

La Dinámica de los 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
14 de mayo de 2024

Resumen

El modelo discreto que intenta simular el proceso de vida de los glóbulos rojos propuesto por Eldestein en [1] es:

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

en donde $R(n)$ representa la cantidad de glóbulos rojos en el día n y $M(n)$ los glóbulos rojos producidos por la médula ósea. El parámetro $0 \leq f \leq 1$ representa la fracción de glóbulos rojos filtrados por el bazo diariamente y $\gamma \geq 0$ representa la cantidad de RBC's producidos por la médula ósea por cada uno eliminado por el bazo.

En el proyecto se hace un análisis matemático de este modelo base y se hacen tres simulaciones computacionales cambiando el valor de γ (tomándolo mayor, menor o igual a 1). Cada simulación es analizada según las observaciones hechas desde el punto de vista matemático.

Posteriormente se presentan tres variaciones del modelo siguiendo tres principales complicaciones médicas: una hemorragia leve (pérdida de sangre del 2%), una hemorragia grave (pérdida de sangre del 14%) y anemia renal (deficiencia de eritropoyetina). Para cada uno de los casos se presenta su tratamiento médico, su correspondiente simulación computacional y el análisis de esta.

Para concluir se presentan nuevas variables a tener en cuenta a la hora de proponer el modelo y algunos cambios que se podrían hacer para modificar los resultados obtenidos. También se propone un trabajo a futuro para incluir al modelo la movilización de células madre para pacientes con cáncer.

Dedicatoria

Para Ramiro, mi héroe.

Agradecimientos

Miguel Sandoval Cardozo
14 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	7
2.5. Enfermedades y Complicaciones	7
2.5.1. Anemia	7
2.5.2. Hemorragias	8
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
4.2. Caso con Anemia Renal	23
4.2.1. Concentración de Dosis = 0.975 mU/ml	25
4.2.2. Concentración de Dosis = 5.307 mU/ml	27
5. Conclusiones y trabajo a futuro	29
5.1. Resumen de los hallazgos principales	29
5.2. Limitaciones del modelo	30
5.3. Posibles direcciones para investigaciones futuras	30

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. ([2][3][4][5][6])

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. ([1][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 [1] 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 multiples 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 [4], Hall [3] 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 % de la masa 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 de sangre (mU/mL) y que tiene una concentración normal de entre 4 a 26 mU/ml ([16]), 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 dividiéndose y perdiendo el núcleo para convertirse finalmente en varios 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.

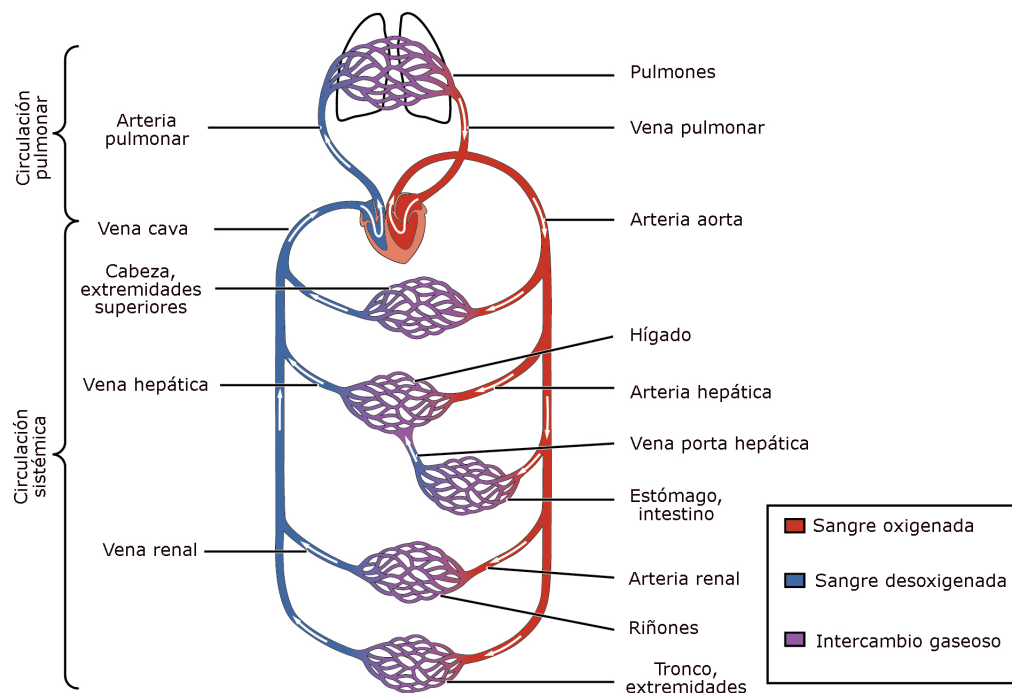


Figura 2.1: El ciclo que cumple la sangre en el cuerpo humano. Imagen tomada de [17].

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:

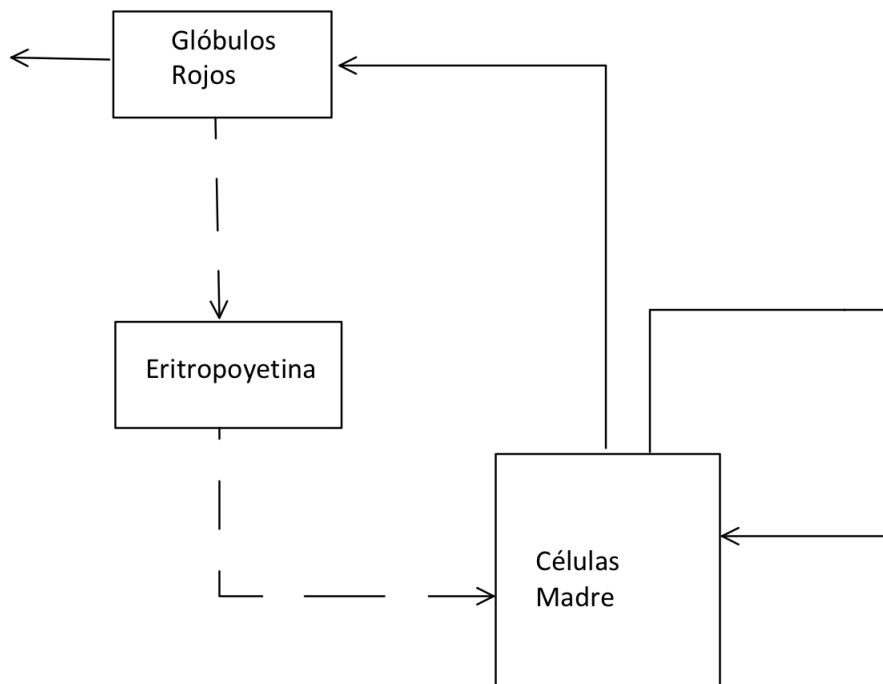


Figura 2.2: El proceso de producción y eliminación de glóbulos rojos.

