CAPÍTULO 4

ALGUNOS MODELOS MATEMÁTICOS EN CIENCIAS DE LA SALUD IMPLEMENTADOS CON MAPLE

Data de submissão: 09/11/2023 *Data de aceite: 01/12/2023*

Luis Jaime Collantes Santisteban
Departamento Académico de Matemáticas
Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo
Lambayeque – Perú
https://orcid.org/0000-0001-9262-9399

Samuel Collantes Santisteban
Escuela de Posgrado
Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo
Lambayeque – Perú
https://orcid.org/0000-0001-7910-4045

Kelly Scarlett Collantes Alvarado
Facultad de Medicina Humana
Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo
Lambayeque – Perú
https://orcid.org/0009-0004-5228-9675

RESUMEN: La resolución de problemas vía la modelación matemática y su implementación numérica computacional constituye un recurso de gran importancia para el desarrollo de Ciencia y Tecnología, pero a la vez, su desarrollo en un adecuado interfaz, es un problema por resolver. El presente trabajo de investigación tuvo como objetivo implementar la presentación gráfica, numérica y algebraica de algunos modelos matemáticos de aplicación en Ciencias de la Salud y de esta manera resolver problemas de aplicación de tales modelos. A través de información bibliográfica se analizó el estado del arte de modelos relacionados a dosis de medicamentos. Se utilizó el software matemático MAPLE, por su gran capacidad simbólica, para obtener presentaciones gráficas, numéricas y algebraicas de los referidos modelos. Se resolvieron problemas de aplicación de tales modelos mediante simulaciones computacionales obteniendo soluciones algebraicas, numéricas y gráficas.

PALABRAS-CLAVE: Modelo Matemático, Software Matemático, MAPLE, Ciencias de la Salud, Matemática Aplicada.

SOME MATHEMATICAL MODELS IN HEALTH SCIENCES IMPLEMENTED WITH MAPLE

ABSTRACT: The resolution of problems via mathematical modeling and its computational numerical implementation constitutes a resource of great importance for the development of Science and Technology, but at the same time, its development in an adequate interface is a problem to be solved. The objective of this research work was to implement the graphic, numerical and algebraic presentation of some mathematical models of application

in Health Sciences and in this way solve problems of application of such models. Through bibliographic information, the state of the art of models related to drug doses was analyzed. The mathematical software MAPLE was used, due to its great symbolic capacity, to obtain graphic, numerical and algebraic presentations of the aforementioned models. Application problems of such models were solved through computer simulations, obtaining algebraic, numerical and graphical solutions.
KEYWORDS: Mathematical Model, Mathematical Software, MAPLE, Health Sciences, Applied Mathematics.

1 I INTRODUCCIÓN

Las matemáticas, en particular, sirven para describir y analizar situaciones experimentales y de predicción en Ciencias de la Salud. En la actualidad no se cuenta con una conveniente presentación gráfica, numérica o algebraica de los modelos matemáticos que representan dichas aplicaciones a través de un software matemático especializado.

La resolución de problemas vía la modelación matemática y su implementación numérica computacional constituye un recurso de gran importancia para el desarrollo de Ciencia y Tecnología en nuestro país, lo que a su vez es un gran aporte para la Industria, la Empresa y en general para el mundo científico. Todo esto justifica el desarrollo del presente trabajo de investigación, mediante un enfoque teórico-numérico-computacional y con la motivación de las aplicaciones.

Varios textos como [9], [8] y [3], contienen un conjunto de problemas propuestos de aplicación a las Ciencias de la Salud, cuyas soluciones es posible desarrollarlas. Asimismo, el primero de ellos, presenta el uso básico y programación de la calculadora gráfica CASSIO CFX-9850-G PLUS y desarrolla actividades de aplicaciones a las Ciencias de la Salud, sin embargo se considera que para todas las aplicaciones referidas y otros modelos de aplicación, como los contenidos en Collantes *et al*. ([4]-[7]), y en particular en Ciencias de la Salud, es mucho más conveniente trabajar en un software matemático como MAPLE por ser un paquete computacional mucho más potente y especializado.

El análisis matemático y la programación en el software MAPLE de los modelos matemáticos seleccionados en Ciencias de la Salud permitirán obtener su presentación gráfica, numérica y algebraica y de esta forma resolver los problemas de aplicación en dichos modelos.

