer el cálculo de 25 trillones de RBC's entre 120 días que es la vida promedio de estos, obteniendo un resultado aproximado de 208 billones de glóbulos rojos eliminados diariamente.

Contando con todo el ciclo expuesto, un diagrama compartimental, basado en aquel que se presenta en [13], que puede mostrar claramente el ciclo de vida de los glóbulos rojos es el siguiente:

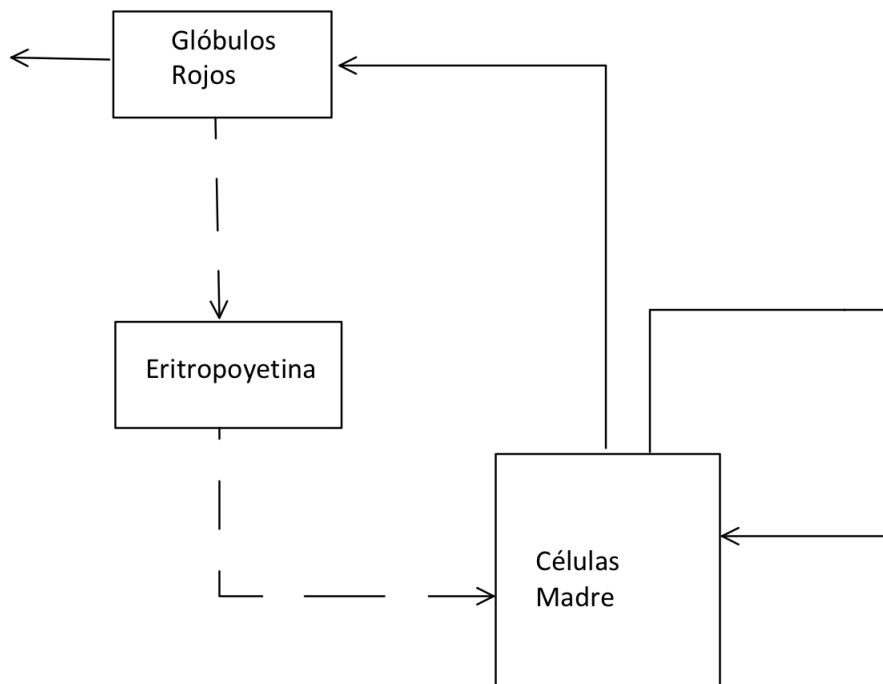


Figura 2.2: El proceso de producción y eliminación de glóbulos rojos.

En donde se desestima la transformación de células madre en otro tipo de células del cuerpo, fuera de la mitosis para autorreproducirse. La línea punteada implica que es bajo la acción de la eritropoyetina que las células madre reciben la señal de iniciar la eritropoyesis.

2.4. Homeostasis

Biológicamente, la homeostasis se define como la propiedad que tienen los organismos vivos de mantener un equilibrio estable al compensar pérdidas y ganancias. De

esta manera, la hematología también es la encargada de estudiar la homeostasis de la sangre y de los glóbulos rojos en el cuerpo humano. Diferentes enfermedades o percances como la anemia, definida como el déficit de glóbulos rojos o de hemoglobina en la sangre, o las hemorragias deben de ser tenidas en cuenta para generar y simular un buen modelo matemático de las dinámicas de los glóbulos rojos en el cuerpo humano.

2.5. Enfermedades y Complicaciones

A la hora de construir un modelo matemático para las dinámicas de los glóbulos rojos, es importante considerar algunos factores externos que pueden perturbar la homeostasis como enfermedades o complicaciones médicas, pues no tener en cuenta estos factores hace que el modelo no sea realista. Para la presente investigación, se tendrán en cuenta la anemia y las hemorragias.

2.5.1. Anemia

La **anemia**, siguiendo las definiciones de Portoles en [11] y de Heras en [10], es la deficiencia de hemoglobina en el cuerpo humano, para hombres esta se considera en valores menores a 13 gramos por decilitro de sangre y para mujeres en valores menores a 12 gramos por decilitro de sangre. Una de las variantes de la anemia es la **anemia renal**, se produce por deficiencia de eritropoyetina, de hierro o de otras sustancias importantes para la eritropoyesis que son sintetizadas por los riñones, esto quiere decir que la deficiencia de producción de glóbulos rojos es un factor importante a tener en cuenta para las causas de la anemia renal.

Los pacientes que sufren de anemia suelen presentar cansancio y falta de aire a causa de la deficiencia de oxígeno en el cuerpo, pues al no haber suficientes RBC's o hemoglobina, la cantidad de oxígeno transportada por medio de la sangre es mucho menor. Teniendo esto en cuenta, es importante resaltar que una anemia grave puede resultar mortal para el ser humano y que sumada a otras enfermedades, como la enfermedad renal crónica, puede resultar en problemas cardíacos, pues el corazón debe cambiar su funcionamiento para intentar mantener oxigenados los órganos.

Entre los posibles tratamientos para esta enfermedad está en el uso de agentes estimuladores de la eritropoyesis, como la eritropoyetina, el hierro y las transfusiones sanguíneas, ya que estos componentes son los que permiten el aumento de los glóbulos rojos en el cuerpo y, de esta manera, de la hemoglobina. Estos tratamientos, sin embargo, pueden tener efectos secundarios como complicaciones cardiovasculares o el aumento drástico del hierro en el cuerpo, que puede derivar en diabetes. La eritropoyetina se aplica mediante inyecciones subcutáneas (es decir en la piel) o directamente en una vena, para los pacientes con anemia renal se recomienda la aplicación de entre 50 y 100 unidades por kilogramo de peso.

2.5.2. Hemorragias

Una **hemorragia**, siguiendo las definiciones de Sánchez en [17], o sangrado, es la pérdida de sangre en el cuerpo, ya sea internamente o externamente. Las hemorragias tienen múltiples causas, como cortes o golpes, y son sumamente comunes entre los

seres humanos. Las hemorragias leves, causadas por cortes superficiales o golpes suaves, no necesitan tratamiento, pues el mismo cuerpo es capaz de cerrar la herida para frenar el sangrado y recomponer los eritrocitos perdidos. Los sangrados fuertes, sin embargo, deben ser tratados con urgencia, pues la constante pérdida de grandes cantidades de sangre puede ocasionar graves complicaciones e, inclusive, la muerte. No hay cifras para diferenciar un sangrado leve de uno grave, pero es claro que si hay una gran o continua pérdida de sangre se debe actuar inmediatamente, pues puede ser causado por la ruptura de algún vaso sanguíneo importante o de algún órgano. Si un ser humano pierde cerca del 20 % de su cantidad habitual de sangre, esto puede causar un shock hipovolémico, es decir que los órganos empiezan a dejar de funcionar.

Los pacientes que han perdido mucha sangre pueden presentar, así como con los pacientes anémicos, un fuerte cansancio y dificultades para respirar, aunque también puede llegar a extremos como el mareo o los desmayos.