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 masa corporal según la Mayo Clinic en [18].

2.5.2. Hemorragias

Una **hemorragia**, siguiendo las definiciones de Sánchez en [19], 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 ([20]).

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 [21].

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 [22] 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 de la figura 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:

- $f = 0.00832$; (fracción de glóbulos rojos eliminados diariamente)
- $R(0) = 25 \times 10^{12}$; (cantidad inicial de glóbulos rojos)
- $M(0) = 208 \times 10^9$. (RBC's eliminados por la médula ósea en el día 0)

3.5.1. Caso $\gamma = 1$

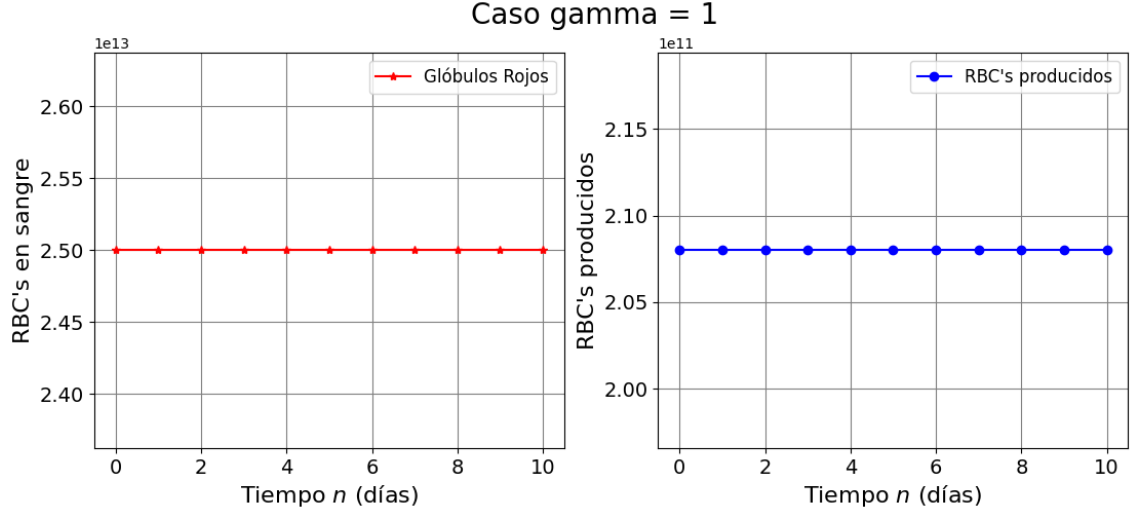


Figura 3.1: Simulación del modelo para $\gamma = 1$. A la izquierda está la gráfica de $R(n)$, a la derecha la de $M(n)$.

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 $\gamma = 0.7$

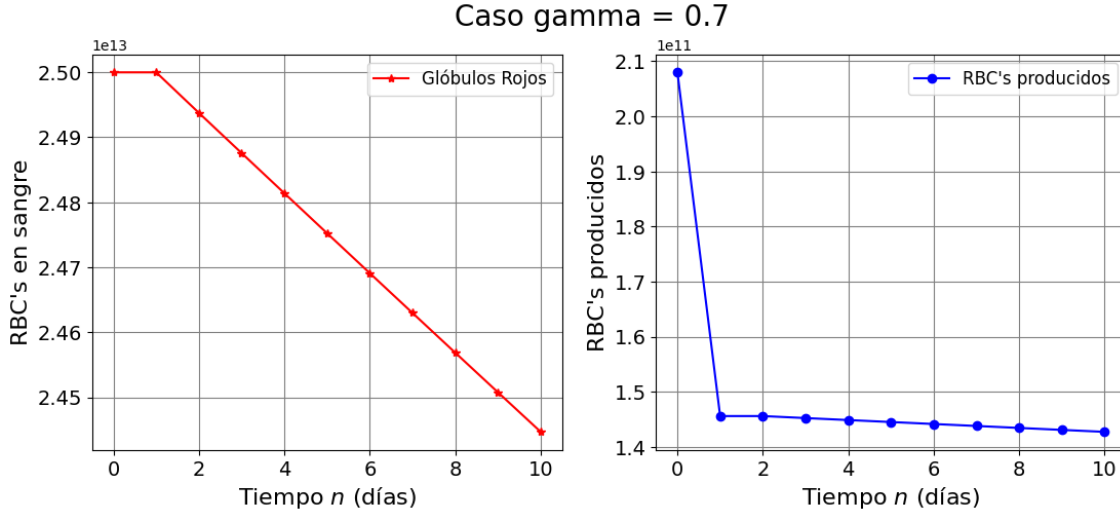


Figura 3.2: Simulación del modelo para $\gamma = 0.7$. A la izquierda está la gráfica de $R(n)$, a la derecha la de $M(n)$.

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.

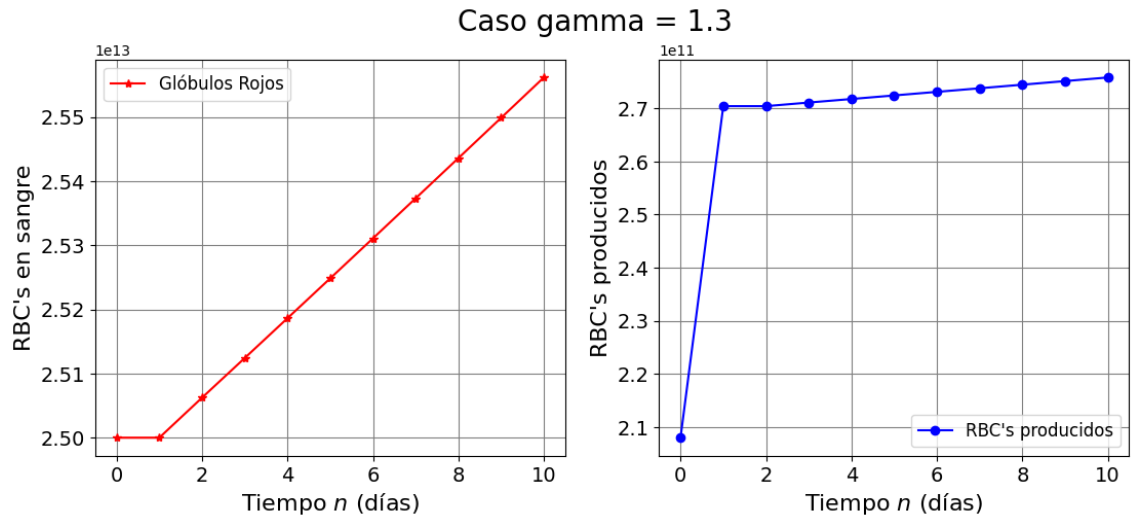


Figura 3.3: Simulación del modelo para $\gamma = 1.3$. A la izquierda está la gráfica de $R(n)$, a la derecha la de $M(n)$.

