

# MODELOS MATEMÁTICOS BASADOS EN SISTEMAS DE ECUACIONES DIFERENCIALES

---

## Dinámica del ayuno en humanos <sup>1</sup>

---



El modelo de ecuaciones diferenciales no lineales desarrollado describe la dinámica del almacenamiento de energía en forma de grasa, músculo y cuerpos cetánicos durante una situación de ayuno prolongado. Los parámetros del modelo han sido estimados usando datos recogidos durante 7 días de ayuno. A esta prueba fue sometido un individuo normal con un índice de masa corporal entre 19 y 24.

El ayuno es definido formalmente como la condición en la que se priva de energía al organismo; aunque en este modelo se asume que el ayuno no incluye la privación de agua. Durante un pequeño período de ayuno (3 o 4 días), la reserva de glucosa se agota y el cerebro la obtiene porque es sintetizada por las proteínas procedentes del músculo.

Puesto que la experimentación en humanos nos es una opción segura y fiable, el objetivo del modelo que se presenta es conocer los efectos de un período de ayuno prolongado, con la intención de saber como el cuerpo metaboliza la energía en ausencia de alimento. Por este motivo consideramos que el tiempo inicial representa los niveles energéticos y el estado metabólico del organismo después de un corto período de ayuno, aproximadamente una semana. La energía utilizada por el cuerpo se la

---

<sup>1</sup>Basado en [36]

proporcionará el almacén de grasa y la masa muscular. Recalcamos que, aunque la masa muscular está formada en su mayoría por proteínas, además contiene un porcentaje pequeño de glucosa. Así mismo, suponemos que durante este período de ayuno prolongado, el cerebro usa exclusivamente los cuerpos cetónicos como fuente de energía. En resumen, el modelo proporcionará información sobre el tiempo que una persona puede sobrevivir durante un ayuno prolongado.

Para entender la dinámica del modelo hay que tener en cuenta las siguientes hipótesis:

1. El almacén de proteína se encuentra en la masa muscular, aunque ésta también contiene un pequeño porcentaje de glucosa y grasa. El aporte de energía que facilitarían, glucosa y grasa, no es significativo
2. El período prolongado de ayuno no incluye la privación de agua o vitaminas. Así, la alteración que se produce en el organismo procede exclusivamente de la privación de energía
3. El cerebro requiere un constante aporte de energía hasta que se produce su muerte
4. La muerte se produce cuando se agotan los cuerpos cetónicos, que alimentan al cerebro, o cuando la masa corporal disminuye hasta un valor crítico. Este valor crítico está estimado en la mitad del valor de la masa corporal original.

El modelo está basado en el balance de energía de acuerdo con la primera ley de la termodinámica en un sistema abierto (el cuerpo humano), que puede expresarse como:

$$\frac{dE}{dt} = \frac{dQ}{dt} - \frac{dW}{dt} + E_i - E_s,$$

donde  $dE/dt$  es la tasa de acumulación de energía dentro del sistema,  $dQ/dt$  la tasa de entrada del flujo de calor en el sistema,  $dW/dt$  la tasa del trabajo realizado por el sistema,  $E_i$  representa la tasa de energía suministrada al sistema y  $E_s$  la tasa de energía que sale del sistema.

Teniendo en cuenta los comentarios anteriores, se propone el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales,

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dF(t)}{dt} = -F_k - F_B \\ \frac{dM(t)}{dt} = -M_B \\ \frac{dK(t)}{dt} = V F_k - K_B \end{array} \right. \quad (1)$$

siendo,  $F(t)$  los kilos de grasa en el tejido adiposo,  $M(t)$  los kilos de masa muscular,  $K(t)$  los kilos de cuerpos cetónicos, todos ellos referidos al día  $t$ . Además,  $F_k$  representa la tasa de conversión de grasa en cuerpos cetónicos,  $F_B$  y  $M_B$  son las tasas de



Las ecuaciones que se han introducido con Vensim® son:

