

## **Software didáctico eritro-leuco. Simulación de las alteraciones hematopoyéticas**

### **Didactic software erythro-leuko. Simulation of hematopoietic disorders**

DOI: 10.46932/sfjdv3n4-026

Received in: April 14<sup>th</sup>, 2022

Accepted in: June 30<sup>th</sup>, 2022

#### **Jessica Quintero Pérez**

Doctoranda en Biomecánica y Bioingeniería Aplicadas a la  
Salud - Universidad de Alcalá, España

Institución: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP)

Dirección: Área de la Salud, Puebla, Pue - México

Correo electrónico: jessica.quintero@correo.buap.mx

#### **María Eugenia Pérez Bonilla**

Doctorado en Patología Experimental (CINVESTAV - IPN - Mx)

Institución: PI, Titular Facultad de Ciencias Biológicas (BUAP)

Dirección: Ciudad Universitaria, Puebla, Pue - México

Correo electrónico: maria.perez@correo.buap.mx

#### **Miguel Pérez Escalera**

Doctorando en Computación

Institución: Universidad de las Américas Puebla (UDLAP)

Dirección: Complejo Cultural Universitario (CCU), Puebla, Pue - México

Correo electrónico: miguel.escalera@correo.buap.mx

#### **Arturo Reyes Lazalde**

Doctorado en Investigación Biomédica Básica (UNAM)

Institución: Facultad de Ciencias Biológicas (BUAP)

Dirección: Ciudad Universitaria, Puebla, Pue - México

Correo electrónico: arturoreyeslazalde@yahoo.com.mx

#### **Marleni Reyes Monreal**

Doctoranda en Historia

Institución: Instituto de Ciencias Sociales y Humanidades (BUAP)

Dirección: Complejo Cultural Universitario (CCU), Puebla, Pue - México

Correo electrónico: marleni.reyes@correo.buap.mx

### **RESUMEN**

Se elaboró un software didáctico que simula los procesos de eritropoyesis y leucopoyesis. Se conforma de tres simuladores basados en los trabajos de Mackey y cols. Los modelos matemáticos corresponden a ecuaciones diferenciales no lineales con retardo, resueltos numéricamente, implementados y compilados en el programa Visual Basic® 6.0. Dependiendo de los valores ingresados para las variables y parámetros se puede reproducir la dinámica del número de eritrocitos en condiciones normales y de anemia hemolítica autoinmune periódica. Respecto al número de leucocitos, se pueden simular condiciones normales y leucemia mieloide crónica cíclica. La combinación de los diferentes valores de las variables y parámetros permite reproducir patologías hematológicas dinámicas, relacionadas con trastornos en eritropoyesis y leucopoyesis.

**Palabras clave:** software didáctico, simulador de eritropoyesis, simulador de leucopoyesis, modelos matemáticos, enfermedades hematológicas dinámicas.

## ABSTRACT

A didactic software that simulates the processes of erythropoiesis and leukopoiesis was developed. It consists of three simulators based on Mackey et al. The math models correspond to nonlinear differential equations with delay, solved numerically, implemented, and compiled in the Visual Basic® 6.0 program. Depending on the values entered for the variables and parameters, the dynamics of the number of erythrocytes in normal conditions and periodic autoimmune hemolytic anemia can be reproduced. Regarding the number of leukocytes, normal conditions and cyclical chronic myeloid leukemia can be simulated. The combination of the different values of the variables and parameters allows the reproduction of dynamic hematological pathologies, related to erythropoiesis and leukopoiesis disorders. La combinación de los diferentes valores de las variables y parámetros permite reproducir patologías hematológicas dinámicas, relacionadas con trastornos en eritropoyesis y leucopoyesis.

**Keywords:** educational software, erythropoiesis simulator, leukopoiesis simulator, mathematical models, dynamic hematological diseases.