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 la sección 2.5: el caso de las hemorragias y el de la anemia. 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 variaciones, 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, que Holland lo considera grave pero no fatal en [20]) 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, tome como ejemplo 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:

$$R(n+1) = \begin{cases} (1-f) \cdot R(n) + M(n) & \text{si } n \neq 3 \\ (1-f) \cdot R(n) + M(n) - 0.02 \cdot R(n) & \text{si } n = 3 \end{cases}, \quad (4.1)$$

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

En donde:

- $\gamma = 1$; (glóbulos rojos producidos por cada uno perdido)
- $f = 0.00832$; (fracción de glóbulos rojos eliminados diariamente)
- $R(0) = 25 \times 10^{12}$; (cantidad inicial de glóbulos rojos)
- $M(0) = 208 \times 10^9$. (RBC's eliminados por la médula ósea en el día 0)

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 en la cantidad de eritrocitos 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 de RBC's 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 en los glóbulos rojos 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 la sección 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.

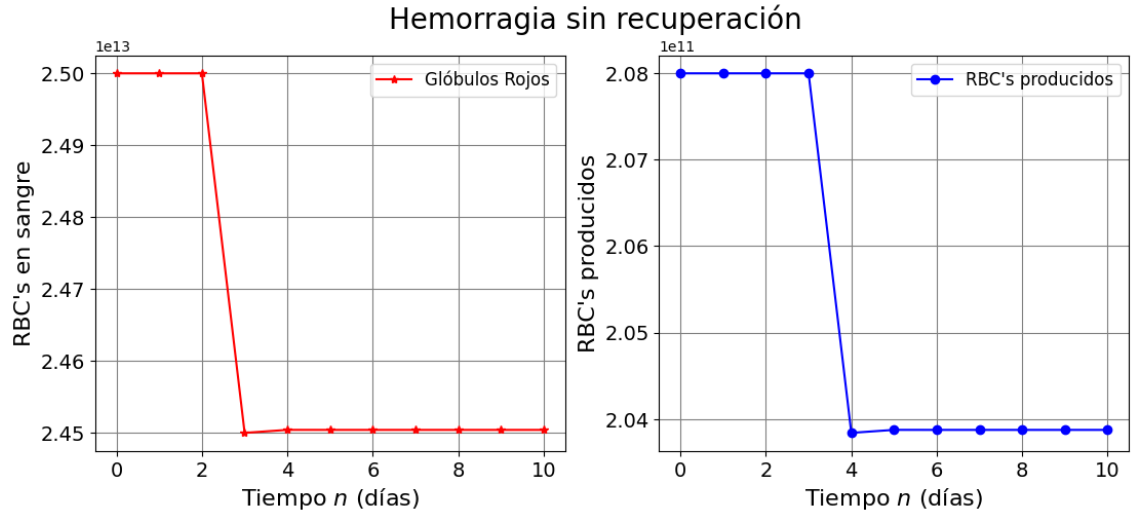


Figura 4.1: Simulación del modelo para el caso de una hemorragia sin recuperación de la homeostasis. A la izquierda está la gráfica de $R(n)$, a la derecha la de $M(n)$.

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:

$$\begin{aligned}
R(n+1) &= \begin{cases} (1-f) \cdot R(n) + M(n) & \text{si } n \neq 3 \\ (1-f) \cdot R(n) + M(n) - 0.02 \cdot R(n) & \text{si } n = 3 \end{cases} \\
M(n+1) &= \begin{cases} f \cdot \gamma_1 \cdot R(n) & \text{si } R(n+1) \geq R(0) \\ f \cdot \gamma_2 \cdot R(n) & \text{si } R(n+1) < R(0) \end{cases}
\end{aligned} \tag{4.2}$$

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 calibrar el valor de γ_2 se utilizó la información brindada por el hospital general de Massachusetts en [23], 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.

Así, los valores constantes a tener en cuenta son:

- $\gamma_1 = 1$; (glóbulos rojos producidos por cada uno perdido normalmente)
- $\gamma_2 = 1.305$; (glóbulos rojos producidos por cada uno perdido después de la hemorragia)
- $f = 0.00832$; (fracción de glóbulos rojos eliminados diariamente)
- $R(0) = 25 \times 10^{12}$; (cantidad inicial de glóbulos rojos)
- $M(0) = 208 \times 10^9$. (RBC's eliminados por la médula ósea en el día 0)

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

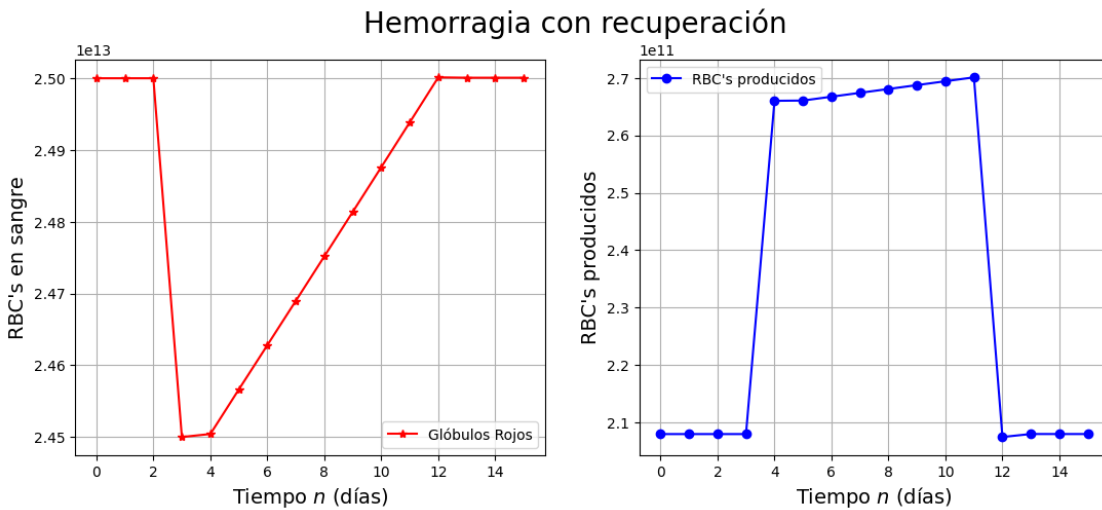


Figura 4.2: Simulación del modelo para el caso de una hemorragia con recuperación de la homeostasis. A la izquierda está la gráfica de $R(n)$, a la derecha la de $M(n)$.

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 4.2 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, por ejemplo, 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, según Holland en [20], se puede considerar como grave pero no crítica (no tiene efectos secundarios mayores), por lo que este ejemplo debe ser tratado médicamente mediante una transfusión sanguínea y no afectará las dinámicas normales del cuerpo.