Para tratar una hemorragia grave se debe localizar la herida que la causa y tratarla inmediatamente, y para compensar la pérdida de sangre se debe hacer una transfusión sanguínea mediante vía intravenosa, que suele tardar entre 1 y 4 horas con bolsas de 250 mililitros de glóbulos rojos siguiendo las recomendaciones del centro de transfusión, tejidos y células de Granada en España en [18].

Habiendo ya visto desde una perspectiva fisiológica las dinámicas de los glóbulos rojos en el cuerpo humano, se procederá a presentar y analizar un modelo matemático que intente imitar tales dinámicas.

Capítulo 3

Modelo Base

3.1. Introducción

Ya teniendo en cuenta las dinámicas de los glóbulos rojos en el cuerpo humano, se procederá a analizar y simular el modelo matemático de estas propuesto por Eldestein en [19] y las técnicas de solución correspondientes.

Es importante tener en cuenta que el modelo que sea que se analice debe tener concordancia con la vida real en cuanto a las variables y a las constantes utilizadas. La homeostasis es fundamental en todo proceso biológico y es por eso que el modelo y las simulaciones deben reflejar correctamente el equilibrio del sistema. Adicionalmente, es clave considerar que es imposible lograr una formulación matemática que este totalmente en concordancia con todos los procesos biológicos que suceden dentro del cuerpo humano, pues se debería tener en consideración una enorme cantidad de variables, de actores y de estados que se salen del propósito básico de simplificar el problema. De esta manera, los modelos propuestos son un acercamiento aproximado a la realidad del problema.

3.2. Presentación del Modelo

Considerando la eliminación de glóbulos rojos por parte del bazo y su producción por la médula ósea para mantener la homeostasis y el diagrama compartimental 2.2, el modelo propuesto por Eldestein es el siguiente:

$$\begin{aligned}R(n+1) &= (1-f)R(n) + M(n), \\M(n+1) &= \gamma \cdot f \cdot R(n),\end{aligned}$$

en donde $R = R(n)$ representa la cantidad de glóbulos rojos en el torrente sanguíneo en el n -ésimo día y $M = M(n)$ la cantidad de glóbulos rojos producidos por la médula ósea en el n -ésimo día. El parámetro $\gamma > 0$ representa la cantidad de glóbulos rojos producida por cada uno eliminado y $0 \leq f \leq 1$ es la fracción de glóbulos rojos que elimina el bazo cada día. Ni γ ni f tienen unidades dadas estas definiciones.

De esta manera, el modelo se puede interpretar de la siguiente manera: la cantidad de RBC's en el día $n+1$ -ésimo, $R(n+1)$, es la fracción restante del día n -ésimo más

lo que haya producido la médula ósea en el día n -ésimo; mientras que la cantidad de eritrocitos producidos por la médula ósea en el día $n + 1$ -ésimo, $M(n + 1)$, es un múltiplo de la cantidad de glóbulos rojos eliminada en el día n -ésimo. Este modelo es una simplificación bastante acertada de lo visto en la figura 2.2 en cuanto a la relación entre producción y eliminación de RBC's. Es claro que, para ser aún más acertados, se podrían agregar muchas otras variables como el funcionamiento de los riñones para la producción de eritropoyetina, el proceso de absorción del hierro o la edad y estado de salud del sujeto analizado, pero estos complican innecesariamente el modelo y su análisis.

3.3. Análisis del Modelo

Ahora se procederá a analizar las soluciones del modelo a través de los métodos de ecuaciones en diferencias y de la matriz resultante del modelo.

3.3.1. Método mediante Ecuaciones en Diferencias

Nótese que las ecuaciones del modelo se pueden reducir a una única ecuación en términos de $R(n)$ de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} M(n) &= \gamma f R(n - 1) \\ \implies R(n + 1) &= (1 - f)R(n) + \gamma f R(n - 1) \\ \implies R(n + 2) &= (1 - f)R(n + 1) + \gamma f R(n) \\ \implies R(n + 2) - (1 - f)R(n + 1) - \gamma f R(n) &= 0. \end{aligned}$$

Esta ecuación se puede tomar como una ecuación en diferencias homogénea lineal de grado 2, por lo que se pueden hallar sus soluciones al encontrar las raíces del polinomio característico de la ecuación:

$$\begin{aligned} p(\lambda) &= \lambda^2 - (1 - f)\lambda - \gamma f \\ \implies \lambda_{1,2} &= \frac{(1 - f) \pm \sqrt{(1 - f)^2 + 4\gamma f}}{2}. \end{aligned}$$

Dado que $0 \leq f \leq 1$ y $\gamma > 0$, entonces el radicando siempre será positivo, por lo que los valores λ_i son números reales. De esta manera la solución general de la ecuación en diferencias es de la forma:

$$\begin{aligned} R(n) &= c_1 \lambda_1^n + c_2 \lambda_2^n, \\ M(n) &= \gamma \cdot f R(n - 1) = \gamma \cdot f (c_1 \lambda_1^{n-1} + c_2 \lambda_2^{n-1}) \\ \implies M(n) &= c_3 \lambda_1^{n-1} + c_4 \lambda_2^{n-1}, \\ c_3 &= c_1 \cdot \gamma \cdot f, \\ c_4 &= c_2 \cdot \gamma \cdot f, \end{aligned}$$

en donde c_i ($i = 1, 2, 3, 4$) dependerán de las condiciones iniciales que se utilicen y los valores de cada parámetro.

3.3.2. Método mediante Matrices

La matriz resultante del modelo es:

$$X_{n+1} = \begin{pmatrix} R(n+1) \\ M(n+1) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1-f & 1 \\ \gamma f & 0 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} R(n) \\ M(n) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1-f & 1 \\ \gamma f & 0 \end{pmatrix} X_n,$$

por lo que para el análisis de soluciones se debe estudiar la matriz

$$A = \begin{pmatrix} 1-f & 1 \\ \gamma f & 0 \end{pmatrix}.$$

Los valores propios de A se obtienen al calcular las soluciones $\lambda_{1,2}$ del determinante de $A - \lambda I$:

$$\begin{aligned} \det(A - \lambda I) &= \begin{vmatrix} 1-f-\lambda & 1 \\ \gamma f & -\lambda \end{vmatrix} = -\lambda(1-f-\lambda) - \gamma f \\ &= \lambda^2 - (1-f)\lambda - \gamma f, \end{aligned}$$

utilizando la fórmula cuadrática, se obtiene

$$\lambda_{1,2} = \frac{(1-f) \pm \sqrt{(1-f)^2 + 4\gamma f}}{2}.$$

Los vectores propios correspondientes a estos valores propios son los vectores $\mathbf{v}_{1,2}$ que solucionan la ecuación

$$(A - \lambda_i I)\mathbf{v}_i = 0, \quad i = 1, 2,$$

y de esta manera la solución general del problema estará dada por

$$\begin{pmatrix} R(n) \\ M(n) \end{pmatrix} = (\lambda_1)^n \mathbf{v}_1 + (\lambda_2)^n \mathbf{v}_2.$$

Nótese que ambos métodos, al tener el mismo polinomio característico, obtienen la misma solución general del sistema, esto implica que el modelo propuesto está bien fundamentado matemáticamente.