El marco teórico referencial de los modelos matemáticos considerados, tiene como soporte los fundamentos del Álgebra Lineal, del Cálculo Diferencial e Integral y de las Ecuaciones Diferenciales Ordinarias.

De información bibliográfica, se ha seleccionado y recopilado modelos matemáticos relevantes, los mismos que corresponden a aplicaciones de Funciones (ver [2]-[3] y [10]-[12]) (modelos de efectividad de dosis, de dosis de medicamentos (ver [1]), de concentración y dosis de medicamentos) y a aplicaciones de Ecuaciones Diferenciales Ordinarias (ver [12] y [9]).

Adicionalmente, se detalla el estudio de los modelos de Dosis de Medicamentos (adaptado de [1]).

1.1 Dosis de medicamentos.

La determinación y prescripción de la dosis de medicamentos son aspectos extremadamente importantes en la profesión médica. Con frecuencia se debe tener precaución de posibles efectos secundarios o tóxicos de las medicinas.

Muchas medicinas son utilizadas por el cuerpo humano de tal manera que la cantidad presente sigue una ley de decaimiento exponencial. Esto es, si *N* es la cantidad de droga presente en el cuerpo en el instante *t*, entonces

$$N = N_0 e^{kt} \tag{1}$$

donde k es una constante negativa y N_0 la cantidad presente en el instante t=0. Si H es la vida media del medicamento, entonces se puede verificar que H=-(ln 2)/k, o en forma equivalente k=-(ln 2)/H.

Suponiendo que se quiere analizar el caso en que se administran dosis iguales a un paciente cada *I* unidades de tiempo hasta que se alcance un nivel terapéutico, y después la dosis se reduce lo suficiente para mantener el nivel terapéutico. La razón para mantener dosis *reducidas* está relacionada frecuentemente con los efectos tóxicos de las drogas.

En particular, suponiendo que hay d dosis de P unidades cada una, una dosis se da en los tiempos t=0, I, 2I, ..., y (d-1)I, y que el nivel terapéutico T es alcanzado en t=dI, el cual ocurre un intervalo de tiempo después de administrar la última dosis. Ahora veremos cómo determinar una fórmula que da el nivel terapéutico.

En el instante t=0 el paciente recibe las primeras P unidades, de modo que la cantidad de droga en su cuerpo es P. En el instante t=I, de acuerdo a la ecuación (1), la cantidad presente de la primera dosis es Pe^{kI}. Además, en t=I las segundas P unidades son suministradas. Así que la cantidad total de droga presente es P+ Pe^{kI}.

En el instante $t = 2I$, la cantidad que queda de la primera dosis es Pe^{2kI}; de la segunda dosis, que ha estado en el sistema sólo durante un intervalo de tiempo, la cantidad presente es Pe^{kI}. También, en $t = 2I$ la tercera dosis de P unidades es suministrada, de modo que la cantidad total presente es P+ Pe^{kI}+ Pe^{2kI}.

Continuando de esta manera, la cantidad T de medicamento presente en el sistema en el tiempo dI, un intervalo de tiempo después de la última dosis, está dada por

$$T = Pe^{kI} + Pe^{2kI} + \cdots + Pe^{dkI} \tag{2}$$

Se puede expresar el lado derecho de la ecuación (2) de una forma diferente. Primero, se multiplica ambos lados de la ecuación (2) por e^{kI}:

$$e^{kI}T = e^{kI}\left(Pe^{kI} + Pe^{2kI} + \cdots + Pe^{dkI}\right)$$

$$e^{kI}T = Pe^{2kI} + Pe^{3kI} + \cdots + Pe^{(d+1)kI} \quad (3)$$

Restando los miembros de la ecuación (3) de los correspondientes de la ecuación (2), se tiene $T\text{-}e^{kI}T=P\,e^{kI}\text{-}Pe^{(d+1)kI}$.

Simplificando y resolviendo para T se obtiene

$$\left(1-e^{kI}\right)T = Pe^{kI}\left(1-e^{dkI}\right),$$

$$T = \frac{Pe^{kI}\left(1-e^{dkI}\right)}{\left(1-e^{kI}\right)} \quad (4)$$

$$T = \frac{P\left(1-e^{dkI}\right)}{\left(e^{-kI}-1\right)} \quad (5)$$

La ecuación (4) permite determinar el nivel terapéutico, T, en términos de la dosis, P, los intervalos de tiempo de longitud I, el número de dosis, d, y la vida media H, de la medicina (ya que k=-(ln 2)/H)). Entre otras posibilidades, puede determinar la dosis P si T, H, I y d son conocidas.