## 1 INTRODUCCIÓN

Las células sanguíneas son producto de la hematopoyesis. Inicialmente, en el feto se produce en los islotes sanguíneos del saco vitelino y el mesénquima paraaórtico, al tercer mes de gestación se desplaza al hígado y finalmente pasa a la médula ósea. La hematopoyesis involucra interacciones entre diferentes poblaciones de células hasta llegar a células maduras. La secuencia en la generación de células sanguíneas especializadas originó la hipótesis secuencial de maduración-proliferación (Mackey & Dörmer, 1982). En médula ósea la hematopoyesis es un proceso secuencial que se origina de una célula común (células madre troncales hematopoyéticas que se autorreplican) y se continúa con células progenitoras multipotenciales, células comprometidas, precursoras tardías que dan origen a unidades de formación de colonias (UFC) para las diferentes líneas celulares: células linfoides y mieloides, hasta llegar a la maduración (Ayala-Díaz et al., 2001). La eritropoyesis es el proceso especializado de la producción de eritrocitos, regulado por factores hormonales, como la eritropoyetina (Singh et al., 2016). La cantidad de eritrocitos, su tamaño y su forma son fundamentales para el transporte de oxígeno. En un adulto sano se cuentan de 4.35 a 5.65 y 3.92 a 5.13 millones de eritrocitos por  $\mu L$  de sangre en hombres y en mujeres, respectivamente, tienen una vida media útil de 120 días, y la velocidad de producción en humanos de  $2.74 \times 10^9$  células/Kg (Dörmer, 1973). En normalidad, la cantidad de eritrocitos circulantes permanece constante. Se han reportado diferentes desordenes hematológicos caracterizados por oscilaciones en diferentes líneas celulares. En la anemia hemolítica autoinmune (AHA) los eritrocitos oscila en periodos de 16 a 17 días (Mackey, 1979). Otras enfermedades hematológicas cíclicas son: neutropenia cíclica, leucemia mieloide crónica, policitemia vera, y trombocitopenia cíclica (Bélair & Mahaffy, 2001; Foley & Mackey, 2009). Estas patologías son ocasionadas por alteraciones en los mecanismos de regulación de la hematopoyesis. En la

leucemia mieloide crónica cíclica (LMCC) existe un cromosoma anormal en las células madre hematopoyéticas (cromosoma Filadelfia). Se observan oscilaciones con períodos semejantes en plaquetas, leucocito, y reticulocitos circulantes.

La dinámica de la hematopoyesis ha sido estudiada con modelada matemáticamente con modelos de dos compartimientos (Mackey & Glass, 1977) hasta modelos complejos con varios compartimientos (Adimy et al., 2005). Con valores constantes y dinámicos en los parámetros (Ackleh et al., 2006; Angulo et al., 2018), considerando el ciclo celular. Colijn y Mackey en 2005 propusieron un modelo matemático integrado del proceso hematopoyético (Colijn & Mackey, 2005). De acuerdo con sus resultados, para simular los datos de pacientes con LMCC los parámetros del modelo requieren un aumento en la amplificación en la línea de leucocitos, en la tasa diferenciación y en la apoptosis en el compartimiento de células madre. Se han realizado algunas revisiones de los diversos modelos matemáticos para la hematopoyesis y sus alteraciones (Foley & Mackey, 2009; Pujo-Menjouet, 2016; Roeder, 2006). El objetivo principal de este trabajo es desarrollar un programa de cómputo interactivo que sea útil en la introducción de la enseñanza de la hematopoyesis y leucopoyesis, y los trastornos que se presentan en diferentes patologías.

## 2 MATERIALES Y MÉTODOS

Se diseñó y desarrolló un programa de cómputo interactivo formado de tres simuladores sobre la dinámica de la producción y regulación de la cantidad de eritrocitos y linfocitos en sangre. (1) Simulador de eritropoyesis en condiciones normales, (2) Simulador de anemia hemolítica autoinmune, y (3) Simulador de leucemia mieloide crónica periódica.

### 2.1 SIMULADOR DE ERITROPOYESIS NORMAL Y DE AHA

Estos simuladores están basados en un modelo matemático donde el control del número de células sanguíneas se realiza con un mecanismo de retroalimentación humoral (Glass & Mackey, 1979). El modelo reproduce el proceso de eritropoyesis en condiciones normales y en AHA (Mackey, 1979). Se trata de una ecuación diferencial no lineal de retardo, donde el proceso de génesis de las células sanguíneas en la médula ósea es descrito con dos compartimientos: (1) relacionado con la producción del eritrocito, (2) relacionado con la destrucción del eritrocito (Ecuación 1).

$$\frac{dE}{dt} = \frac{\beta_0 \theta^n}{\theta^n + E_\tau^n} - \gamma E \quad (1)$$

Eritrocitos (E), donde su producción se describe con un retardo  $E(t - \tau) = E_\tau$ ,  $\beta_0$  velocidad de reproducción del eritrocito (células/Kg/día), con una producción inicial en médula ósea ( $\lambda$ ),  $\theta$  es una

constante (células/Kg) controla el punto máximo de la pendiente,  $(n)$  es un parámetro que equivale a incrementar la ganancia en el lazo de retroalimentación, aumenta la pendiente máxima de la función de producción del eritrocito,  $\gamma$  es la velocidad de destrucción ( $\text{día}^{-1}$ ).