Dado que las bolsas de transfusión de glóbulos rojos tienen un volumen aproximado de 250 mililitros ([21]), correspondiente al 5 % de la concentración normal, unos 1.25×10^{12} RBC's, entonces para subsanar la pérdida del 14 % se tomará como ejemplo que le son suministradas al paciente dos bolsas de eritrocitos y el volumen restante podrá ser recuperado por el cuerpo.

Para poder adecuar el modelo al problema, se considerará que el sangrado inicia y termina en el tercer día y el suministro de sangre ocurre y finaliza en el cuarto. Para la presente investigación es útil definir este caso de tal manera para poder ilustrar correctamente las ecuaciones. Es importante notar que el cuerpo tendrá tres estados diferentes durante este caso: la estabilidad antes y después de la recuperación, el estado del día en el que se hace la transfusión y el estado de 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 para cada cantidad de glóbulos rojos.

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

$$R(n+1) = \begin{cases} (1-f) \cdot R(n) + M(n) & \text{si } n \neq 3, 4 \\ (1-f) \cdot R(n) + M(n) - 0.14 \cdot R(n) & \text{si } n = 3 \\ (1-f) \cdot R(n) + M(n) + 0.1 \cdot R(0) & \text{si } n = 4 \end{cases} \quad (4.3)$$

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

Los valores de γ_2 y 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 calibrar 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 ([23]), la cantidad restante (93.2713×10^{10} eritrocitos) se recuperaría en 15 días, se concluye que $\gamma_3 = 1.31$ según las simulaciones del modelo.

Así, los valores constantes a tener en cuenta son:

- $\gamma_1 = 1$; (glóbulos rojos producidos por cada uno perdido normalmente)
- $\gamma_2 = 1.305$; (glóbulos rojos producidos por cada uno perdido después de la hemorragia)
- $\gamma_3 = 1.31$; (glóbulos rojos producidos por cada uno perdido después de la transfusión)
- $f = 0.00832$; (fracción de glóbulos rojos eliminados diariamente)
- $R(0) = 25 \times 10^{12}$; (cantidad inicial de glóbulos rojos)
- $M(0) = 208 \times 10^9$. (RBC's eliminados por la médula ósea en el día 0)

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

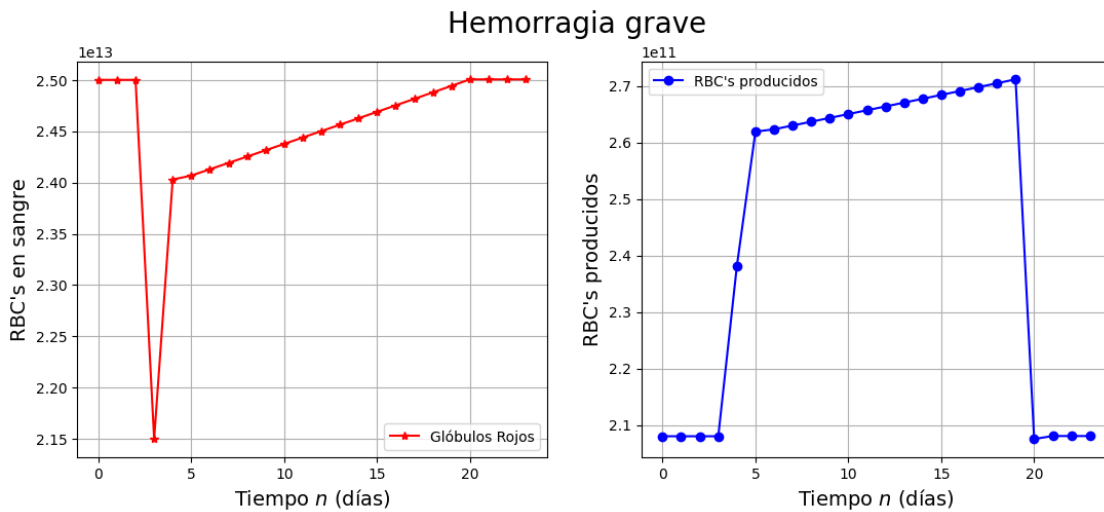


Figura 4.3: Simulación del modelo para el caso de una hemorragia grave con transfusión. A la izquierda está la gráfica de $R(n)$, a la derecha la de $M(n)$.

Para los primeros dos días, el cuerpo se encuentra en el estado estable de $\gamma = 1$. En el tercer día ocurre la hemorragia grave y se puede ver una amplia caída en la cantidad de glóbulos en la gráfica izquierda de la figura 4.3. Esta pérdida, sin embargo, se ve mitigada un poco debido a la producción normal de eritrocitos por parte de la médula ósea. A partir de este día inicia el fuerte crecimiento en la producción de RBC's, pues el cuerpo debe intentar recuperar lo perdido (gráfica derecha a partir del cuarto día). En el día cuatro se puede ver el efecto de la transfusión efectuada a través de un gran aumento en la cantidad de eritrocitos respecto al día anterior. En el quinto hay en la gráfica izquierda una disminución en la pendiente respecto al día anterior que se debe a la transición de γ_2 a γ_3 , y esto se ve reflejado en la primera gráfica por el cambio de pendiente en los días 4-5 y 5-6. A partir del quinto día el cuerpo produce glóbulos rojos según γ_3 hasta volver al valor inicial y así volver a la estabilidad brindada por γ_1 .

4.2. Caso con Anemia Renal

Para este caso se considerará un paciente con anemia renal permanente producida por falta de eritropoyetina en el torrente sanguíneo, es decir que los riñones no segregan la suficiente cantidad de la hormona que le indica al cuerpo que debe acelerar la producción de RBC's. Este paciente debe ser tratado por el resto de su vida mediante la aplicación de eritropoyetina por vía intravenosa para poder elevar la producción de eritrocitos por parte de la médula ósea.

Siguiendo el análisis hecho en la sección 3.2, el parámetro γ determina la cantidad de glóbulos rojos producidos por la médula ósea por cada uno eliminado por el bazo. De esta manera, γ y la concentración de EPO en el la sangre del paciente están estrechamente relacionados. A continuación se considerará que este parámetro depende de la concentración de eritropoyetina en sangre.

Note que, al hacer esta consideración, entonces se puede adecuar la ecuación $M(n+1)$ de la siguiente manera:

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

es decir que la cantidad de glóbulos rojos producidos por la médula ósea en el día $n+1$ ahora también dependerá de la cantidad de glóbulos rojos producidos por cada uno perdido dependiente de EPO en el día n , $\gamma(n)$. Esto implica que se debe definir una ecuación para $\gamma(n)$. Esta se basa en el artículo de Frymoyer ([24]), en donde se puede modelar la concentración de una dosis de un fármaco aplicado por vía intravenosa ($\delta(t)$) mediante la ecuación diferencial

$$\frac{d\delta}{dt} = -k_e \delta(t), \quad (4.4)$$

en donde k_e es una constante que representa la velocidad a la que el cuerpo elimina el fármaco y es medida en 1/h. Para el caso de la eritropoyetina, Garzone en [25], define $k_e = 0.077$. La fracción $\frac{d\delta}{dt}$ está medida en [(mU/ml)/h], miliunidades por mililitro por hora.

