

UN METODO PARA LA MODELACION MATEMATICA DE LA FERROCINETICA

L. Sastre y R. Mansilla

Centro Nacional de Investigaciones Científicas y Universidad de La Habana, Cuba

Recibido: 21 de mayo de 1986

Recibido: 4 de febrero de 1987

ABSTRACT. Based on the model of Polycove and Mortimer, an alternative mathematical method is proposed, in order to calculate the coefficients, that characterize the erythropoiesis. The advantage of this method is that the necessary parameters for the calculation of those coefficients are obtained with greater exactness (about 5 % in the variation coefficient), so as the possibilities of loss of stability of the solutions is restricted. Furthermore, this method has been programmed for a computer, what makes the method easily available.

RESUMEN. Tomando como base el método propuesto por Polycove y Mortimer, se introduce en este trabajo un método matemático alternativo al de éstos para calcular los coeficientes que caracterizan la eritropoyesis. La ventaja de este método consiste en que se obtienen con mayor precisión (del orden del 5 % en el coeficiente de variación) los parámetros necesarios para calcular dichos coeficientes por lo que se hace menos probable la pérdida de la estabilidad de las soluciones. Además, este método ha sido programado para computadoras por lo que en corto tiempo se pueden obtener los resultados finales del proceso.

INTRODUCCION

El organismo del adulto normal contiene en forma aproximada 4 g de Fe con cifras límites entre 2 y 6 g, según el peso corporal y la cantidad de hemoglobina que aquél posea.

Puesto que el Fe es parte integrante de la molécula de hemoglobina, empleando para el estudio de la eritropoyesis Fe radiactivo, es posible calcular la intensidad de producción y destrucción de los eritrocitos y determinar su vida media sobre la base de la fracción de éstos que se destruyen cada día. La determinación del aprovechamiento de Fe⁵⁹ por los eritrocitos proporciona un índice de la calidad de la eritropoyesis y de su eficacia.¹ El objetivo de este trabajo consistió en desarrollar un método para obtener con mayor precisión y rapidez los parámetros asociados a ciertos modelos propuestos²⁻⁴ de la ferrocinetica.

MATERIALES Y METODOS

Los datos experimentales con los que se probó este método fueron obtenidos del estudio ferrocínético realizado a varios pacientes atendidos en el Instituto de Hematología e Inmunología, el cual se lleva a cabo inyectando al paciente plasma que contiene Fe⁵⁹ extrayendo después a éste, muestras de sangre a intervalos aproximadamente logarítmicos.

El primer día se toman muestras de sangre con diferencias de varios minutos o algunas horas; después se toma una muestra diaria durante varios días, y a continuación se toman muestras en días alternos hasta completar los 21 d.

Se centrifuga cada día una parte de cada muestra y se obtienen 2 mL de plasma de cada una de ellas. Estas muestras de sangre y plasma se pasan al equipo contador. Del recuento de las muestras de sangre se obtiene la cantidad de Fe incorporada al eritrocito y del recuento del plasma se obtiene la curva de aclaramiento plasmático.

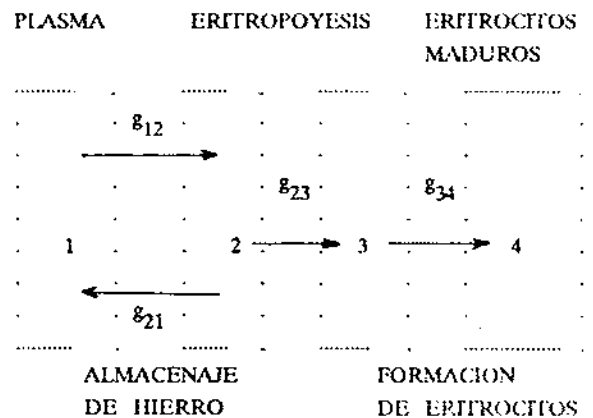
Para el análisis de esta curva se utiliza en este trabajo un método basado en el modelo de múltiples compartimentos.⁵⁻⁸ Este método se basa en la solución analítica⁹ de un sistema de ecuaciones diferenciales,³ seguida de una regresión no lineal¹⁰ por compu-

tadora de la solución encontrada, utilizando el método del mínimo gradiente,¹¹⁻¹² con el fin de encontrar los valores de los parámetros que hacen óptima la aproximación de la curva de aclaramiento plasmático por la solución del modelo.¹³⁻¹⁵

Para brindar una imagen más clara del método propuesto a continuación se describe a grandes rasgos el modelo de múltiples compartimentos, tal y como se aplica usualmente a la ferrocínética.