## 2.2 SIMULADOR DE LMCC

La Ecuación 2, permite reproducir la LMCC (Mackey & Glass, 1977). En esta ecuación se modifica la función de producción. La cinética cambia con tiempos mayores en el retardo y es posible simular la patología.

$$\frac{dE}{dt} = \frac{\beta_0 \theta^n E_\tau}{\theta^n + E_\tau^n} - \gamma E \quad (2)$$

El significado de las variables y parámetros son iguales a la Ecuación 1.

Los modelos fueron implementados en Visual Basic® versión 6.0 para ser ejecutados en ambiente Windows® en versiones desde XP a Windows 11. Las ecuaciones fueron resueltas numéricamente con el método de Euler ( $dt = 0.01$ ).

## 3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se diseñó y desarrolló un programa de cómputo interactivo para la enseñanza de la hematopoyesis. Su alcance comprende la eritropoyesis y leucopoyesis. Está formado de tres simuladores: (1) Simulador de eritropoyesis, (2) Simulador de anemia hemolítica autoinmune, y (3) Simulador de leucemia mieloide crónica periódica.

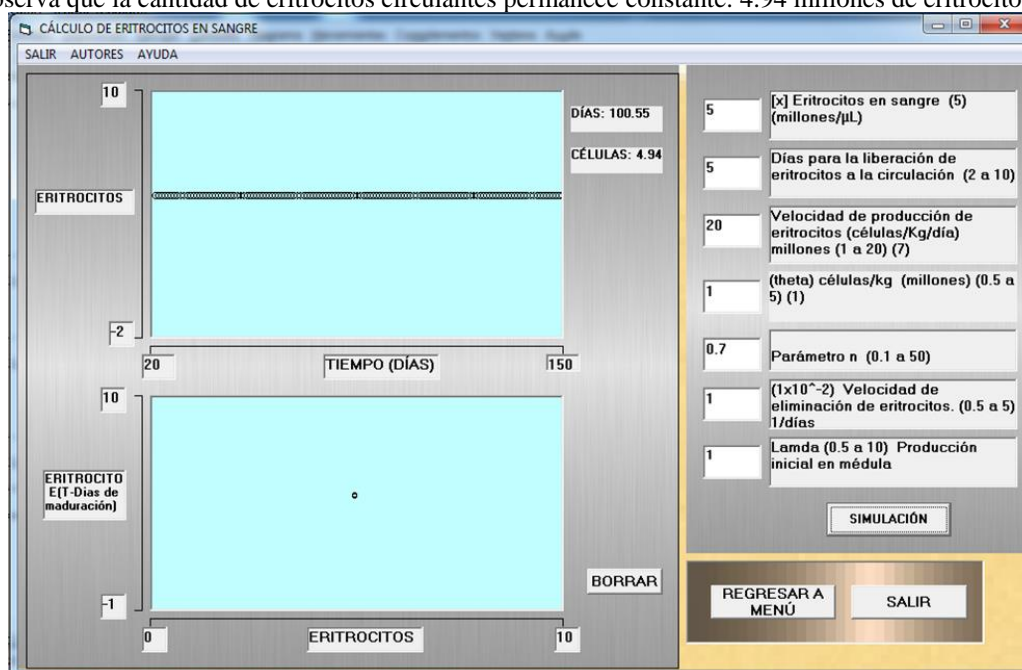
### 3.1 INTERFAZ DE USUARIO

Está diseñada con un módulo de datos y un módulo de osciloscopios. Los datos que se ingresan al simulador corresponden a las variables y parámetros del modelo matemático utilizado: (1) el número de células circulantes en sangre (eritrocitos o leucocitos), (2) los días su liberación de la médula ósea a sangre, (3) la velocidad de producción de la célula, (4) el parámetro  $\theta$ , (5) el parámetro  $n$ , (6) la velocidad de eliminación, y (7) la velocidad inicial de producción de la célula en médula ósea. Cada simulador cuenta con dos osciloscopios. El superior muestra el número de células circulantes en sangre. El inferior muestra la dinámica del proceso en un plano de fase (Figura 1). La interfaz es semejante en cada uno de los simuladores.