La solución de la ecuación diferencial 4.4 es:

$$\delta(t) = \delta_0 \cdot e^{-k_e \cdot t}, \quad (4.5)$$

donde δ_0 es la concentración de cada dosis.

Para poder modelar múltiples dosis de un fármaco, entonces se debe modificar la solución de la ecuación diferencial para que cuando se deba administrar la nueva dosis (aplicada cada t_0 horas), se considere la concentración de fármaco que queda en el cuerpo de la dosis anterior, esto se puede hacer de la siguiente manera:

considere δ_n como la concentración del fármaco en la sangre en la n -ésima dosis, entonces se tiene que

$$\begin{aligned} \delta_0 &= \delta_0, \\ \delta_1 &= \delta_0 + \delta_0 \cdot e^{-k_e \cdot t_0}, \\ \delta_2 &= \delta_0 + \delta_1 \cdot e^{-k_e \cdot t_0} = \delta_0 \left(1 + e^{-k_e \cdot t_0} + (e^{-k_e \cdot t_0})^2 \right), \\ &\dots \\ \delta_n &= \delta_0 (1 + \alpha + \alpha^2 + \dots + \alpha^n) \\ \Rightarrow \delta_n &= \delta_0 \left(\frac{1 - \alpha^{n+1}}{1 - \alpha} \right), \quad \alpha = e^{-k_e \cdot t_0}. \end{aligned}$$

Adecuando este resultado a la ecuación continua 4.5 se obtiene que, para cada intervalo entre dos dosis:

$$\delta(t) = \delta_0 \left(\frac{1 - \alpha^n}{1 - \alpha} \right) e^{-(t - (n-1)t_0) \cdot k_e},$$

en donde $\alpha = e^{-t_0 \cdot k_e}$.

De esta manera, el modelo para un paciente con anemia renal es:

$$\begin{aligned} R(n+1) &= (1 - f)R(n) + M(n), \\ M(n+1) &= \gamma(n) \cdot f \cdot R(n), \\ \gamma(n+1) &= \frac{\epsilon + \delta(24 \cdot n)}{\epsilon_s}, \\ \delta(t) &= \delta_0 \left(\frac{1 - \alpha^n}{1 - \alpha} \right) e^{-(t - (n-1)t_0) \cdot k_e}; \quad (n-1)t_0 \leq t < nt_0, \quad n = 1, 2, \dots \end{aligned} \quad (4.6)$$

En donde:

- ϵ es la concentración de EPO en el paciente sin fármaco [mU/ml];
- ϵ_s es la concentración normal de EPO [mU/ml];
- $f = 0.00832$; (fracción de RBC's eliminada cada día)

- $R(0) = 25 \times 10^{12}$; (valor inicial de RBC's)
- $M(0) = R(0) \cdot f \cdot 0.809 = 145.6 \times 10^9$; (RBC's eliminados por la médula ósea en el día 0)
- δ_0 es la concentración de cada dosis [mU/ml];
- $k_e = 0.077$. (constante de eliminación) [h⁻¹];
- t_0 es el tiempo que debe pasar entre cada dosis [h].

El valor $24 \cdot n$ en la función $\delta(t)$ para calcular $\gamma(n)$ se utiliza para acoplar el modelo continuo de la concentración del fármaco al modelo base, que es discreto. El valor $24 \cdot n$ indica la concentración del fármaco al comienzo del día n , pues t se mide en horas.

Para poder definir los parámetros de las ecuaciones, se seguirá el estudio de Panjeta ([26]) sobre la concentración de EPO en pacientes con anemia renal. Para el grupo de pacientes sin anemia, el promedio de EPO en sangre fue de 11.0 mU/ml, mientras que para el grupo con anemia renal de etapa 4 fue de 8.9 mU/ml. Dado que el valor de $\gamma(n)$ está dado en una fracción, entonces se tomará que el valor normal $\epsilon = 11.0$ mU/ml de EPO. Para los pacientes con anemia renal de cuarta etapa, se tendría que $\epsilon = 8.9$ mU/ml.

El siguiente paso para las simulaciones es establecer la concentración de dosis que se le debe inyectar al paciente.

4.2.1. Concentración de Dosis = 0.975 mU/ml

Como se expuso en la sección 2.5.1, el tratamiento de inyección de EPO depende de la masa corporal del paciente, se debe encontrar una masa corporal en el que basar la dosis para el modelo. Siguiendo el estudio realizado por el periódico el Tiempo en [27], la altura promedio de un hombre colombiano en 2021 es de aproximadamente 172 cm. Utilizando el índice de masa corporal ([28]), una medida para hallar el rango de masa corporal ideal según la estatura de una persona, la masa corporal ideal de un hombre que mide 172 cm de altura es de aproximadamente unos 65 kg. De esta manera, la dosis de EPO que se tendrá en cuenta para la primera simulación de esta variación del modelo es de 4875 unidades cada tres días (0.975 mU/ml).

Así, para la concentración de 0.975 mU/ml de EPO, se tienen los siguientes valores iniciales y de los parámetros:

- $\epsilon = 8.9$ es la concentración de EPO en el paciente sin fármaco [mU/ml];
- $\epsilon_s = 11$ es la concentración normal de EPO [mU/ml];
- $f = 0.00832$; (fracción de RBC's eliminada cada día)
- $R(0) = 25 \times 10^{12}$; (valor inicial de RBC's)
- $M(0) = R(0) \cdot f \cdot 0.809 = 145.6 \times 10^9$; (RBC's eliminados por la médula ósea en el día 0)
- $\delta_0 = 0.975$ es la concentración de cada dosis [mU/ml];
- $k_e = 0.077$. (constante de eliminación) [h⁻¹];

- $t_0 = 72$ es el tiempo que debe pasar entre cada dosis [h].

Como bien se puede ver en la figura 4.4, la dosis de EPO administrada no es suficiente para sanar la constante pérdida de glóbulos rojos en el paciente, pues $R(n)$ presenta una disminución en el tiempo, que al infinito se vuelve 0. Esto ocurre dado que $\gamma + \delta_0 = 9.875 < \gamma_s$, y ya que la concentración del fármaco se estabiliza rápido, nunca se llega a la concentración esperada de 11 mU/ml para lograr la estabilización. Sin embargo, la simulación muestra como cada dosis aplicada hace que el cuerpo aumente de una manera significativa su producción de eritrocitos, como se ve en la gráfica para $M(n)$. Es interesante ver como, según la gráfica inferior, el cuerpo consume la dosis administrada a gran velocidad: al final del primer día queda muy poca concentración de la dosis en el cuerpo (el 15 %).