Si a una persona normal se le inyecta plasma marcado con Fe radiactivo, prácticamente todo éste se mueve del plasma hacia la molécula ósea, donde permanece algo más de un día. En consecuencia, en las primeras 5 a 8 h el contenido de Fe marcado decrece como una exponencial rápida. Después de 2 d aproximadamente, aparece un decrecimiento exponencial más lento que persiste entre 8 y 12 d. Este comportamiento en dos etapas es índice de retroalimentación de Fe radiactivo hacia el plasma desde algunos de los almacenes corporales.

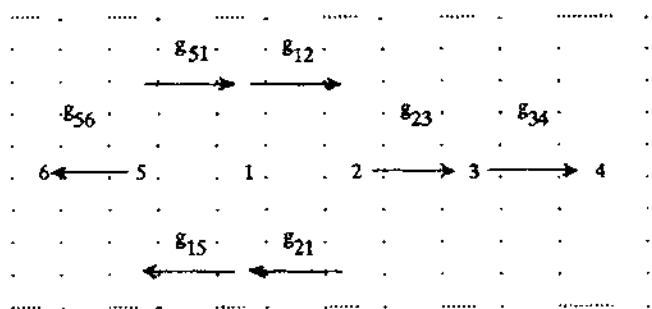
Puede demostrarse¹⁶ que el Fe radiactivo que regresa al plasma proviene de la médula ósea, donde fundamentalmente se desarrolla el proceso de eritropoyesis. De tal forma, para la circulación del Fe radiactivo en el organismo puede plantearse el modelo siguiente:



En el esquema las saetas indican los correspondientes flujos de Fe radiactivo y las g_{ij} las respectivas tasas de cambio, las cuales en este trabajo (así como en todos los trabajos citados) se considerarán constantes en el tiempo.¹⁷⁻²⁰

Se debe aclarar, que para enfermos de hemocromatosis, hem siderosis y otros padecimientos, este modelo no es adecuado debido a la deposición de hierro en almacenes relativamente fijos en el organismo del paciente. En este caso, el análisis de la curva de aclaramiento plasmático sugiere una descomposición en tres exponenciales, lo que corresponde al modelo siguiente:

ALMACENAJE PLASMA ERITROPOYESIS ERITROCITOS MADUROS



Aquí, al igual que en el caso anterior las g_{ij} representan las tasas de cambio del compartimiento i al j .

Si se designa $x_i(t)$ la proporción de Fe radiactivo en el compartimiento i en el instante t , entonces el modelo anterior conduce al sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias siguientes:

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= - (g_{12} + g_{15}) x_1 + g_{21} x_2 + g_{51} x_5 \\ \frac{dx_2}{dt} &= g_{12} x_1 - (g_{21} + g_{23}) x_2 \\ \frac{dx_3}{dt} &= g_{23} x_2 - g_{34} x_3 \\ \frac{dx_4}{dt} &= g_{34} x_3 \\ \frac{dx_5}{dt} &= g_{15} x_1 - (g_{51} + g_{56}) x_5 \\ \frac{dx_6}{dt} &= g_{56} x_5 \end{aligned} \quad (1)$$

Las condiciones iniciales son:

$$x_1(0) = 1; x_2(0) = x_3(0) = x_4(0) = x_5(0) = x_6(0) = 0$$

Puesto que en el momento inicial sólo hay Fe marcado en el plasma, que se representa por el compartimiento 1.

Nótese que este sistema engloba como caso particular el comportamiento de personas sanas en el caso en que $g_{15} = g_{51} = g_{56} = 0$.