### 3.2 SIMULADOR DE ERITROPOYESIS Y SIMULACIÓN EN CONDICIONES NORMALES

El simulador de eritropoyesis se basó en el modelo matemático propuesto en los trabajos de Mackey y cols. Se trata de un modelo que considera la producción de las células progenitoras sanguíneas en médula ósea dentro de un proceso de retardo, reproduce la dinámica de las células sanguíneas circulantes en diferentes condiciones, e incluso genera cinéticas caóticas que son de interés matemático. Diferentes modelos matemáticos han sido derivados, modificados con condiciones más complejas, y afinados a partir del modelo de Mackey. El simulador de eritropoyesis desarrollado en este trabajo fue diseñado para lograr la cinética de la eritropoyesis en condiciones normales. Los valores que se ingresan corresponden a valores normales en un adulto sano. La Figura 1 muestra una simulación en condiciones normales. El número de eritrocitos inicial fue de 5 millones de eritrocitos/ $\mu\text{L}$ , y el tiempo de eritropoyesis en la médula ósea fue de 5 días. La producción inicial de eritrocitos, su velocidad de producción (20 células/Kg/día), su velocidad de eliminación y los parámetros se van modificando hasta lograr una cinética constante en el número de eritrocitos en sangre (osciloscopio superior, Figura 1). En el plano de fase se observa un solo punto (osciloscopio inferior, Figura 1). Existen varias combinaciones de valores en las variables y parámetros que llevan a una condición constante. Se prefieren valores cercanos a los reportados en los sujetos sanos y en las publicaciones científicas. Los parámetros  $\theta$  y  $n$  se determinan durante el ejercicio de la simulación hasta alcanzar la cinética buscada.

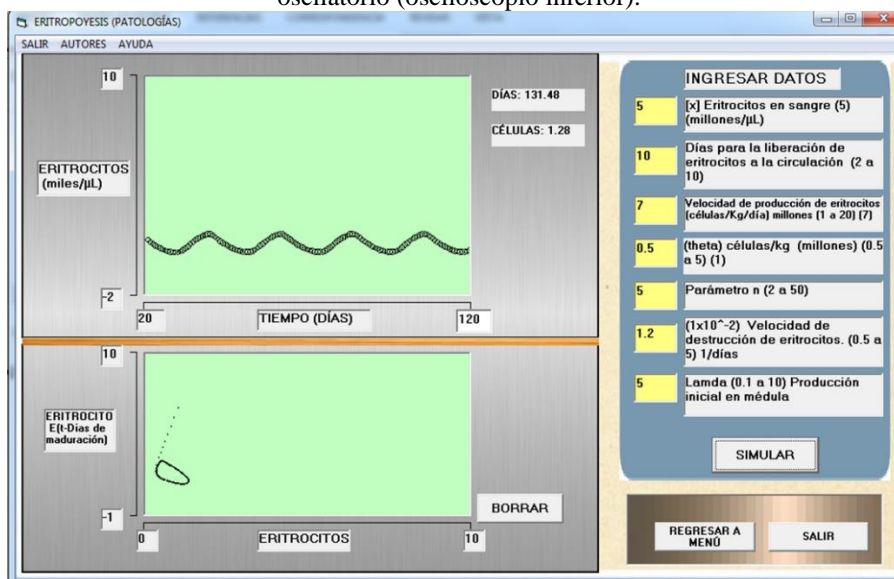
Figura 1. Pantalla de interfaz y simulación de la cantidad de eritrocitos circulantes en condiciones normales. Del lado derecho, se muestra el módulo de entrada de datos; del lado izquierdo, se muestran los osciloscopios. En el superior se observa que la cantidad de eritrocitos circulantes permanece constante: 4.94 millones de eritrocitos/ $\mu\text{L}$