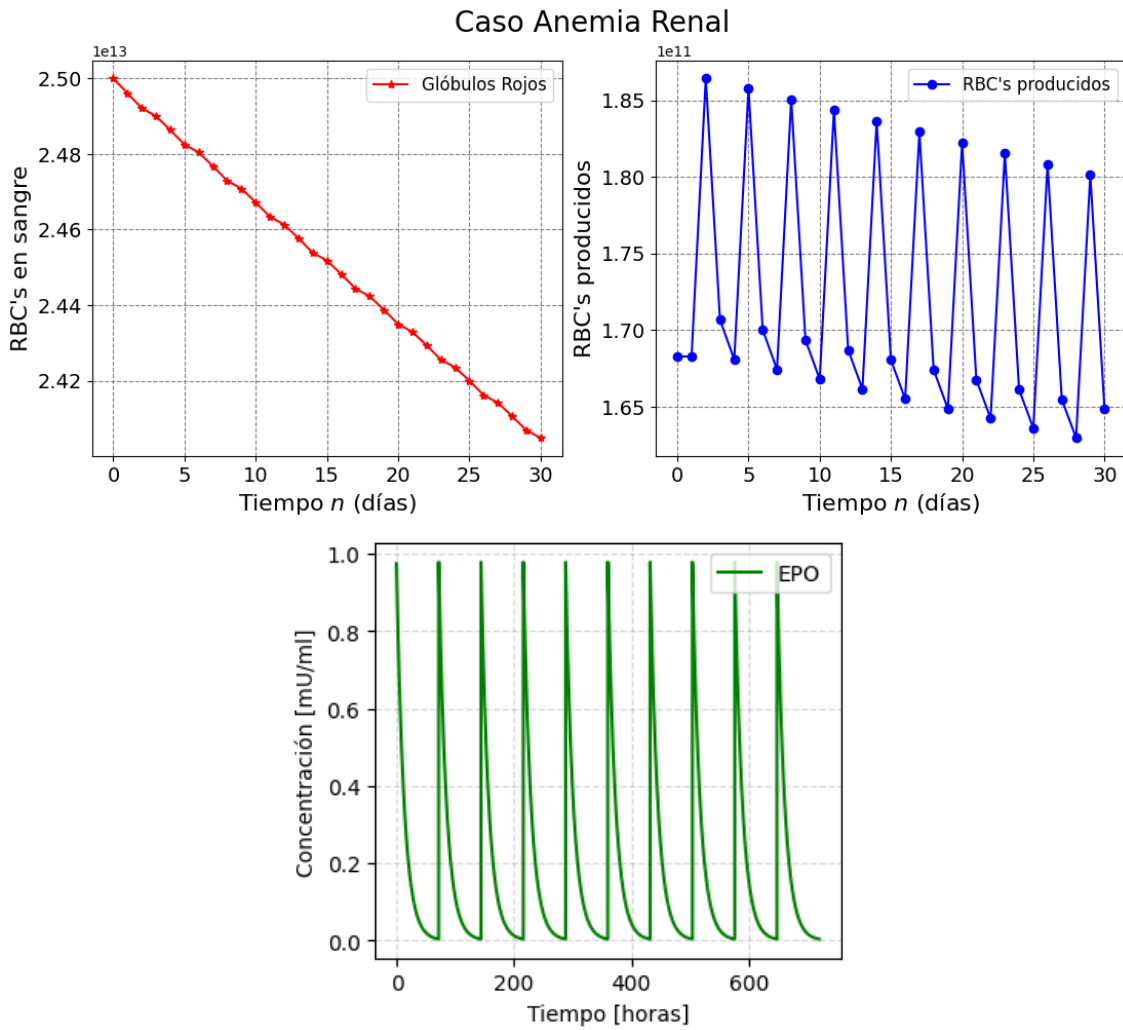


Figura 4.4: Simulación del modelo para el caso de anemia renal con dosis de EPO de 0.975 mU/ml. A la izquierda está la gráfica de $R(n)$, a la derecha la de $M(n)$, abajo la de $\delta(t)$.

Se concluye que la dosis aplicada de 0.975 mU/ml no es suficiente para que se contrarresten los efectos de la anemia renal del paciente. De esta manera, se debe encontrar un valor de la dosis para que el paciente logre estabilizar su cantidad de eritrocitos.

4.2.2. Concentración de Dosis = 5.307 mU/ml

Para hallar una concentración de dosis que permita lograr que el paciente logre evitar una pérdida constante de sus eritrocitos, se realizaron varias simulaciones. Con una dosis de $\delta_0 = 5.307$ [mU/ml] se logra llegar al resultado esperado.

Para la concentración de 5.307 mU/ml de EPO, se tienen los siguientes valores iniciales y de los parámetros para el modelo 4.6:

- $\epsilon = 8.9$ es la concentración de EPO en el paciente sin fármaco [mU/ml];
- $\epsilon_s = 11$ es la concentración normal de EPO [mU/ml];
- $f = 0.00832$; (fracción de RBC's eliminada cada día)
- $R(0) = 25 \times 10^{12}$; (valor inicial de RBC's)
- $M(0) = R(0) \cdot f \cdot 0.809 = 145.6 \times 10^9$; (RBC's eliminados por la médula ósea en el día 0)
- $\delta_0 = 5.307$ es la concentración de cada dosis [mU/ml];
- $k_e = 0.077$. (constante de eliminación) [h^{-1}];
- $t_0 = 72$ es el tiempo que debe pasar entre cada dosis [h].

La figura 4.5 muestra como, gracias a la nueva dosis, el cuerpo es capaz de lograr una oscilación constante y estable, teniendo un valor máximo de RBC's ligeramente menor al original. La función $R(n)$ se vuelve periódica con un máximo de 24.9817 glóbulos rojos, menos del 1 % de pérdida respecto al valor original. La gráfica derecha, que ilustra los valores de $M(n)$, también muestra la oscilación esperada, con un máximo de 268.223×10^9 que representa un aumento del 29 % respecto al valor de glóbulos rojos producidos por una persona sana. Para estos picos de $M(n)$, el paciente tiene una concentración de EPO en sangre de 14.23 mU/ml, nuevamente esto corresponde a un aumento del 29 % respecto a la concentración para pacientes sanos, y una del 60 % para el paciente anémico. La gráfica inferior muestra nuevamente cómo el cuerpo consume a gran velocidad la droga administrada.

Note ahora que el tamaño de la dosis aplicada depende significativamente del grado de anemia que presenta el paciente. Según el estudio de Panjeta, para los pacientes con anemia renal de tercer grado la concentración media de EPO es de 10.2 mU/ml, por lo que la dosis será mucho menor (según las simulaciones es aproximadamente de 2.02 mU/ml).