---

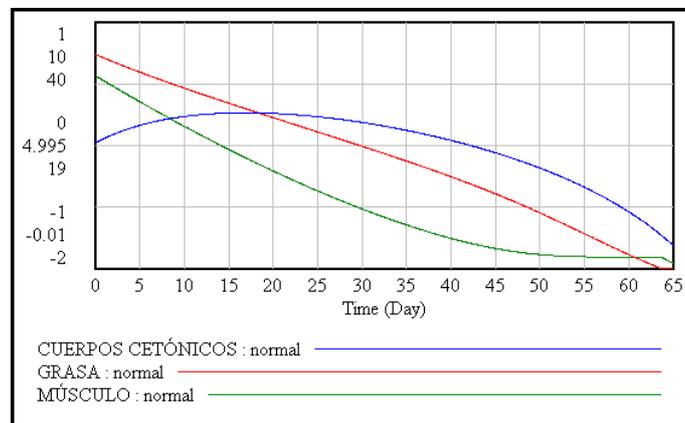
```

GRASA = INTEG(-outputF, 25)
outputF = rK * GRASA + 1/&F * GRASA / (GRASA + MUSCULO) * (C + ka * (L + GRASA))
MUSCULO = INTEG(-outputM, 31.3)
outputM = 1/&M * MUSCULO / (GRASA + MUSCULO) * (C + ka * (L + GRASA))
CUERPOS CETONICOS = INTEG(inputK - outputK, 0.02)
inputK = V * rK * GRASA;          outputK = b
&F = 7777.8;  &M = 1400;  L = MUSCULO + 30.4;  ka = 12.33;  C = 772.3;
rK = 0.013 / (1 + CUERPOS CETONICOS);  V = 0.9;  b = 0.0747;

```

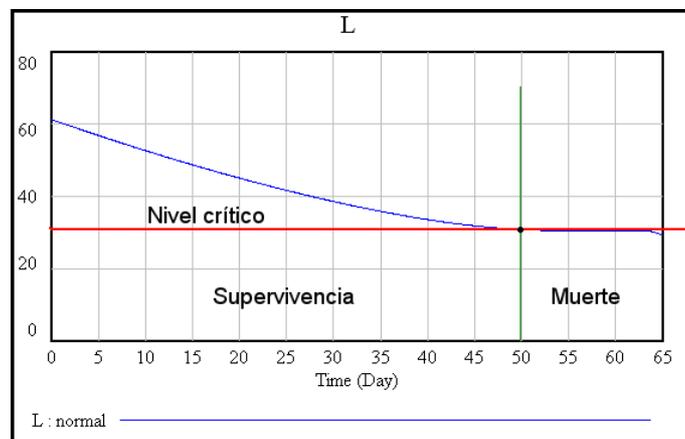
---

En la Figura 2 se ha representado el resultado de la simulación con los valores iniciales  $F(0) = 8.7$  Kg,  $M(0) = 30.9$  Kg, y  $K(0) = 0.02$  Kg para una persona “normal”



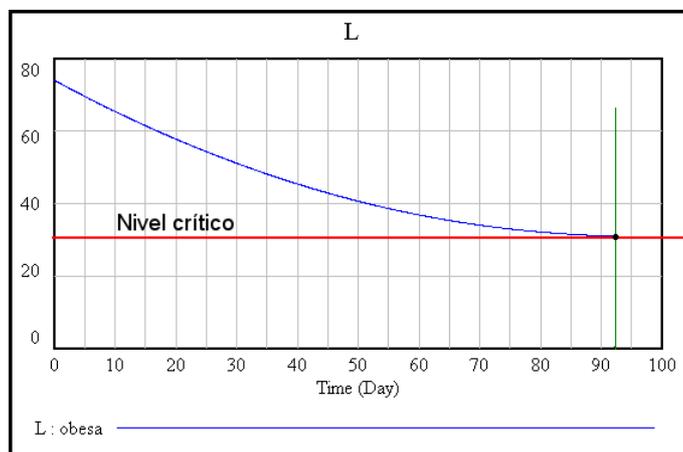
**Figura 2.-** Resultado de la simulación del modelo (2)

La simulación nos muestra que el número de días estimados que puede sobrevivir una persona normal es de 50 (Figura 3), ya que es cuando  $L(t) = M(t) + 30.4$  toma el valor 30.75



**Figura 3.-** Supervivencia para una persona normal

Si la persona es obesa, los valores iniciales que tenemos que introducir en el ordenador antes de realizar la simulación son:  $F(0) = 25$  Kg,  $M(0) = 43.6$  Kg, y  $K(0) = 0.02$  Kg. Ahora, el número de días que puede sobrevivir esta persona sería de 92, tal y como aparece reflejado en la Figura 4.