A partir de las consideraciones hechas, la curva de aclaramiento plasmático, que corresponde a la variable $x_1(t)$, puede expresarse como:

$$x_1(t) = A e^{-at} + B e^{-bt} + C e^{-ct} + E \quad (2)$$

Para el caso de personas enfermas, los parámetros a, b, c y A, B y C tienen las interpretaciones siguientes:

a velocidad de transferencia de Fe⁵⁹ del plasma al compartimiento de la eritropoyesis

b velocidad de transferencia de Fe⁵⁹ del compartimiento de almacenaje al plasma

c velocidad de transferencia de Fe⁵⁹ del compartimiento de la eritropoyesis al de los eritrocitos maduros

Para el caso de personas sanas, el coeficiente b es cero, reduciéndose la ecuación (2) a dos exponenciales.

Los parámetros A, B y C son las fracciones del Fe que corresponden a cada una de las exponenciales, por lo que: $A + B + C = 1$. Además, de observaciones experimentales se sabe que $a > b > c$.

En trabajos anteriores se han empleado diferentes métodos matemáticos para ajustar la ecuación (2) a los datos experimentales. Pollycove y Mortimer³ aproximaron las exponenciales por los dos primeros términos de su desarrollo de Taylor, por lo que se puede sustituir:

$$e^{-x} = 1 - x$$

y luego, se corta la curva de aclaramiento plasmático en tres secciones en las cuales es más significativo uno de los tres exponenciales, pudiéndose ajustar linealmente la aproximación de cada exponencial en la sección correspondiente.^{21,22}

Este procedimiento, si bien fue un paso de avance en su momento, es bastante inexacto, solamente útil para una primera aproximación que es para lo que se utiliza en este trabajo.

Posteriormente,⁴ se empleó un método de regresión no lineal, pero sólo se ajustaron con él los coeficientes a, b y c , obteniéndose los valores de A, B y C , suponiendo que la curva de aclaramiento plasmático pasa exactamente por los puntos t_1, t_2 y t_3 (llamando así al máximo valor de t) suposiciones, sobre todo la segunda, que conspiran contra la precisión del ajuste, (coeficientes de variación del orden del 15 %) si bien facilitan la solución computacional del método numérico.

RESULTADOS

Procedimiento matemático

Para obtener los valores de a, b, c y A, B, C con una precisión mayor que la obtenida en trabajos anteriores (coeficientes de variación del orden del 5 %) se ha desarrollado²³ un programa en FORTRAN IV para la CID 300/10. Este programa trabaja de la manera siguiente:

Inicialmente, se utiliza el método de Pollycove³ para obtener una primera aproximación de los valores de los parámetros, con el fin de acortar la cantidad de iteraciones necesarias para obtener los valores correctos. También se elimina el parámetro E (no significativo para el cálculo de los coeficientes g_{ij}) suponiendo que E es igual al valor de g función a ajustar en t_m . Este supuesto equivale a decir que en $t = t_m$ todo el Fe marcado ha salido del plasma.²⁴

Luego, se ajustan por el método del mínimo gradiente los valores de C y c , tomando solamente los puntos con $t > 1,5$ h (debe notarse que Wagner⁴ hace la misma suposición pero tomando $t > 2$ h) pues como $a > b > c$, de las curvas simuladas con la aproximación obtenida por el método de Pollycove³ se deduce que los valores de las dos primeras exponenciales son ya poco significativas en este segmento de la curva de aclaramiento plasmático.

Seguidamente se ajustan los valores de A y a utilizando los valores ya calculados de C y c , esta vez utilizando el espectro completo de valores de t . Hecho esto, se calcula B haciendo uso de la relación $A + B + C = 1$. En caso de obtenerse un valor negativo de B se asume que la curva dada es aproximable sólo en dos exponenciales, por lo que se pasa al proceso de cálculo de los coeficientes g_{ij} directamente. En caso contrario, se ajustan los valores de b , y si $b > a$ se asume que esto es producto de la necesidad de disminuir los valores de la segunda exponencial para ajustarse a la curva de aclaramiento plasmático, lo que indica que el modelo es aproximable sólo en dos exponenciales.

En caso de adoptarse el modelo de dos exponenciales, se reajustan proporcionalmente los valores de A y C (ya que entonces debe ser $A + C = 1$). Obtenidos los valores de los parámetros de la ecuación (2), se pasa a calcular los valores de los parámetros g_{ij} de acuerdo con las expresiones que se obtienen de resolver analíticamente el sistema (1), que por ser lineal, de primer orden y con coeficientes constantes, es fácilmente soluble.