3.4. Derivación de Parámetros y Análisis

Los **equilibrios** de una ecuación en diferencias $x_n = f(x_{n-1}, \dots, x_0)$ son los valores $x_n = x^*$ tales que $x^* = f(x^*, \dots, x^*)$. Considerando la ecuación en diferencias de una sola variable

$$R(n+2) - (1-f)R(n+1) - \gamma f R(n) = 0,$$

entonces si x^* es un equilibrio, se debe cumplir que:

$$x^* - (1-f)x^* - \gamma f x^* = 0$$

$$\begin{aligned}\implies x^*(1 - (1 - f) - \gamma \cdot f) &= 0, \\ \implies x^*(f - \gamma \cdot f) &= 0.\end{aligned}$$

De esta manera, $x^* = 0$ es un equilibrio del sistema, pero, adicionalmente, dado que f es un valor fijo (como se verá más adelante) entonces también hay equilibrios en el sistema cuando $\gamma = 1$. Es decir que, para este valor del parámetro, cualquier valor de R, M presenta un equilibrio.

Para poder pasar a valores específicos de las soluciones encontradas, es necesario dar valores numéricos a los parámetros λ y f , pues el modelo depende de estos y, junto a las condiciones iniciales, determinan las soluciones del problema. Para hallar estos parámetros, se utilizará la información brindada en la sección 2.3 sobre la producción de glóbulos rojos a través de la médula ósea y de su eliminación por medio del bazo.

Inicialmente, es necesario declarar las condiciones iniciales del problema. Dado que las soluciones encontradas dependen, en el caso de ecuaciones en diferencias, de dos constantes o, en el caso de matrices, de dos vectores, es necesario que hayan dos condiciones iniciales del problema: $R(0)$ y $M(0)$ o X_0 . $R(0)$ representa la cantidad de glóbulos rojos al momento inicial de la medida, que se tomará como 125 trillones (25×10^{12}). Para el caso de la matriz, se puede tomar que $R(0)$ se mantiene como en el caso anterior y tomar $M(0) = f \cdot R(0)$ pues el instante que se inicia la medición el paciente está totalmente sano y tiene el equilibrio en $\gamma = 1$.

Ahora, determinar f es relativamente sencillo, pues es el porcentaje diario de RBC's que elimina el cuerpo. Contando con que la cantidad promedio es de eritrocitos es de 25×10^{12} y que diariamente mueren 208×10^9 , entonces el porcentaje de glóbulos rojos eliminados diariamente por el bazo es del 0.832 %, es decir que se puede tomar $f = 0.00832$.

Determinar el valor biológico de γ es mucho más complicado, pues no ha sido posible determinar la cantidad de glóbulos rojos que produce una célula madre durante la eritropoyesis. Para hallar un valor adecuado de γ , se hará el análisis matemático y de las simulaciones con los valores ya establecidos. En todo caso, se puede hacer el análisis para los diferentes casos:

1. $\gamma < 1$: Este caso implica que el cuerpo produce una menor cantidad de eritrocitos respecto a la que elimina, por lo que los resultados deberían mostrar una caída en la cantidad de glóbulos rojos.
2. $\gamma = 1$: Este caso implica que el cuerpo produce la misma cantidad de eritrocitos respecto a la que elimina, por lo que los resultados deberían mostrar una estabilidad en la cantidad de glóbulos rojos.
3. $\gamma > 1$: Este caso implica que el cuerpo produce una mayor cantidad de eritrocitos respecto a la que elimina, por lo que los resultados deberían mostrar un crecimiento en la cantidad de glóbulos rojos.

En el caso esperado, es decir en el que el cuerpo alcanza la homeostasis, el valor deseado de γ es 1, pues de esta manera el cuerpo no pierde células, ya que todas aquellas que mueren son producidas. En todo caso, las simulaciones que se hagan utilizarán variaciones en este parámetro con valores cualquiera de ejemplo que puedan ilustrar el análisis.

Como ya se ha visto en la sección 3.3, las soluciones del problema dependen de las constantes y de los valores iniciales, a continuación se calcularán las soluciones bajo los valores derivados para cada parámetro: $\gamma = 1$, $f = 0.00832$, $R(0) = 25 \times 10^{12}$, $M(0) = 208 \times 10^9$

- Para el caso de ecuaciones en diferencias, se obtiene que las soluciones del polinomio característico de la ecuación son:

$$\begin{aligned}\lambda_{1,2} &= \frac{(1-f) \pm \sqrt{(1-f)^2 + 4\gamma f}}{2} \\ &= \frac{(1-0.00832) \pm \sqrt{(1-0.00832)^2 + 4(0.00832)}}{2} \\ &\implies \lambda_1 = 1, \quad \lambda_2 = -0.00832 = -f.\end{aligned}$$

Y así, la solución general está dada por

$$\begin{aligned}R(n) &= c_1 + c_2(-0.00832)^n \\ R(0) &= 25 \times 10^{12} = c_1 + c_2 \\ R(1) &= (1-f)R(0) + M(0) = (1-0.00832)25 \times 10^{12} + 208 \times 10^9 \\ &= c_1 - 0.00832 \cdot c_2,\end{aligned}$$

resolviendo el sistema 2×2 conformado por $c_{1,2}$ se obtienen los resultados $c_1 = 25 \times 10^{12}$, $c_2 = 0$. Lo que quiere decir que la solución del problema, dadas las condiciones iniciales es:

$$\begin{aligned}R(n) &= 25 \times 10^{12}, \\ M(n) &= 208 \times 10^9,\end{aligned}$$

como es esperado, pues obtener una solución constante implica que el cuerpo logra mantener la homeostasis, es decir que en ningún momento hay pérdidas o ganancias de RBC's en el cuerpo.

- En el caso de utilizar la matriz que representa el modelo, los valores propios hallados son

$$\lambda_1 = 1, \quad \lambda_2 = -0.00832 = -f,$$

mientras que los vectores propios asociados a cada valor propio son (aproximando a 4 cifras significativas):

$$\mathbf{v}_1 = \begin{pmatrix} 0.9999 \\ -0.7071 \end{pmatrix}, \quad \mathbf{v}_2 = \begin{pmatrix} 0.0083 \\ 0.7071 \end{pmatrix}.$$

Considerando el caso $\gamma = 0.7$, las soluciones son las siguientes:

- Para el caso de ecuaciones en diferencias, se obtiene que las soluciones del polinomio característico de la ecuación son (aproximando a 4 cifras significativas):

$$\lambda_1 = 0.9975, \quad \lambda_2 = -0.0058.$$

Y así, la solución general está dada por

$$R(n) = c_1(0.9975)^n + c_2(-0.0058)^n$$

resolviendo el sistema 2×2 conformado por $c_{1,2}$ se obtienen los resultados $c_1 = 25.0618 \times 10^{12}$, $c_2 = -61.8302 \times 10^9$. Lo que quiere decir que la solución del problema, dadas las condiciones iniciales es:

$$R(n) = (25.0618 \times 10^{12})(0.9975)^n + (-61.8302 \times 10^9)(-0.0058)^n,$$

$$M(n) = (145.96 \times 10^9)(0.9975)^{n-1} + (-360.1 \times 10^6)(-0.0058)^{n-1},$$

nótese que en este caso el valor absoluto de los valores propios son ambos menores a 1, esto quiere decir que entre más tiempo avance, al elevar estos valores a la n -ésima potencia, la solución se acercará al 0. Esto quiere decir que, como se esperaba, hay una pérdida en la cantidad de glóbulos rojos con el paso del tiempo.