### 3.3 SIMULADOR DE AHA Y EJEMPLO DE SIMULACIONES

Este simulador comparte el modelo matemático del simulador descrito anteriormente, se adecuó para la generación de procesos oscilatorios. Las AHA se refieren a la disminución en el número de eritrocitos a causa de un proceso autoinmune. En condiciones normales, la vida media de los eritrocitos en sangre es de 120 días y la hemólisis es de 1%. Los pacientes con anemia hemolítica autoinmune producen autoanticuerpos que atacan a la membrana del eritrocito ocasionando hemólisis. Cuando la velocidad de destrucción de los eritrocitos es elevada, aparece hemoglobina libre en sangre y orina, y disminuye la cantidad de eritrocitos circulantes ocasionando anemia (Mejía-Arreguá, 2005). En la AHA producida experimentalmente en conejos se observa una disminución y oscilación en el número de eritrocitos circulantes (Mackey, 1979). La Figura 2 muestra una simulación que reproduce AHA. Se observa una disminución en el número de eritrocitos circulante de 1.28 millones de eritrocitos/ $\mu\text{L}$ , se presenta una oscilación con un período de 29 días. Los valores de las variables y parámetros para esta simulación se muestran en el módulo de entrada de datos (Figura 2). Se destaca un aumento en la velocidad de destrucción de los eritrocitos. En médula ósea se presenta un tiempo mayor de latencia, un aumento compensatorio en la producción inicial y en la velocidad de producción de los eritrocitos. Los resultados de la simulación sugieren que el daño se encuentra en la sangre circulante. El proceso de eritropoyesis en médula ósea no está dañado y se inicia un proceso compensatorio. Esto ocasiona una oscilación en el número de eritrocitos circundantes. La médula ósea intenta compensar la baja de eritrocitos en sangre aumentando su producción; esto aumenta parcial y momentáneamente su número en sangre. Sin embargo, su destrucción por anticuerpos hace que vuelva a caer. En estas condiciones genera oscilación.

Figura 2. Simulación de AHA. Se observa una disminución de la cantidad de eritrocitos circulantes de millones de eritrocitos/ $\mu\text{L}$ : 5 a 1.28, y un proceso oscilatorio con un período de 29 días (osciloscopio superior). En el plano de fase, se observa un ciclo límite hacia abajo a la izquierda que refleja la baja en la cantidad de eritrocitos y el comportamiento oscilatorio (osciloscopio inferior).





En la Figura 3 se muestran dos simulaciones continuas de AHA. Los resultados muestran la evolución que se presenta cuando la destrucción de eritrocitos por anticuerpos se agrava. A medida que aumenta la hemólisis, el proceso compensatorio de la médula ósea se hace insuficiente. El número de eritrocitos circundante cae aún más hasta llegar a 0.4 millones de eritrocitos/ $\mu\text{L}$ , con una velocidad de destrucción de 4 ( $\text{días}^{-1}$ ) (Figura 3B). El proceso oscilatorio tiende a desaparecer, señal de que la eritropoyesis en la médula ósea ya es insuficiente.

Figura 3. Evolución de la AHA. (A). Simulación con un aumento en la velocidad de eliminación de 1.2 a 2 ( $\text{días}^{-1}$ ). En el osciloscopio superior se muestra una disminución en la cantidad de eritrocitos 0.73 millones de eritrocitos/ $\mu\text{L}$  y las oscilaciones pierden su periodicidad. Se observan modificaciones en el ciclo límite. (B) Simulación con un aumento aún mayor en la velocidad de eliminación 4 ( $\text{días}^{-1}$ ). La cantidad de eritrocitos disminuye a 0.4 millones de eritrocitos/ $\mu\text{L}$ . El proceso deja de oscilar.