**Figura 4.-** Supervivencia para una persona obesa

Los datos experimentales a lo largo del tiempo, en un período de ayuno, son escasos por razones obvias. Así este modelo puede jugar un papel muy importante a la hora de predecir valores en futuras investigaciones. El modelo que se ha simulado presenta, entre otras, las siguientes limitaciones:

- Las ecuaciones descritas representan un período de ayuno con las condiciones ambientales controladas. El ayuno mantenido fuera de este control generalmente incluye la privación de agua y vitaminas
- La muerte del individuo puede ocurrir por combinación de una serie de factores, antes de que se alcance el valor crítico de masa corporal
- Un ayuno prolongado en el tiempo causa efectos neurológicos muy negativos, los cuales pueden cambiar la condición del tiempo inicial.

# Bibliografía

- [1] ALLMAN E.S.; RHODES J.A. *Mathematical Models in Biology. An Introduction*. Cambridge University Press, (2004)
- [2] ARANA J. Seminario impartido en Palencia el 5 de abril de 2001.
- [3] BATSCHELET E.; BRAND L.; STEINER A. *On the Kinetics of lead in the human body*. Journal of Mathematical Biology 15-23, (1979).
- [4] BELTRAMI E. *Mathematical Models for Society and Biology*. Academic Press, San Diego, (2002).
- [5] BORRELLI R.; COLEMAN C.S. *Ecuaciones diferenciales. Una perspectiva de modelización*. Oxford University Express, Mexico, (2002).
- [6] BRITTON N.F. *Essential Mathematical Biology*. Springer-Verlag, London, (2003).
- [7] CAUGHLEY G. *Mortality patterns in mammals*. Ecology, **47**, 906-918, (1966).
- [8] CAUGHLEY G.; GUNN A. *Conservation Biology in Theory and Practice*. Blackwell Science, Massachusetts, 147-149, (1996).
- [9] CHUN-LIAN ZHU; YA JIA; QUAN LIU; XUAN ZHAN *A mesoscopic stochastic mechanism of cytosolic calcium oscillations*, Biophysical Chemistry, 125, 201-212, (2007).
- [10] CONEJERO C.M.; MARTÍNEZ FUNES J.; NAVAS J.; ESTEBAN F.J. *Aplicación de la Geometría fractal a la Ecología de Paisajes*. Departamentos de Matemática y Biología Experimental, Universidad de Jaén, (2005).
- [11] DE L HAZA I.; COBO-MOLINOS J.; GARRIDO-GARCÍA M. NAVAS J.; RUEDA P.; TORRES C.; CARÚZ A.; ESTEBAN F.J. *Fractal dimension of U373 astrocytoma cells in DMEM or RPMI cultures*. HarFA -Harmonic and Fractal Image Analysis 94-96, (2005). [http : //www.fch.vutbr.cz/lectures/imagesci/download\\_ejournal/221.Haza.pdf](http://www.fch.vutbr.cz/lectures/imagesci/download_ejournal/221.Haza.pdf)
- [12] ESTEBAN F.J.; NAVAS J.; JIMÉNEZ J.P.; QUESADA J.M.; GOÑI J.; VÉLEZ DE MENDIZÁBAL N.; VILLOSLADA P. *System Dynamics*

*as a tool in Stem Cells/Tissue Engineering*. Histology and Histopathology, Suppl. 1, 150-151, (2005).