- En el caso de utilizar la matriz que representa el modelo, los valores propios hallados son (aproximando a 4 cifras significativas):

$$\lambda_1 = 0.9975, \quad \lambda_2 = -0.0058,$$

mientras que los vectores propios asociados a cada valor propio son (aproximando a 4 cifras significativas):

$$\mathbf{v}_1 = \begin{pmatrix} 0.9999 \\ -0.7079 \end{pmatrix}, \quad \mathbf{v}_2 = \begin{pmatrix} 0.0058 \\ 0.7062 \end{pmatrix}.$$

Considerando el caso $\gamma = 1.3$, las soluciones son las siguientes:

- Para el caso de ecuaciones en diferencias, se obtiene que las soluciones del polinomio característico de la ecuación son (aproximando a 4 cifras significativas):

$$\lambda_1 = 1.0025, \quad \lambda_2 = -0.0108.$$

Y así, la solución general está dada por

$$R(n) = c_1(1.0025)^n + c_2(-0.0108)^n$$

resolviendo el sistema 2×2 conformado por $c_{1,2}$ se obtienen los resultados $c_1 = 24.9391 \times 10^{12}$, $c_2 = 60.9261 \times 10^9$. Lo que quiere decir que la solución del problema, dadas las condiciones iniciales es:

$$R(n) = (24.9391 \times 10^{12})(1.0025)^n + (60.9261 \times 10^9)(-0.0108)^n,$$

$$M(n) = (269.741 \times 10^9)(1.0025)^{n-1} + (658.977 \times 10^6)(-0.0108)^{n-1},$$

nótese que en este caso $\lambda_1 > 1$ y $|\lambda_2| < 1$, esto quiere decir que entre más tiempo avance, al elevar estos valores a la n -ésima potencia el adendo con λ_1 crecerá hacia el infinito mientras que el de λ_2 caerá hacia el 0. Esto quiere decir que, como se esperaba, hay un aumento en la cantidad de glóbulos rojos con el paso del tiempo.

- En el caso de utilizar la matriz que representa el modelo, los valores propios hallados son (aproximando a 4 cifras significativas):

$$\lambda_1 = 1.0025, \quad \lambda_2 = -0.0108,$$

mientras que los vectores propios asociados a cada valor propio son (aproximando a 4 cifras significativas):

$$\mathbf{v}_1 = \begin{pmatrix} 0.9999 \\ -0.7062 \end{pmatrix}, \quad \mathbf{v}_2 = \begin{pmatrix} 0.0108 \\ 0.7079 \end{pmatrix}.$$

3.5. Simulaciones

A continuación se presentarán las simulaciones computacionales del modelo y su respectivo análisis según los valores escogidos de γ . Es importante apuntar que cada una de las simulaciones considera el tiempo de 10 días.

Para cada una de las simulaciones, estos valores son fijos:

- $f = 0.00832$;
- $R(0) = 25 \times 10^{12}$;
- $M(0) = 208 \times 10^9$.

3.5.1. Caso $\gamma = 1$

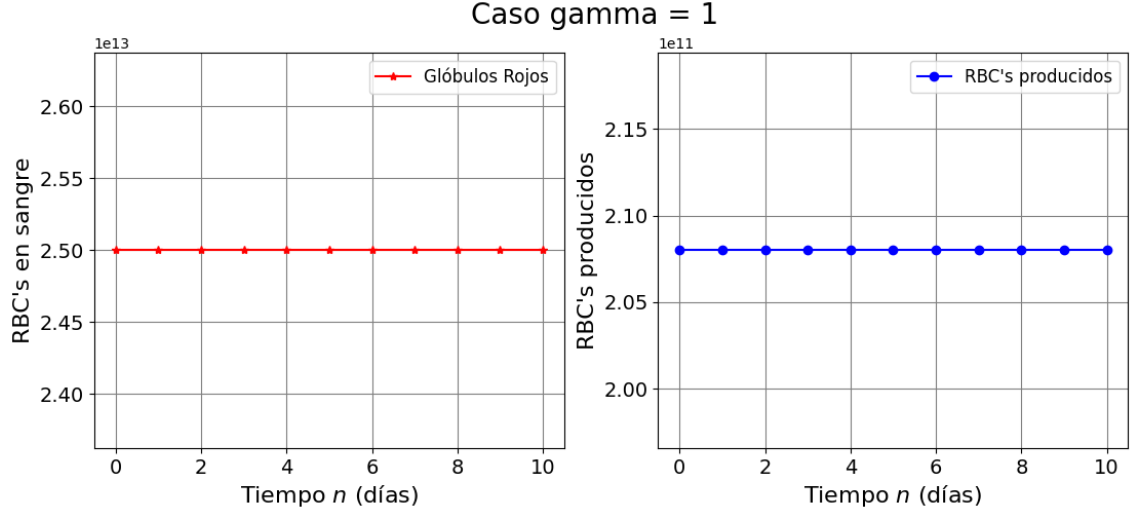


Figura 3.1: Simulación del modelo para $\gamma = 1$. A la izquierda está la gráfica de $R(n)$, a la derecha la de $M(n)$.

Como era esperado, según los análisis hechos en la sección 3.3, para el caso $\gamma = 1$ se obtiene una simulación totalmente estable, manteniendo el nivel de glóbulos rojos diarios en 25×10^{12} y la cantidad de glóbulos rojos producidos diariamente en 208×10^9 como bien se puede observar en las gráficas de la figura 3.1. Esta simulación representa el caso ideal en el que un paciente no tenga ninguna enfermedad o complicación médica y sea completamente saludable. Para este caso, todo glóbulo rojo que es eliminado por el bazo es producido por la médula ósea, por lo que no hay variaciones en las cantidades.