Entonces, se pueden expresar los coeficientes g_{ij} de las formas siguientes:

$$g_{12} = \frac{U - V F/R - V(1-F)/S - (T-S)/S}{R - S}$$

$$g_{15} = T - R - S - g_{12}$$

$$g_{23} = \frac{V F}{R g_{12}}$$

$$g_{21} = S - g_{23}$$

$$g_{58} = \frac{V(1-F)}{S g_{15}}$$

$$g_{51} = R - g_{58}$$

donde:

$$P = A(b + c) + B(a + c) + C(a + b)$$

$$Q = Abc + Bac + Cab$$

$$R = \frac{P + (P^2 - 4Q)^{1/2}}{2}$$

$$S = \frac{Q}{R}$$

$$T = a + b + c$$

$$V = ab + bc + ac$$

$$V = abc$$

En este caso F se estima experimentalmente, pues representa la fracción del Fe marcado que aparece en los eritrocitos al final de la fase inicial de incorporación.

Debe notarse que, coincidiendo con Wagner y Casal,⁴ no se empleó la desviación cuadrática media para evaluar la desviación entre la curva ajustada de aclaramiento plasmático y la obtenida experimentalmente, sino que se utilizó el coeficiente de variación:

$$z = \sum_{i=1}^n \frac{(x_i(t_i) - x_i)}{x_i}$$

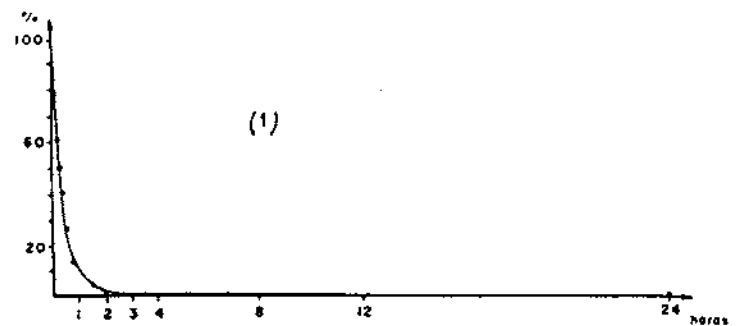
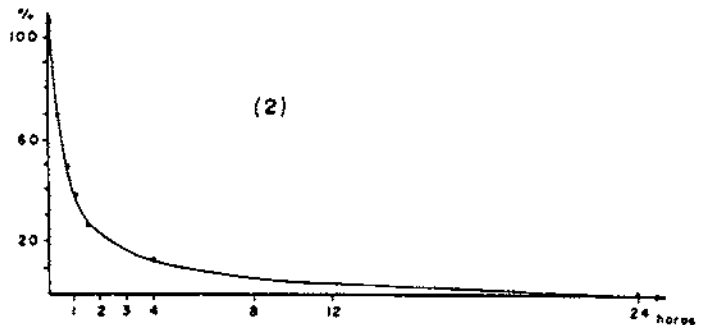
Esto permite dar mayor valor a las desviaciones de menor valor absoluto, pero más importantes proporcionalmente al valor de la

curva ajustada en ese punto, aspecto esencial en un ajuste en el que la función a ajustar tiene tres partes tan disímiles en orden de magnitud.

Obtenidos los valores óptimos de los parámetros g_{ij} , a, b, c, A, B y C, es fácil hallar analíticamente las expresiones de los contenidos de hierro marcado en todos los compartimientos en caso de ser necesario.

Aplicación del método

Las figuras 1 y 2 muestran ejemplos del ajuste obtenido con el método expuesto. En la Tabla I se presentan valores del coeficiente de variación (%) de diversos pacientes, así como el tiempo de corrida para ellos en una computadora CID-300/10.



Figuras 1 y 2. Gráficos de ajuste obtenidos por el método descrito

TABLA I

Resultados obtenidos con el presente método

Paciente	Coficiente de variación (%)	Tiempo de corrida (min)
1	3,85	9,5
2	8,13	1,5
3	3,60	7,0
4	4,77	9,0
5	5,31	10,5
6	7,02	12,0
7	5,88	7,5

Los valores del coeficiente de variación son menores que la mitad de los obtenidos por Wagner y Cazal.⁴

DISCUSION Y CONCLUSIONES

En este trabajo se presenta un método matemático para el cálculo de los coeficientes que describen la ferrocínética, a partir de observaciones de la concentración de Fe radiactivo en el plasma.