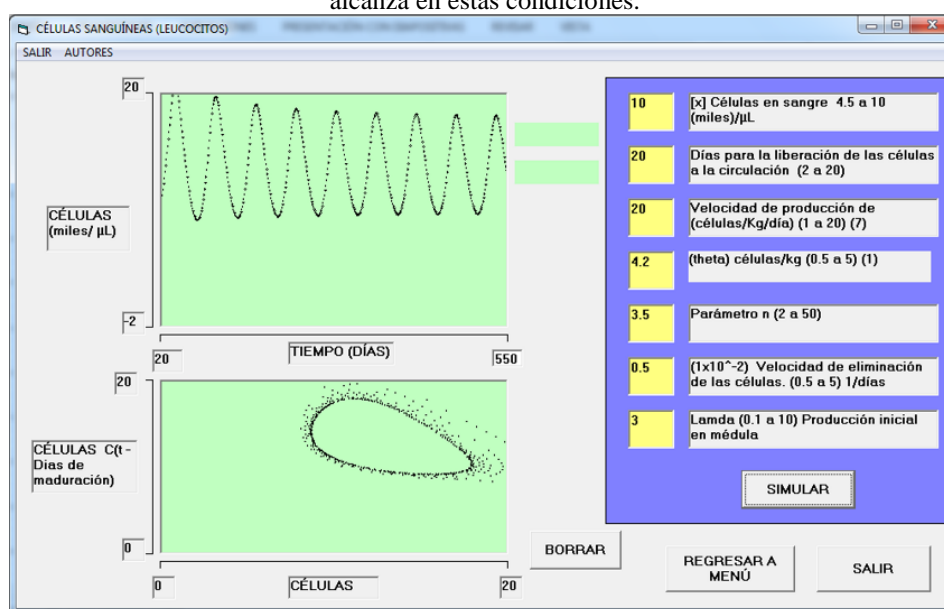


### 3.4 SIMULADOR DE LMCC Y EJEMPLO DE SIMULACIÓN

El modelo matemático utilizado para este simulador permite la producción de procesos oscilatorios, así como regímenes aperiódicos y aparentemente caóticos. En leucemia mieloide crónica se puede presentar oscilaciones con períodos de aproximadamente 72 días (Mackey & Glass, 1977). La cinética en el número de leucocitos circulantes está determinada por las condiciones iniciales en el modelo matemático. Los valores de las variables y los parámetros ingresados (Figura 4) generan un proceso

oscilatorio en la cantidad de leucocitos circulantes. Normalmente, se cuentan alrededor de once mil células por  $\mu L$ . Un incremento en el tiempo entre la producción inicial de leucocitos y su liberación a sangre (20 días) y en la producción inicial y en su velocidad de producción generan un aumento en el número de leucocitos en sangre (18000 células por  $\mu L$ ) y una oscilación con un período de 61 días (Figura 4). En la LMCC las células se replican y se acumulan lentamente en médula ósea (Morales et al., 2010). Estas condiciones se representan en el modelo con un aumento en la producción inicial, en la velocidad de producción y en el tiempo de liberación de medula ósea a sangre. El resultado es una oscilación de la cantidad de leucocitos en sangre que inicia con mayor amplitud y disminuye hasta llegar a un ciclo límite (Figura 4, osciloscopio inferior).

Figura 4. Simulación de leucemia mieloide crónica cíclica. La mayor producción de leucocitos y su aumento lento en médula ósea y un mayor tiempo para su liberación ocasiona un aumento en su número y un proceso oscilatorio entre 18.11 y 8.51 mil leucocitos/ $\mu L$ , con un período de 61 días (osciloscopio superior). El osciloscopio inferior muestra el ciclo límite que se alcanza en estas condiciones.



El uso de las TIC (tecnologías de la información y comunicación) en los procesos de enseñanza-aprendizaje pone a disposición un conjunto de herramientas como textos, sonidos e imágenes. Las facilidades actuales para esta actividad son producto de los avances tecnológicos en hardware y software. Soportan gran cantidad de almacenamiento, procesamiento y transmisión de información digitalizada. Convirtiéndose en un procesos potencial de aprendizaje en América Latina (Garófalo-García et al., 2022) y en el mundo. El aprendizaje a distancia se vería fortalecido con el uso de software didáctico interactivo y con el uso de simuladores que propician un aprendizaje activo, principalmente en disciplinas científicas.



#### **4 CONCLUSIONES**

Se elaboró el software interactivo Eritro-Leuco que permite reproducir los procesos de eritropoyesis y leucopoyesis. Las condiciones iniciales y los valores de variables y parámetros determinan la cinética de eritrocitos y leucocitos en sangre. Dependiendo de estas condiciones se pueden simular patologías como la anemia hemolítica crónica periódica y leucemia mieloide crónica cíclica. El usuario puede modificar los valores de las variables y parámetros y observar la diversidad de cinéticas que se presentan cuidando que los valores estén en rangos clínicos conocidos. El software es ejecutable en ambiente Windows y no requiere de ningún otro programa. Es un material que puede facilitar el proceso de enseñanza-aprendizaje de las patologías relacionadas de la eritro y hematopoyesis, requiriendo de una adecuada guía de enseñanza por parte de los docentes, que facilite a los estudiantes el aprendizaje basado en evidencias científicas, y determinen los valores normales en sujetos sanos y los parámetros fuera de rango en los pacientes con este tipo de alteraciones.