3.5.2. Caso $\gamma = 0.7$

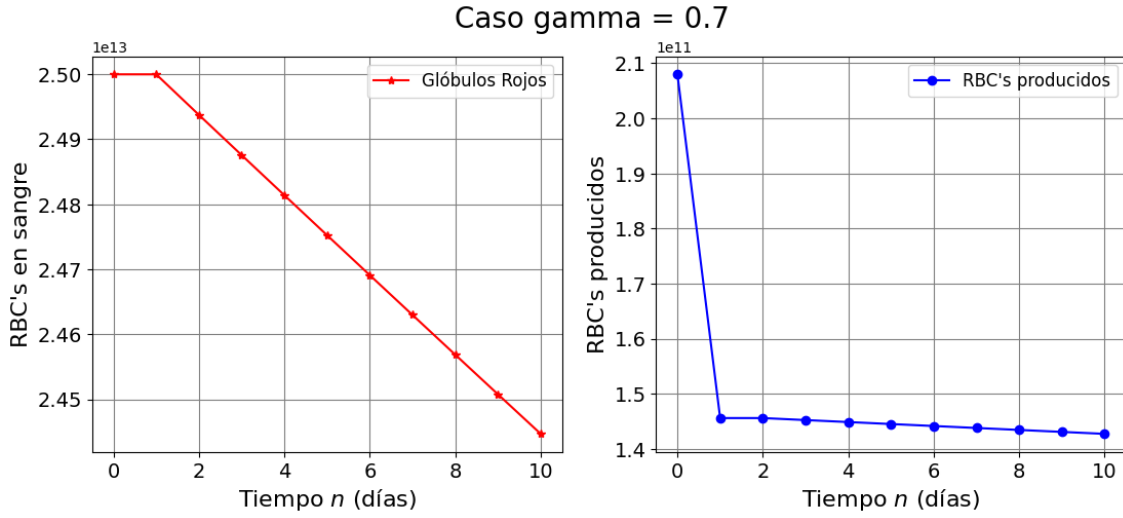


Figura 3.2: Simulación del modelo para $\gamma = 0.7$. A la izquierda está la gráfica de $R(n)$, a la derecha la de $M(n)$.

En este caso, el paciente padece de una enfermedad que afecta la producción de glóbulos rojos producidos por la médula ósea, pues $\gamma = 0.7$ implica que por cada glóbulo rojo eliminado por el bazo se producen únicamente 0.7 glóbulos rojos. Como se puede observar en las gráficas de la figura 3.2, los efectos de una baja producción de RBC's es una caída tanto en la cantidad de eritrocitos en el cuerpo como en su producción por parte de las células madre. Extendiendo los días simulados se encuentra que en el día 280 la cantidad de glóbulos rojos se ha reducido a la mitad respecto a la inicial. Un aspecto interesante es la caída que se puede observar en la segunda gráfica y la estabilidad en la primera del día 0 al día 1. Esta ocurre dado que las condiciones iniciales asumen que en el día 0 la producción es normal y a partir del día 1 es que ocurre el cambio en la producción de RBC's, por lo que ahí ocurre la primera caída en producción y en cantidad.

3.5.3. Caso $\gamma = 1.3$

En este caso, el paciente produce más glóbulos rojos de los que elimina. Esto puede tener diferentes causas, como bajos valores de hierro y, por lo tanto, de hemoglobina o dificultades pulmonares del paciente que produzcan bajos niveles de oxígeno en la sangre. Como bien se puede observar en las gráficas de la figura 3.3, para valores de γ mayores a 1 se obtiene un crecimiento en la cantidad de glóbulos rojos en el cuerpo y en la cantidad diaria producida por la médula ósea, esto se debe a que el cuerpo está produciendo una media de 1.3 RBC's por cada uno perdido, por lo que es normal que la cantidad de estos aumente. Así como en la simulación para $\gamma = 0.7$, la anomalía presentada del día 0 al día 1 se debe a las condiciones iniciales del problema. Al extender los días de la simulación, se encuentra que en el día 183 la cantidad de eritrocitos en el cuerpo se ha duplicado respecto al valor inicial. Como se analizó en la sección 3.3, si se quisiera extender la simulación al infinito los glóbulos rojos también tenderían hacia el infinito.

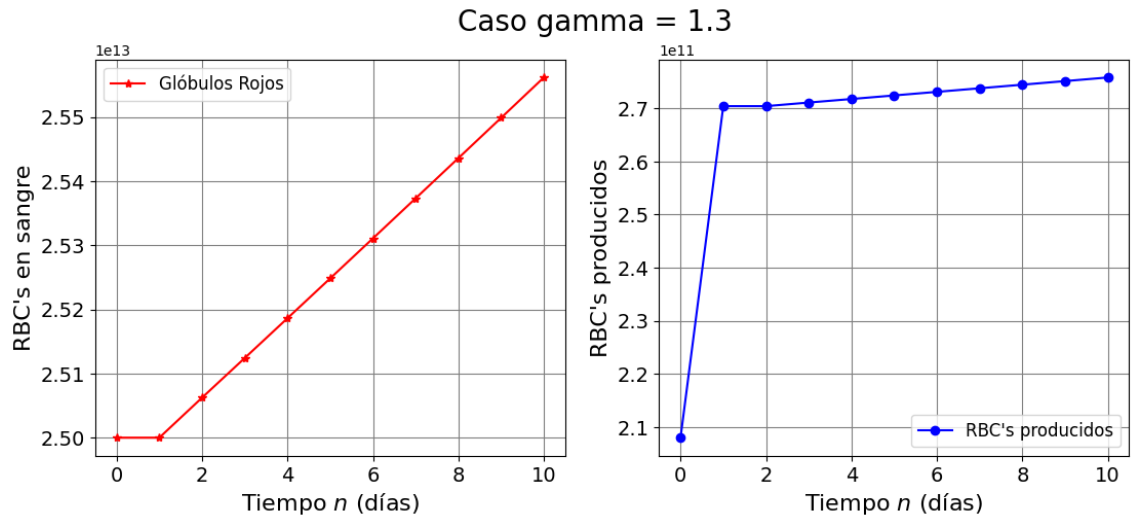


Figura 3.3: Simulación del modelo para $\gamma = 1.3$. A la izquierda está la gráfica de $R(n)$, a la derecha la de $M(n)$.

Habiendo ya analizado y entendido el modelo base para los diferentes casos, el siguiente capítulo buscará acoplar a este modelo dos variaciones posibles: cuando el paciente padece anemia renal o cuando el paciente ha sufrido una hemorragia.

Capítulo 4

Variaciones del Modelo

Teniendo ya claros los conceptos médicos y el análisis de un modelo base acorde con tales conceptos, es momento de introducir al modelo las dos enfermedades presentadas en 2.5. El caso de las hemorragias es más sencillo que el de la anemia, pues los sangrados son tratados una única vez (hasta que sean frenados), mientras que la anemia es una enfermedad cuyo tratamiento es para toda la vida. En este capítulo se presentarán las variaciones matemáticas del modelo y el análisis de las simulaciones de estas, esperando que los resultados obtenidos logren mantener la homeostasis del paciente y, para el caso de la anemia, ver si un aumento o disminución de la dosis afecta realmente los resultados.

4.1. Caso con Hemorragia

Para los sangrados, se tendrán en cuenta diferentes casos. Inicialmente se tendrá en cuenta una hemorragia leve (pérdida del 2 % de sangre) y se observará lo que sucede si, después de la pérdida de sangre, las variables del modelo se mantienen iguales y que sucede si estas se modifican. Posteriormente se considerará el caso de una hemorragia grave (el 14 % de la sangre del cuerpo) y se observarán los efectos de una transfusión sanguínea para recuperar la homeostasis. En el caso de las hemorragias, se tendrá en cuenta el caso en el que $\gamma = 1$, pues así el paciente es totalmente sano, el parámetro f se mantiene igual que antes ($= 0.00832$) y los valores iniciales también se mantienen.