- [13] ESTEBAN F.J.; NAVAS J.; QUESADA J.M. *Aplicaciones bioinformáticas en la docencia de Modelos Matemáticos en Biología*. II Reunión de la Red de Bioninformática de Andalucía. Baeza, ESPAÑA.
- [14] FOLLARI, R. *Interdisciplinaridad, espacio ideológico*. Simposio sobre Alternativas Universitarias, UAM-Azcapotzalco, México, (1980).
- [15] FONTDEVILA, A. M. *Introducción a la genética de poblaciones*. Síntesis, Madrid 112-117,(1999).
- [16] FORESTER, J.W. *Principles of Systems*. SMIT Press, Cambridge, M.A.(1968).
- [17] GALACH, M. *Dynamics of the tumor-immune system competition. The effect of time delay*, Int. J. Appl. Math. Comput. Sci.,Vol. 13, n<sup>o</sup> 3, 395-406, (2003).
- [18] GARCÍA CASTRO A.; GARRIDO PALOMERA E., ENDRINO M.I.; NAVAS J.; ESTEBAN F.J. *Dimensión Fractal de Imágenes MRI-T2 en la enfermedad de Alzheimer*. Departamentos de Matemáticas y Biología Experimental, Universidad de Jaén, (2005).
- [19] GÜNDÜZ *Ancient and Current Chaos Theories*, Interdisciplinary Description of Complex Systems, Vol. 4, n<sup>o</sup> 1, 1-18, (2006).
- [20] HAEFNER, J.W. *Modeling Biological Systems. Principles and Applications*. Chapman and Hall, New York, (1996).
- [21] HANNON B.; RUTH M. *Modeling Dynamic Biological Systems*. Systems Springer, New York 82-86, (1997).
- [22] HANNON B.; RUTH M. *Modeling Dynamic Biological Systems*. Systems Springer, New York 65-68, (1997).
- [23] HARTLOVE J.; SHAFFER D.; RAGAN S. *Glucose-Insuline Model*. The Maryland Virtual High School of Science and Mathematics, (2001).
- [24] HORN H.S. *The ecology of secondary succession*. Annual Review of Ecology and Systematics 5:25-37, (1974).
- [25] LEMAIRE V.; TOBIN F.L.; GRELLER L.D.; CHO C.R.; SUVA L.J. *Modeling the interactions between osteoblast and osteoclast activities in bone remodeling*, Journal of Theoretical Biology, 229, 293-309, (2004).
- [26] LI B.L. *Ecological Modelling*, 132, 33-50, (2000).

- [27] MAHAFFY J.M.; ZYSKIND J.W. *A model for the initiation of replication in Escherichia coli.* Journal Theory Biology, **140**, 453-477, (1989).
- [28] MANDELBROT B. *The Fractal Geometry of Nature*, Eds. W.H.Freeman and Company, New York, (1983).
- [29] MARTÍN-GARCÍA J. *Teoría y Ejercicios Prácticos de Dinámica de Sistemas*, Barcelona, (2003).
- [30] NOWAK M.A.; MAY R.M. *Virus Dynamics*, Oxford University Press, New York 16-26, (2000).
- [31] MARUSIC M., BAJZER Z., FREYER J.P.; VUC-PAVLOVIC, S. *Analysis of growth of multicellular tumour spheroids by mathematical models.* Cell, Prolif., **27**, 73-94, (1994).
- [32] NAVAS J.; QUESADA J.M.; GOÑI J.; VÉLEZ DE MENDIZÁBAL N.; VILLOSLADA P.; ESTEBAN F.J. *Glioma-Immune evasion: a system dynamics approach.* proceedings of the II International Conference on Computational Bioengineering, 699-710, Rodrigues et al. (Eds.), IST Press, ISBN: 972-8469-37-3, (2005).
- [33] ORTEGA H. *Un modelo logístico para el crecimiento tumoral en presencia de células asesinas.* Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica, volumen **XX**, nº 3, 61-67, (1999).
- [34] RIOS, S. *Modelización*, Alianza Universidad, Madrid, (1995).
- [35] SERRANO C.; RODRÍGUEZ I.; MARTOS D.; NAVAS J.; ESTEBAN F.J. *Geometría Fractal de la Sustancia Blanca Cerebral durante el desarrollo de Esclerosis Múltiple.* Departamentos de Matemáticas y Biología Experimental, Universidad de Jaén, (2005).
- [36] SONG B.; THOMAS D.M. *Dynamics of starvation in humans.* Journal Mathematical Biology, 54, 27-43, (2007).
- [37] VRIES G. DE; HILLEN T.; LEWIS M.; MÜLLER, J. SCHÖNFISH B. *A Course in Mathematical Biology. Quantitative Modeling with Mathematical and Computational Methods.* SIAM (Mathematical Modeling and Computation) (2006).
- [38] WARTON D.A.; GRAHAM W. *An approach to the teaching of host-parasite population modelling.* International Journal for Parasitology vol. 19; 451-45, (1989).
- [39] WERNER P.A.; CASWELL H. *Population growth rates and age vs. stage distribution models for teasel (Dipsacus sylvestris) Huds.* Ecology 58: 1103-1111, (1977).

- [40] YEARGERS E.K.; SHONKWILER R.W.; HEROLD J.V. *An Introduction to the Mathematics of Biology: with Computer Algebra models*, Birkhäuser, Berlin, (1996).