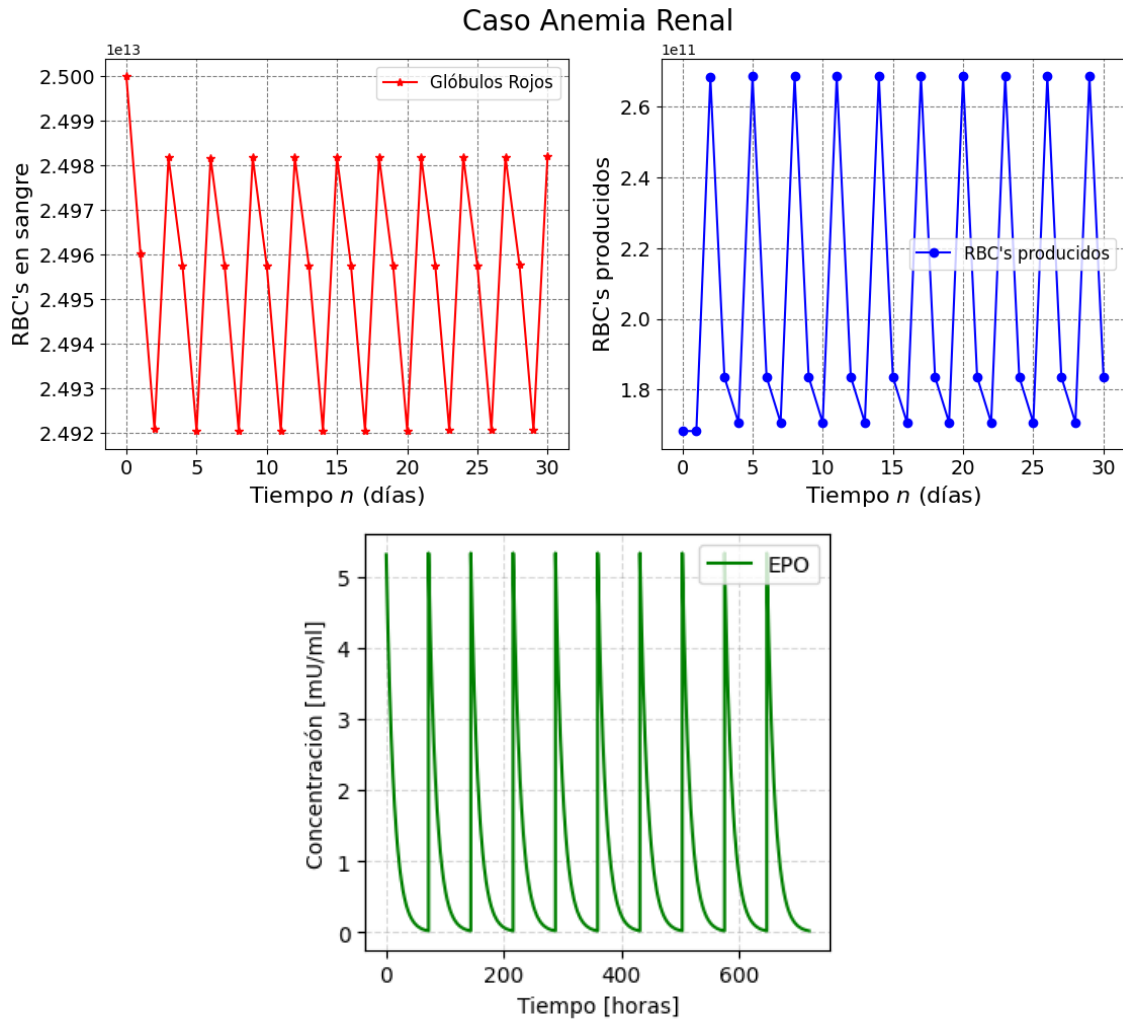


Figura 4.5: Simulación del modelo para el caso de anemia renal con dosis de EPO de 5.309mU/ml. A la izquierda está la gráfica de $R(n)$, a la derecha la de $M(n)$, abajo la de $\delta(t)$.

Las variaciones del modelo presentadas a lo largo del capítulo actual logran evidenciar los resultados esperado según las enfermedades propuestas y sus respectivos tratamientos médicos. En el siguiente capítulo se presentarán las conclusiones de la investigación realizada.

Capítulo 5

Conclusiones y trabajo a futuro

Habiendo hecho ya los análisis, simulaciones y variaciones del modelo base, es hora de evidenciar los hallazgos principales de la investigación, las limitaciones que presenta el modelo y la importancia de la investigación para trabajos futuros.

5.1. Resumen de los hallazgos principales

Las variaciones del modelo, presentadas en las ecuaciones 4.1, 4.2, 4.3 y 4.6 fueron producto de un análisis meticuloso de las simulaciones y de el estudio fisiológico de las dinámicas de los glóbulos rojos presentado en el capítulo 2.

Para el caso de la hemorragia leve (sección 4.1.1), el cambio entre las ecuaciones 4.1 y 4.2 es fundamental ya que logra que los resultados obtenidos fueran los esperados, pues la producción de RBC's debe aumentar si hay alguna pérdida ya que el cuerpo es el encargado de mantener su homeostasis. Es verdad que la pérdida presentada no es muy grave respecto a la concentración normal y que el paciente podría vivir sin esta cantidad de sangre, pero no es correcto asumir que el cuerpo no recupera sus eritrocitos de manera natural.

El análisis para las hemorragias leves fue clave para poder plantear el modelo de hemorragias graves 4.3 en la sección 4.1.2, pues al evidenciar que el cuerpo debe de aumentar su producción de RBC's después de la pérdida es que se pueden plantear los diferentes casos para $M(n)$. El análisis fisiológico hecho para este caso también permitió que después de la transfusión se cambiara de γ_2 a γ_3 para evitar una recuperación muy lenta del paciente.

Es muy interesante notar como un ligero cambio en los parámetros del modelo 4.6 presenta resultados tan diferentes para la gráfica de $R(n)$, pues en la sección 4.2.1 hay una disminución casi lineal de eritrocitos en la figura 4.4 mientras que en la sección 4.2.2 se logra una oscilación de los valores de RBC's cada tres días según la figura 4.5. Este cambio en la dosis lo es todo, y es fundamental para que un paciente pueda llevar una vida plena a pesar de su enfermedad. Se debe recalcar que la concentración de la dosis depende de su grado de anemia; al aumentar la dosis aumenta la producción de glóbulos rojos y en ningún caso se quiere llegar a una sobrepoblación de células en el torrente sanguíneo. Es de vital importancia

determinar el nivel medio de EPO en la sangre del paciente antes de tratar la anemia renal.