4.1.1. Hemorragia Leve

Para esta variación del modelo, considere que en el tercer día de medición el paciente, ya sea por un corte o un accidente, pierde el 2 % de su cantidad de sangre en el cuerpo que, considerando el caso de que tenga 5 litros de sangre, esto equivale a 100 mililitros de fluido o a 5×10^{11} glóbulos rojos. Así, el modelo se puede ver de la siguiente manera:

$$R(n+1) = \begin{cases} (1-f) \cdot R(n) + M(n) & \text{si } n \neq 3 \\ (1-f) \cdot R(n) + M(n) - 0.02 \cdot R(n) & \text{si } n = 3 \end{cases}$$

$$M(n+1) = \gamma \cdot f \cdot R(n)$$

En donde:

- $\gamma = 1$;
- $f = 0.00832$;
- $R(0) = 25 \times 10^{12}$;
- $M(0) = 208 \times 10^9$.

Así, la simulación se ve así: en la primera gráfica de la figura 4.1 se observa la pérdida de RBC's en el tercer día, un aumento del tercero al cuarto y estabilidad del cuarto en adelante. En la segunda gráfica se observa lo mismo pero con un día de atraso. El aumento que se puede observar está dado por el hecho de que el adendo $M(n)$ conserva lo que ha ocurrido en $R(n-1)$ así, para el cuarto día se producen la cantidad de eritrocitos que se vienen produciendo regularmente antes del accidente, y desde el cuarto día en adelante este adendo ya se acomoda a la nueva cantidad de sangre. La estabilidad que se observa del cuarto día en adelante está dada por el hecho de que $\gamma = 1$, el modelo, de esta manera, funciona como lo hace normalmente (véase 3.5.1) tomando una cantidad inicial de sangre menor que la original, es decir que mantiene una estabilidad con la cantidad de RBC's del cuarto día, que es de 24.504×10^{12} glóbulos rojos.

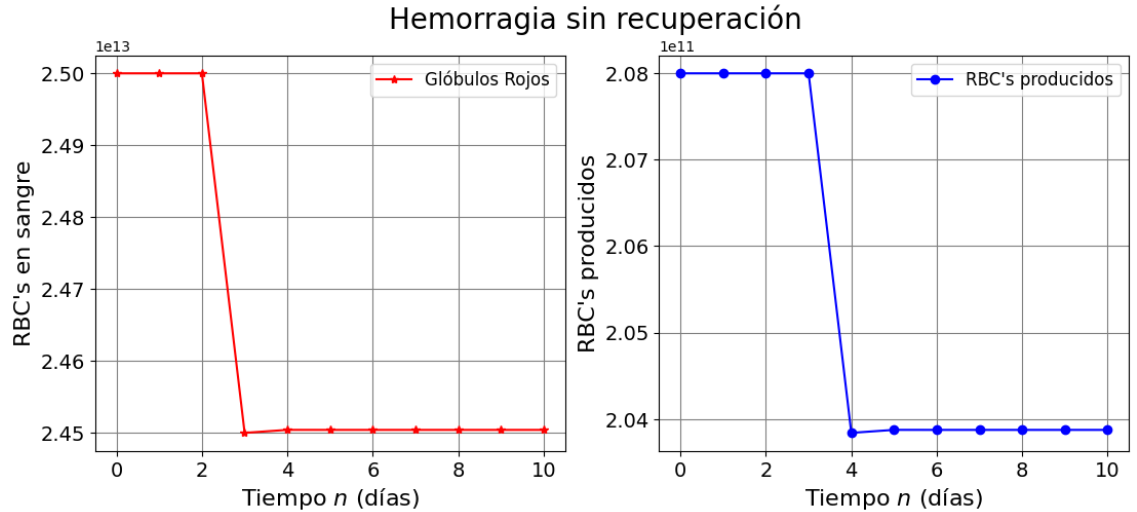


Figura 4.1: Simulación del modelo para el caso de una hemorragia sin recuperación de la homeostasis. A la izquierda está la gráfica de $R(n)$, a la derecha la de $M(n)$.

Está claro que esta simulación está totalmente alejada de lo que ocurre en el caso real, pues lo esperado es que el cuerpo recupere con el paso del tiempo la cantidad de glóbulos rojos perdidos, esto quiere decir que para $n > 3$ se debe aumentar el valor de γ hasta que la cantidad de eritrocitos sea mayor o igual a la inicial, es decir:

$$R(n+1) = \begin{cases} (1-f) \cdot R(n) + M(n) & \text{si } n \neq 3 \\ (1-f) \cdot R(n) + M(n) - 0.02 \cdot R(n) & \text{si } n = 3 \end{cases}$$

$$M(n+1) = \begin{cases} f \cdot \gamma_1 \cdot R(n) & \text{si } R(n+1) \geq R(0) \\ f \cdot \gamma_2 \cdot R(n) & \text{si } R(n+1) < R(0) \end{cases}$$

En donde:

- $\gamma_1 = 1$;
- $\gamma_2 = 1.305$
- $f = 0.00832$;
- $R(0) = 25 \times 10^{12}$;
- $M(0) = 208 \times 10^9$.

La condición de $M(n+1)$ permite evitar el retraso del que se ha hablado anteriormente, pues si se considera que ya se alcanzó la cantidad "normal" de eritrocitos entonces el cuerpo no debe producir más de los necesarios.

Para estimar el valor de γ_2 se utilizó la información brindada por el hospital general de Massachusetts en [20], dado que al cuerpo le toma recuperar los glóbulos rojos perdidos en 450 ml de sangre en unas 5 semanas (35 días), entonces 100 ml deben recuperarse en unos 8 días. Las simulaciones hechas muestran que $\gamma = 1.305$ permite lograr esta recuperación en ese tiempo.