Este método es un perfeccionamiento del de Polycove y Mortimer, ya clásico, en el que se utiliza un modelo matemático de compartimientos múltiples que conduce a un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias.

Los parámetros del modelo se estiman con más precisión, no sólo que en el método original, sino que en otros posteriores basados en el mismo modelo, gracias al empleo de técnicas de regresión no lineal y al uso de la computación.

Se desea señalar, que sería importante tomar una muestra significativa de la población cubana y realizar experiencias que permitan estimar los valores medios de los coeficientes del sistema (1) y los parámetros de la ecuación (2) correspondientes a personas sanas y a distintos tipos de enfermedades.

BIBLIOGRAFIA

1. Cavill I. *Scandinavian Journal of Hematology*, 17, 160, 1976.
2. Borosoi Q. *British Journal of Hematology*, 38, 409, 1978.
3. Polycove M. and Mortimer R. *Journal of Clinical Investigation*, 40, 753, 1961.
4. Wagner A. and Cazal P. *Journal of Nuclear Medicine and Biology*, 1, 135, 1974.

5. Sharney L. *Annals of the New York Academy of Science*, 108, 230, 1963.
6. Cherrault Y. *Biomathematiques*, Presses Universitaires de France, 1983.
7. Cherrault Y. *Recherches Biomathematiques*, CIMPA, 1982.
8. Walter E. *Identifiability of State Space Models*, Springer Verlag, 1982.
9. Coddington Q. and Levinson N. *Ordinary Differential Equations*, McGraw Hill, 1967.
10. Saaty T. and Bram J. *Nonlinear Mathematics*, Mc Graw Hill, 1964.
11. Byrne G. and Hall C. *Numerical Solution of Systems of Nonlinear Algebraic Equations*, Academic Press, 1973.
12. Ostrowsky A. *Solution of Equations in Euclidean and Banach Spaces*, Academic Press, 1973.
13. Cobelli C. and Lepschy A. *Federation Proceedings*, 39, 91, 1980.
14. Cobelli C. and Lepschy A. *Mathematical Biosciences*, 44, 1, 1979.
15. Delforge J. *Mathematical Biosciences*, 36, 119, 1977.
16. Huff R. *Journal of Clinical Investigation*, 30, 1 512, 1951.
17. Cobelli C. and Toffolo G. *Mathematical Biosciences*, 71, 237, 1984.
18. Cobelli C. and Lepschy A. *Mathematical Biosciences*, 79, 97, 1986.
19. Cobelli C. and Lepschy A. *Mathematical Biosciences*, 47, 173, 1979.
20. Pohjanpalo H. *Mathematical Biosciences*, 41, 21, 1978.
21. Cobelli C. and D'Stefano J. *Am J. Physiol.*, 239, 7, 1980.
22. Cherrault Y. *Int. J. Biomedical Computing*, 18, 273, 1986.
23. Sastre L. *Introducción al Sistema Operativo FOBOS*, Series Cibernética IDS No. 1, 1985.
24. Gervitz N. *Blood*, 25, 976, 1965.

PRIMERA CONFERENCIA LATINOAMERICANA DE APLICACIONES DE LA MATEMATICA Y LA COMPUTACION A LA BIOLOGIA

29 de octubre al 2 de noviembre de 1990

Ciudad de La Habana, Cuba

SEDE

Centro Nacional de Investigaciones Científicas

TEMATICAS PROPUESTAS

Modelos biológicos
Inteligencia artificial
Aplicación de la Computación
a los estudios de la estructura molecular

Análisis de señales y computadoras en línea
Procesamiento de imágenes
Temas libres

CORRESPONDENCIA

Luis Sastre Vidal
Centro Nacional de Investigaciones Científicas
Avenida 25 y 158, Cubanacán, Playa
Ciudad de La Habana, Cuba
Apartado Postal 6990
Télex 51 1582 CNIC CU
FAX 21 9446

(Más información en la página 56)