5.2. Limitaciones del modelo

Como se enunció en la sección 3.1, lograr plantear un modelo matemático que refleje a la perfección las dinámicas de los glóbulos rojos es imposible, pues el cuerpo humano es un sistema en el que cada uno de sus miembros interfiere en la acción de otro. Todos los modelos planteados a lo largo de la investigación no son la excepción de esta regla y se podrían mejorar al tener en cuenta otras variables.

Uno de los componentes principales de los eritrocitos es la hemoglobina, compuesta principalmente por hierro. Así, los niveles de hierro en el cuerpo son un factor que se podría tener en cuenta a la hora de plantear un nuevo modelo. Sin suficiente cantidad de hierro en el cuerpo, no hay hemoglobina, y sin hemoglobina los glóbulos rojos pierden su función.

Teniendo esto en cuenta, también sería interesante incluir al modelo cierta información paciente: su masa corporal, su edad, sus hábitos alimenticios o su ubicación geográfica. Esta información es muy importante, pues el cuerpo humano funciona diferente para cada persona. De esta manera, otra limitación importante del modelo se encuentra en sus parámetros y valores iniciales. Al desestimar cierta información del paciente se pierden datos importantes para calibrar estos valores: la cantidad inicial de RBC's se tomó para el caso de hombres adultos en perfecta condición física, los valores de γ utilizados en la sección 3.5 fueron escogidos arbitrariamente y no reflejan ninguna condición específica del paciente.

Sería interesante considerar que los valores de EPO en sangre no son constantes para una persona, pues dependen de los niveles de oxígeno. Así, los niveles de eritropoyetina en sangre van cambiando según lo necesite el cuerpo. De esta manera, se podría agregar al modelo base, así como se hace para el caso de la anemia renal, una función para determinar los valores de γ en el tiempo.

Finalmente, y en especial para el caso de la anemia renal, los resultados podrían mejorar si se considera un modelo continuo en vez de uno discreto. El cuerpo consume a gran velocidad la EPO administrada (véanse las figuras 4.4 y 4.5 para la gráfica de la concentración de EPO), y al tomar un modelo que mide día a día la concentración de EPO se pierde una buena cantidad de droga administrada. Para el caso de las hemorragias, un cambio a un modelo continuo sería beneficioso, pues el sangrado debe de ser tratado con la mayor velocidad posible, no de un día para otro; además, la transfusión sanguínea es un proceso que toma cierto tiempo y no es inmediato.

5.3. Posibles direcciones para investigaciones futuras

Bibliografía

- [1] 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>.
- [2] 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.
- [3] 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>.
- [4] N. Schippel y S. Sharma, "Dynamics of human hematopoietic stem and progenitor cell differentiation to the erythroid lineage," *Experimental Hematology*, 2023.
- [5] 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.
- [6] J. M. Higgins, "Red blood cell population dynamics," *Clinics in laboratory medicine*, vol. 35, n.º 1, págs. 43-57, 2015.
- [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. 655393, 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; descargado 25-Abril-2024], 2024.
- [16] Cleveland Clinic, *Erythropoietin*, <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/14573-erythropoietin>, [Online; descargado 13-Mayo-2024], 2024.
- [17] Wikipedia, *Aparato circulatorio* — *Wikipedia, La enciclopedia libre*, [Internet; descargado 17-abril-2024], 2024. dirección: https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Aparato_circulatorio&oldid=159489943%7D.
- [18] M. Clinic, *Epoetin Alfa (Injection Route)*, [Internet; descargado 11-mayo-2024], 2024. dirección: <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/epoetin-alfa-injection-route/proper-use/drg-20068065?p=1>%7D.
- [19] M. Sánchez Sánchez, O. MiróAndreu y B. Coll-Vinent Puig, “Las Hemorragias,” *Medicina Integral*, vol. 36, n.º 6, págs. 203-210, 2000.
- [20] Kiberly Holland, *How Much Blood Can You Lose Without Severe Side Effects?* <https://www.healthline.com/health/how-much-blood-can-you-lose>, [Online; descargado 13-Mayo-2024], 2022.
- [21] T. y. C. d. G. Centro de Transfusión, *Productos Sanguíneos*, [Internet; descargado 8-mayo-2024], 2024. dirección: <http://transfusion.granada-almeria.org/actividad/productos-sanguineos>%7D.
- [22] L. Edelstein, *Mathematical Models in Biology*. SIAM, 2005, Problem 2, page 27 and Problem 16, page 33.
- [23] M. G. Hospital, *Frequently Asked Questions About Donating Blood*, [Internet; descargado 2-mayo-2024], 2024. dirección: <https://www.massgeneral.org/blood-donor/faq>%7D.
- [24] A. Frymoyer, “Chapter 11 - Pharmacokinetic Considerations in Neonates,” en *Infectious Disease and Pharmacology*, W. E. Benitz y P. B. Smith, eds., Philadelphia: Elsevier, 2019, págs. 123-139, ISBN: 978-0-323-54391-0. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-54391-0.00011-4>. dirección: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323543910000114>.
- [25] P. D. Garzone, “Chapter 34 - Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in the Development of Biotechnology Products and Large Molecules,” en *Principles of Clinical Pharmacology (Third Edition)*, A. J. Atkinson, S.-M. Huang, J. J. Lertora y S. P. Markey, eds., Third Edition, Academic Press, 2012, págs. 547-570, ISBN: 978-0-12-385471-1. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385471-1.00034-9>. dirección: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123854711000349>.
- [26] M. Panjeta, I. Tahirović, E. Sofić, J. Ćorić y A. Dervišević, “Interpretation of erythropoietin and haemoglobin levels in patients with various stages of chronic kidney disease,” *Journal of medical biochemistry*, vol. 36, n.º 2, pág. 145, 2017.
- [27] M. Chacón. “¿Cuánto ha aumentado la estatura de los colombianos en los últimos años?” (2021), dirección: <https://www.eltiempo.com/vida/ciencia/estatura-de-los-colombianos-cuanto-ha-aumentado-en-los-ultimos-ano-639612> (visitado 17-12-2017).
- [28] L. National Heart y B. Institute, *Calculate Your Body Mass Index*, [Internet; descargado 11-mayo-2024], 2024. dirección: https://www.nhlbi.nih.gov/health/educational/lose_wt/BMI/bmi-m.htm%7D.

- [29] Y. Liu, R. Wu y A. Yang, *Research on Medical Problems Based on Mathematical Models*. 2023.
- [30] R. P. Shrestha, J. Horowitz, C. V. Hollot et al., “Models for the red blood cell lifespan,” 2016.
- [31] 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.
- [32] J. Murray, *Mathematical Biology: I. An Introduction, Third Edition*. 2001.
- [33] 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>.
- [34] 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.
- [35] J. D. Crispino, “Introduction to a review series on hematopoietic stem cells,” *Blood*, vol. 142, n.º 6, págs. 497-497, 2023.
- [36] 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.