Para estas simulaciones, se utilizó un tiempo de 15 días para poder observar lo que sucede después de recuperar los eritrocitos perdidos:

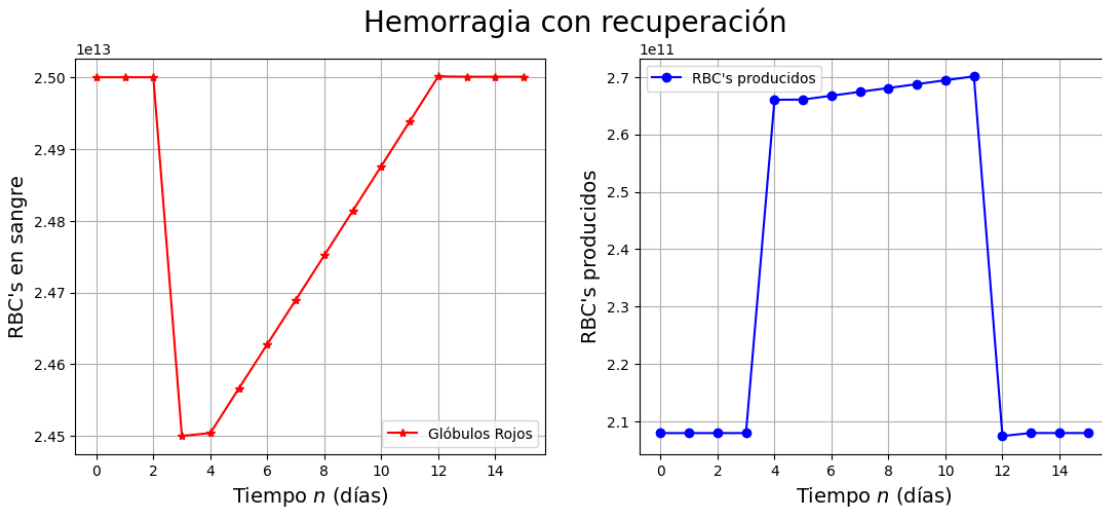


Figura 4.2: Simulación del modelo para el caso de una hemorragia con recuperación de la homeostasis. A la izquierda está la gráfica de $R(n)$, a la derecha la de $M(n)$.

Lo que se puede ver en estas gráficas es como, a partir del cuarto día (dado el retraso que presenta el modelo) se hace efectivo el cambio de γ_1 a γ_2 , que se evidencia por

el aumento en la primera gráfica de la figura 4.3 del cuarto al duodécimo día y en la segunda gráfica del cuarto al undécimo día. En el día 12 es en el que por fin se ha superado (o igualado) la cantidad inicial de glóbulos rojos en el cuerpo, el aumento desde la pérdida muestra lo ilustrado en la sección 3.5.3, donde hay un aumento constante de eritrocitos. Después de recuperar la cantidad de sangre perdida, el cuerpo vuelve a estabilizar su sistema, pues ha llegado a la homeostasis. La diferencia en la segunda gráfica de los días 0 a 3 y de los días 13 a 15 se debe a que ha aumentado la cantidad estable de sangre, y para compensar la pérdida el cuerpo debe producir más células.

Teniendo esto en cuenta, ahora se debe analizar el caso en el que el paciente sufre de una hemorragia más grave y debe ser sometido a una transfusión sanguínea para que pueda recuperarse.

4.1.2. Hemorragia Grave

Considérese el caso en el que el paciente analizado sufre una pérdida del 14 % del volumen de sangre de su cuerpo (unos 700 mililitros o 3.25×10^{12} eritrocitos) a causa de un accidente, ya sea una hemorragia interna causada por un golpe o una herida externa como un corte. Esta pérdida de sangre es cercana al 20 % que se puede considerar fatal, por lo que la pérdida de sangre presentada se puede considerar como grave y debe ser tratada médicamente mediante una transfusión sanguínea.

Dado que las bolsas de transfusión de glóbulos rojos tienen un volumen aproximado de 250 mililitros (el 5 % de la concentración normal, unos 1.25×10^{12} RBC's), entonces para subsanar la pérdida se le suministrarán dos bolsas de eritrocitos y el volumen restante podrá ser recuperado por el cuerpo.

Para poder adecuar el problema al modelo, se considerará que el sangrado inicia y termina en el tercer día y el suministro de sangre ocurre y finaliza en el cuarto. Esta situación no es muy realista, pues en una complicación médica se debe tratar el problema lo más rápido posible, pero para esta investigación es útil definir este caso de tal manera para poder ilustrar correctamente las ecuaciones. Es importante notar que el cuerpo tendrá cuatro estados durante este caso: la estabilidad antes y después de la recuperación, el día en el que se hace la transfusión y los días después de la transfusión. De esta manera, el cuerpo debe modificar su producción interna de RBC's en tres momentos, generando dos valores nuevos de γ .

Así, una hemorragia grave se puede interpretar con la siguiente modificación del modelo base:

$$R(n+1) = \begin{cases} (1-f) \cdot R(n) + M(n) & \text{si } n \neq 3, 4 \\ (1-f) \cdot R(n) + M(n) - 0.02 \cdot R(n) & \text{si } n = 3 \\ (1-f) \cdot R(n) + M(n) + 0.1 \cdot R(0) & \text{si } n = 4 \end{cases}$$

$$M(n+1) = \begin{cases} f \cdot \gamma_1 \cdot R(n) & \text{si } R(n+1) \geq R(0) \\ f \cdot \gamma_2 \cdot R(n) & \text{si } n = 4 \\ f \cdot \gamma_3 \cdot R(n) & \text{si } n \neq 4 \text{ y } R(n+1) < R(0) \end{cases}$$

En donde:

- $\gamma_1 = 1$;
- $\gamma_2 = 1.331$;
- $\gamma_3 = 1.31$;
- $f = 0.00832$;
- $R(0) = 25 \times 10^{12}$;
- $M(0) = 208 \times 10^9$.

Los valores de γ_2, γ_3 fueron estimados al igual que en el caso de hemorragias leves. La cantidad de glóbulos rojos perdida en 700 mililitros de sangre debería ser recuperada por el cuerpo en unos 55 días, obteniendo un valor de γ_2 de 1.331. Para estimar γ_3 se debe tener en cuenta la cantidad de eritrocitos en el cuerpo en el quinto día, pues el cuerpo del paciente se ajusta a la nueva cantidad de glóbulos rojos obtenidos gracias a la transfusión. En el quinto día de simulación, el cuerpo tiene 24.0673×10^{12} RBC's, siguiendo la cuenta del hospital general de Massachusetts, la cantidad restante (93.2713×10^{10} eritrocitos) se recuperaría en 15 días, es decir que $\gamma_3 = 1.31$ según las simulaciones del modelo.

Para ilustrar los diferentes estados del cuerpo mencionados anteriormente, se amplió el tiempo de simulación a 22 días:

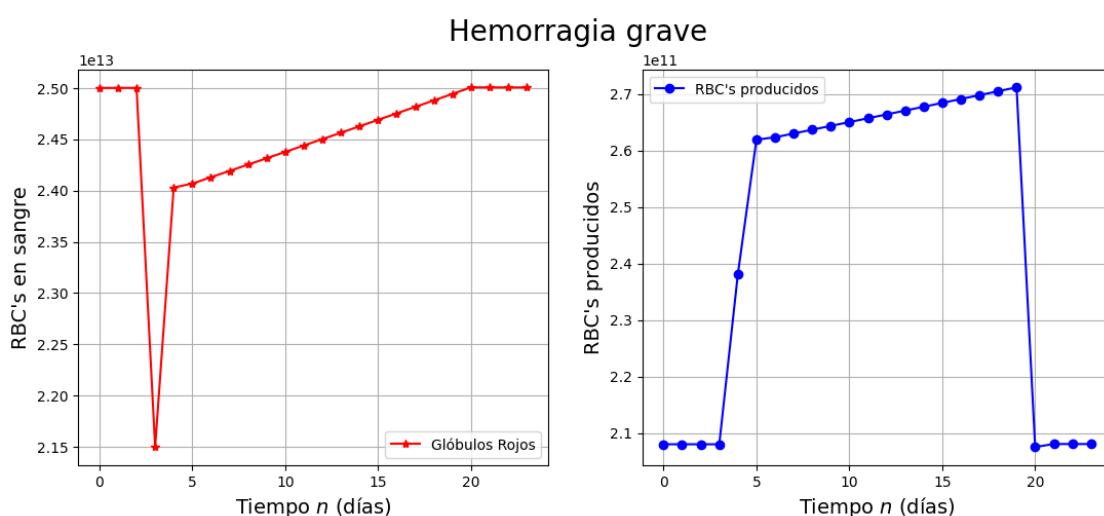


Figura 4.3: Simulación del modelo para el caso de una hemorragia grave con transfusión. A la izquierda está la gráfica de $R(n)$, a la derecha la de $M(n)$.