## REFERENCIAS

- Ackleh, A. S., Deng, K., Ito, K., & Thibodeaux, J. (2006). A structured erythropoiesis model with nonlinear cell maturation velocity and hormone decay rate. *Mathematical Biosciences*, 204(1), 21–48. <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2006.08.004>
- Adimy, M., Crauste, F., & Ruan, S. (2005). Stability and Hopf bifurcation in a mathematical model of pluripotent stem cell dynamics. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, 6(4), 651–670. <https://doi.org/10.1016/j.nonrwa.2004.12.010>
- Angulo, O., Crauste, F., & López-Marcos, J. C. (2018). Numerical integration of an erythropoiesis model with explicit growth factor dynamics. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 330, 770–782. <https://doi.org/10.1016/j.cam.2017.01.033>
- Ayala Díaz, R., Álvarez, P., & Martínez López, J. (2001). Hematopoyesis. Eritropoyesis. Fisiopatología eritroide. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 8(50), 2613–2620. [https://doi.org/10.1016/s0304-5412\(01\)70494-5](https://doi.org/10.1016/s0304-5412(01)70494-5)
- Bélair, J., & Mahaffy, J. M. (2001). Variable maturation velocity and parameter sensitivity in a model of haematopoiesis. *IMA Journal of Mathematics Applied in Medicine and Biology*, 18(2), 193–211. <https://doi.org/10.1093/imammb18.2.193>
- Colijn, C., & Mackey, M. C. (2005). A mathematical model of hematopoiesis - I. Periodic chronic myelogenous leukemia. *Journal of Theoretical Biology*, 237(2), 117–132. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2005.03.033>
- Dörmer, P. (1973). Kinetics of Erythropoietic Cell Proliferation in Normal and Anemic Man A New Approach Using Quantitative <sup>14</sup>C-Autoradiography. In *Progress in Histochemistry and Cytochemistry* (Vol. 6, Issue 1). [https://doi.org/10.1016/S0079-6336\(73\)80006-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6336(73)80006-3)
- Foley, C., & Mackey, M. C. (2009). Dynamic hematological disease: A review. *Journal of Mathematical Biology*, 58(1–2), 285–322. <https://doi.org/10.1007/s00285-008-0165-3>
- Garófalo-García, R. N., Avellaneda-Callirgos, L., León, J. C. T., Vilchez, S. T. B., García, A. G., Melendez, I. M. A., Dávila, A. L., & Luque, C. H. (2022). Las TIC una aproximación teórica. *South Florida Journal of Development*, 3(3), 3997–4013. <https://doi.org/10.46932/sfjdv3n3-072>
- Glass, L., & Mackey, M. C. (1979). Pathological conditions resulting from instabilities in physiological control systems. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 316(1), 214–235. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1979.tb29471.x>
- Mackey, M. C. (1979). Periodic auto-immune hemolytic anemia an induced dynamical disease. *Bulletin of Mathematical Biology*, 41, 829–834.
- Mackey, M. C., & Dörmer, P. (1982). Continuous maturation of proliferating erythroid precursors. *Cell Proliferation*, 15(4), 381–392. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.1982.tb01055.x>
- Mackey, M. C., & Glass, L. (1977). Oscillation and chaos in physiological control system. *Science*, 197(4300), 287–289. <https://doi.org/10.1126/science.267326>
- Mejía-Arreguá, M. H. (2005). Anemias hemolíticas autoinmunes. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 43, 25–28.
- Morales, C., Torres-Cárdenas, V., Valencia, J. E., Ribón, G., & Manrique, R. D. (2010). Leucemia Mieloide Crónica: Diagnóstico Y Tratamiento. *Revista CES Medicina*, 24(1), 97–108.

Pujo-Menjouet, L. (2016). Blood cell dynamics: Half of a century of modelling. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 11(1), 92–115. <https://doi.org/10.1051/mmnp/2016111106>

Roeder, I. (2006). Quantitative stem cell biology: Computational studies in the hematopoietic system. *Current Opinion in Hematology*, 13(4), 222–228. <https://doi.org/10.1097/01.moh.0000231418.08031.48>

Singh, V. K., Saini, A., Kalsan, M., Kumar, N., & Chandra, R. (2016). Stage-specific regulation of erythropoiesis and its implications in Ex-vivo RBCs generation. *Journal of Stem Cells*, 11(3), 149–169.