

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

por Miguel Sandoval Cardozo

Thesis submitted in fulfilment of the requirements for the degree of
Bachelor of Science
bajo la supervisión de José Ricardo Arteaga Bejarano

Departamento de Matemáticas
Facultad de Ciencias
Universidad de los Andes
13 de marzo de 2024

Resumen

Dedicatoria

Agradecimientos

Miguel Sandoval Cardozo
13 de marzo 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
3. Modelo Base	8
3.1. Introducción	8
3.2. Presentación del Modelo	8
3.3. Análisis del Modelo	9
3.3.1. Método mediante Ecuaciones en Diferencias	9
3.3.2. Método mediante Matrices	9
3.4. Derivación de Parámetros y Análisis	10
4. Variaciones del Modelo	12
5. Experiments	13
6. Conclusiones y trabajo a futuro	14
A. Modelos Matemáticos Discretos	17

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 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) 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, y son fundamentales para la supervivencia de la especie, pues son los encargados de enviar oxígeno desde los pulmones hasta los diferentes órganos, así como otras sustancias importantes tales como aminoácidos y ácidos grasos; adicionalmente, también son los encargados de transportar ciertas sustancias nocivas para el cuerpo, como lo puede ser el dióxido de carbono, a los respectivos órganos que se encargan de eliminarlas.

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, 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.

Durante un periodo aproximado entre 90 y 120 días, unos tres o cuatro meses, los nuevos glóbulos rojos completan el ciclo cardiaco 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 puede evidenciar en la figura 2.1.

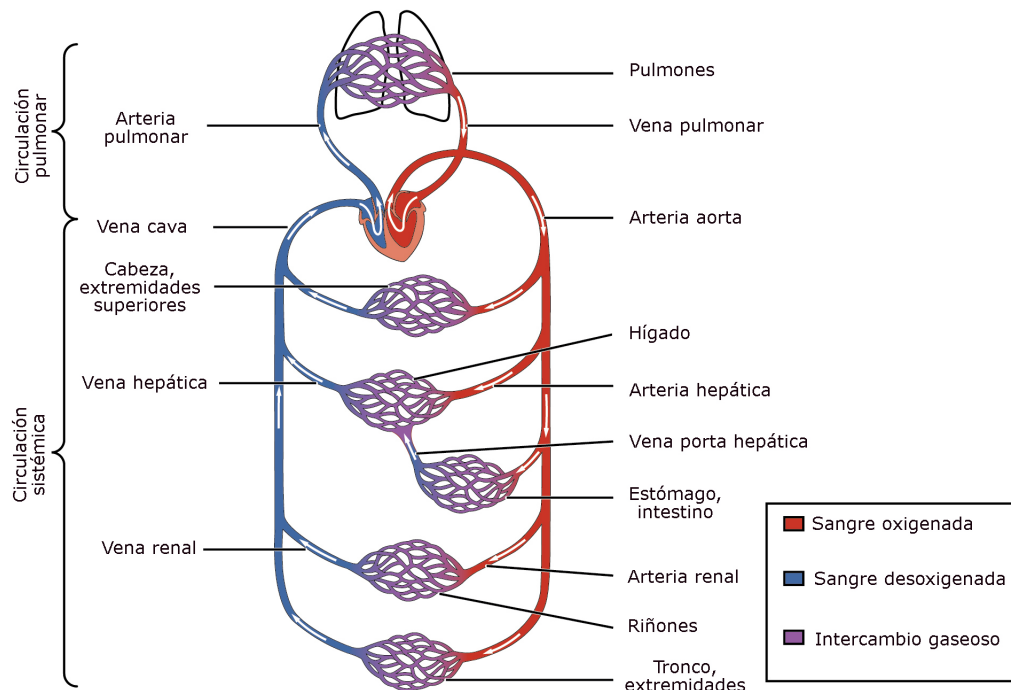


Figura 2.1: El ciclo que cumple la sangre en el cuerpo humano.

Al cumplir su vida útil, la membrana de los glóbulos rojos está debilitada y su

tamaño reducido, por lo que 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 de cajas, basado en aquel que se presenta en [13], que puede mostrar claramente el ciclo de vida de los glóbulos rojos es el siguiente:

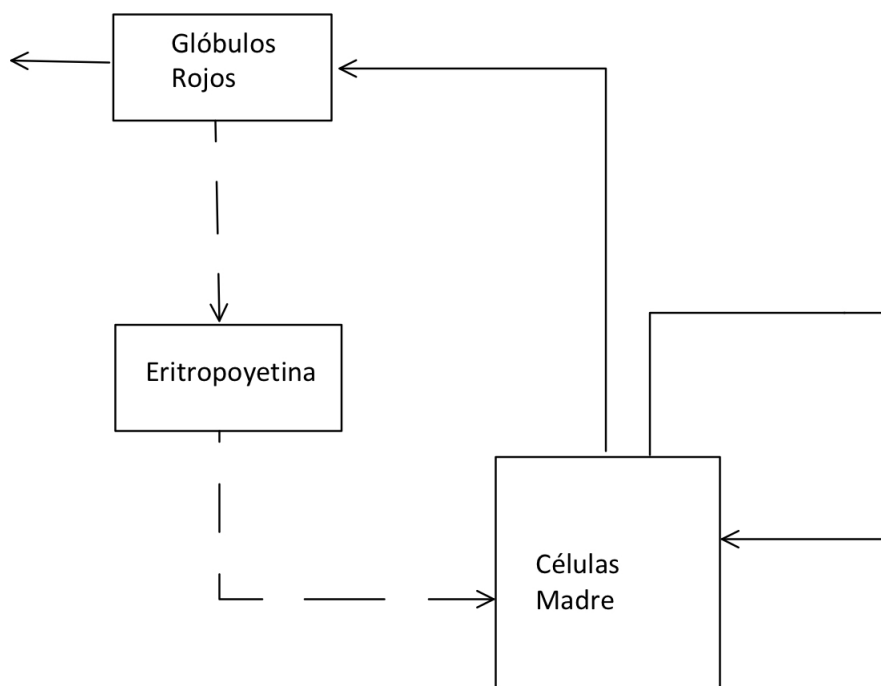


Figura 2.2: El proceso de producción y eliminación de glóbulos rojos.

En donde se desestima la transformación de células madre en otro tipo de células del cuerpo, fuera de la mitosis para autorreproducirse, y 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.

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 [15] utilizando las técnicas presentadas en A.

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 estado 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 del bazo y su producción por la médula ósea para mantener la homeostasis y el diagrama de cajas de la figura 2.2, el modelo propuesto por Eldestein es el siguiente:

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

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

en donde $R = R(n)$ representa la cantidad de glóbulos rojos por mililitro de sangre y $M = M(n)$ la cantidad de glóbulos rojos por mililitro de sangre que produce la médula ósea. $\gamma > 0$ representa la cantidad de glóbulos rojos producida por cada uno perdido y $0 \leq f \leq 1$ el porcentaje de glóbulos rojos por mililitro de sangre que elimina el bazo. 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 $n+1$ ($R(n+1)$) es el porcentaje restante del día n más lo que

haya producido la médula ósea en el día n ; mientras que la cantidad de eritrocitos producidos por la médula ósea en el día $n+1$ ($M(n+1)$) es un múltiplo de la cantidad de glóbulos rojos eliminada en el día n . Este modelo es una simplificación bastante acertada de lo visto en 2.1 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 diferencia 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 será positivo, por lo que los valores $\lambda_{1,2}$ son números reales, y de esta manera la solución general de la ecuación en diferencias es de la forma:

$$R(n) = c_1 \lambda_1^n + c_2 \lambda_2^n,$$

en donde $c_{1,2}$ dependerán de las condiciones iniciales que se utilicen.

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 autovalores 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 arrojar 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

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 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 diferencia, de dos constantes o, en el caso de matrices, de dos vectores, es necesario que hayan dos condiciones iniciales del problema: $R(0)$ y $R(1)$ 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 $M(0) = 0$, pues el instante que se inicia la medición, el cuerpo no ha generado nuevos glóbulos rojos. $M(0)$, como se verá más adelante en las simulaciones, es un valor muy interesante a tener en cuenta y que modifica

relativamente los resultados obtenidos, pues al considerar o no que la médula ósea ha producido RBC's al momento de la primera medición, $R(1)$ cambiará.

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 0,8 %, es decir que se puede tomar $f = 0,0008$.

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 utilizarn variaciones en este parámetro.

Capítulo 4

Variaciones del Modelo

Capítulo 5

Experiments

Capítulo 6

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. 655393, 2021.

- [15] L. Edelstein, *Mathematical Models in Biology*. SIAM, 2005, Problem 2, page 27 and Problem 16, page 33.
- [16] Y. Liu, R. Wu y A. Yang, *Research on Medical Problems Based on Mathematical Models*. 2023.
- [17] R. P. Shrestha, J. Horowitz, C. V. Hollot et al., “Models for the red blood cell lifespan,” 2016.
- [18] 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.
- [19] J. Murray, *Mathematical Biology: I. An Introduction, Third Edition*. 2001.
- [20] 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>.
- [21] 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.
- [22] J. D. Crispino, “Introduction to a review series on hematopoietic stem cells,” *Blood*, vol. 142, n.º 6, págs. 497-497, 2023.
- [23] 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.

Apéndice A

Modelos Matemáticos Discretos