Capítulo 5

Conclusiones y trabajo a futuro

Bibliografía

- [1] J. Cosgrove, L. S. Hustin, R. J. de Boer y L. Perié, “Hematopoiesis in numbers,” *Trends in Immunology*, vol. 42, n.º 12, págs. 1100-1112, 2021.
- [2] J. Hall, M. Hall y A. Guyton, *GUYTON & HALL TRATADO DE FISIOLÓGIA MEDICA 14a ED.* ELSEVIER, 2021, ISBN: 9788413820132. dirección: <https://books.google.com.co/books?id=YtB1zgEACAAJ>.
- [3] N. Schippel y S. Sharma, “Dynamics of human hematopoietic stem and progenitor cell differentiation to the erythroid lineage,” *Experimental Hematology*, 2023.
- [4] W. E. Winter, L. A. Bazydlo y N. S. Harris, “The molecular biology of human iron metabolism,” *Laboratory medicine*, vol. 45, n.º 2, págs. 92-102, 2014.
- [5] J. M. Higgins, “Red blood cell population dynamics,” *Clinics in laboratory medicine*, vol. 35, n.º 1, págs. 43-57, 2015.
- [6] L. Edelstein-Keshet, *Mathematical Models in Biology* (Classics in Applied Mathematics). Society for Industrial y Applied Mathematics (SIAM, 3600 Market Street, Floor 6, Philadelphia, PA 19104), 1988, ISBN: 9780898719147. dirección: <https://books.google.com.co/books?id=uABYP1hnsf0C>.
- [7] Y. Liu, R. Wu y A. Yang, “Research on Medical Problems Based on Mathematical Models,” *Mathematics*, vol. 11, n.º 13, pág. 2842, 2023.
- [8] J. Murray, *Mathematical Biology: I. An Introduction* (Interdisciplinary Applied Mathematics). Springer New York, 2007, ISBN: 9780387224374. dirección: <https://books.google.com.co/books?id=4WbpP90Gk1YC>.
- [9] H. F. Bunn, “Erythropoietin,” *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, vol. 3, n.º 3, a011619, 2013.
- [10] M. Heras-Benito, “Anemia renal: tratamientos actuales y moléculas emergentes,” *Revista Clínica Española*, 2023.
- [11] J. Portolés, L. Martín, J. J. Broseta y A. Cases, “Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents,” *Frontiers in Medicine*, vol. 8, 2021, ISSN: 2296-858X. DOI: 10.3389/fmed.2021.642296. dirección: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.642296>.
- [12] R. P. Shrestha, J. Horowitz, C. V. Hollot et al., “Models for the red blood cell lifespan,” *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics*, vol. 43, págs. 259-274, 2016.
- [13] J. Kirk, J. Orr y C. Hope, “A mathematical analysis of red blood cell and bone marrow stem cell control mechanisms,” *British journal of haematology*, vol. 15, n.º 1, págs. 35-46, 1968.
- [14] P. Thiagarajan, C. J. Parker y J. T. Prchal, “How do red blood cells die?” *Frontiers in physiology*, vol. 12, pág. 655 393, 2021.

- [15] Wikipedia contributors, *Red blood cell* — *Wikipedia, The Free Encyclopedia*, https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Red_blood_cell&oldid=1217153817, [Online; accessed 25-April-2024], 2024.
- [16] Wikipedia, *Aparato circulatorio* — *Wikipedia, La enciclopedia libre*, [Internet; descargado 17-abril-2024], 2024. dirección: [%5Curl%7Bhttps://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Aparato_circulatorio&oldid=159489943%7D](https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Aparato_circulatorio&oldid=159489943).
- [17] M. Sánchez Sánchez, O. MiróAndreu y B. Coll-Vinent Puig, “Las Hemorragias,” *Medicina Integral*, vol. 36, n.º 6, págs. 203-210, 2000.
- [18] T. y. C. d. G. Centro de Transfusión, *Productos Sanguíneos*, [Internet; descargado 8-mayo-2024], 2024. dirección: [%5Curl%7Bhttp://transfusion.granada-almeria.org/actividad/productos-sanguineos%7D](http://transfusion.granada-almeria.org/actividad/productos-sanguineos).
- [19] L. Edelstein, *Mathematical Models in Biology*. SIAM, 2005, Problem 2, page 27 and Problem 16, page 33.
- [20] M. G. Hospital, *Frequently Asked Questions About Donating Blood*, [Internet; descargado 2-mayo-2024], 2024. dirección: [%5Curl%7Bhttps://www.massgeneral.org/blood-donor/faq%7D](https://www.massgeneral.org/blood-donor/faq).
- [21] Y. Liu, R. Wu y A. Yang, *Research on Medical Problems Based on Mathematical Models*. 2023.
- [22] R. P. Shrestha, J. Horowitz, C. V. Hollo et al., “Models for the red blood cell lifespan,” 2016.
- [23] M. Loeffler, K. Pantel, H. Wulff y H. E. Wichmann, “A mathematical model of erythropoiesis in mice and rats Part 1: Structure of the model,” 1989.
- [24] J. Murray, *Mathematical Biology: I. An Introduction, Third Edition*. 2001.
- [25] J. M. Higgins. “Red Blood Cell Population Dynamics.” Accessed: Date you accessed the website. (2016), dirección: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4717490/#:~:text=The%20RBC%20population%20is%20in,before%20being%20recycled%20and%20replaced>.
- [26] T. Manuel, L. Patrick, P. Torben, F. Thomas, S. Enrico y S. Sager, “Mathematical Modeling of RBC Count Dynamics after Blood Loss,” *processes MDPI*, 2018.
- [27] J. D. Crispino, “Introduction to a review series on hematopoietic stem cells,” *Blood*, vol. 142, n.º 6, págs. 497-497, 2023.
- [28] M. Loeffler, K. Pantel, H. Wulff y H. Wichmann, “A mathematical model of erythropoiesis in mice and rats Part 1: Structure of the model,” *Cell Proliferation*, vol. 22, n.º 1, págs. 13-30, 1989.