Son interesantes considerar los resultados de continuar la dosis de P unidades sobre largos periodos de tiempo. Se define T_∞ como la cantidad de droga en estado estacionario en el sistema. Es decir, $T_\infty = \lim_{d\to\infty} \frac{Pe^{kI}\left(1-e^{dkI}\right)}{\left(1-e^{kI}\right)}$.

Como k<0, $e^{dkI}\to 0$ cuando $d\to\infty$, obteniendo la fórmula

$$T_\infty = \frac{Pe^{kI}}{\left(1-e^{kI}\right)}. \quad (6)$$

La cantidad en estado estacionario T_∞ también puede ser comparada con T. La ecuación

$$T_\infty = \frac{T}{\left(1-e^{dkI}\right)} \quad (7)$$

Ahora el objetivo es mantener el nivel terapéutico en el paciente. Para hacer esto, se suministra una dosis reducida R en los instantes t=dI, (d+1)I, (d+2)I y así sucesivamente. Puede determinarse una fórmula para R de la manera siguiente.

En el instante t=(d+1)I, pero antes de suministrar la segunda dosis reducida, la cantidad de medicamento en el sistema proveniente de la primera dosis reducida es Re^{kI}, y la cantidad que permanece en el nivel terapéutico es Te^{kI}. Suponiendo que se requiere que la suma de estas cantidades sea el nivel terapéutico, T; esto es,

$$T = Re^{kI} + Te^{kI} \ .$$

Resolviendo para R se obtiene

$$Re^{kI} = T - Te^{kI}$$

$$R = T\left(1-e^{kI}\right)e^{-kI} \ .$$

Reemplazando T por el lado derecho de la ecuación (4) se obtiene

$$R = \frac{Pe^{kI}\left(1-e^{dkI}\right)}{\left(1-e^{kI}\right)}\left(1-e^{kI}\right)e^{-kI} \ ,$$

o, de manera más sencilla,

$$R = P\left(1-e^{dkI}\right). \qquad (8)$$

Continuando las dosis reducidas a intervalos de tiempo de longitud I, se asegura que el nivel terapéutico nunca esté por debajo de T. Además, observe que dkI<0, entonces $0<e^{dkI}<1$. En consecuencia, el factor $1-e^{dkI}$ en la ecuación (8) está entre 0 y 1. Esto asegura que R sea menor que P, de aquí que R sea en realidad una dosis *reducida*.

Es interesante observar que Armstrong y Midgley [1] establecen que “la cantidad terapéutica T debe seleccionarse de un rango de valores determinados de manera empírica”. El juicio y la experiencia médica son necesarios para seleccionar los intervalos apropiados y su duración, para administrar un medicamento. Incluso la vida media de éste puede variar un poco entre los pacientes. De la ecuación (5), se puede despejar (a) P y (b) d. Si I es igual a la vida media de la droga, se puede demostrar que la ecuación (5) puede escribirse como

$$T = \left(1-\frac{1}{2^d}\right)P \ . \qquad (9)$$

En efecto: siendo k=-(ln 2)/ H y como H=I, entonces =kI=ln 2, siguiendo que $e^{-kI}=e^{\ln 2} = 2$. Asimismo, dkI=-d ln 2 = ln 2^{-d}, luego $e^{dkI} = e^{\ln 2^{-d}} = 2^{-d} = \dfrac{1}{2^d}$.

De (5) se sigue que $T = \dfrac{P\left(1-e^{dkI}\right)}{\left(e^{-kI}-1\right)} = \dfrac{P\left(1-\frac{1}{2^d}\right)}{(2-1)} = P\left(1-\dfrac{1}{2^d}\right)$, verificándose (9).

Se observa que $0<1-(1/2^d)<1$ para d>0. Esta ecuación implica que cuando se administran dosis de P unidades a intervalos de tiempo iguales a la vida media de la droga, en un intervalo de tiempo después de que cualquier dosis es administrada, pero antes de que la siguiente se suministre, el nivel en el paciente es menor que P.

En las figuras 1 y 2 se muestran los datos, fórmulas y resultados obtenidos en una hoja de trabajo de Maple, que corresponden a lo desarrollado en las ecuaciones (1)-(8).

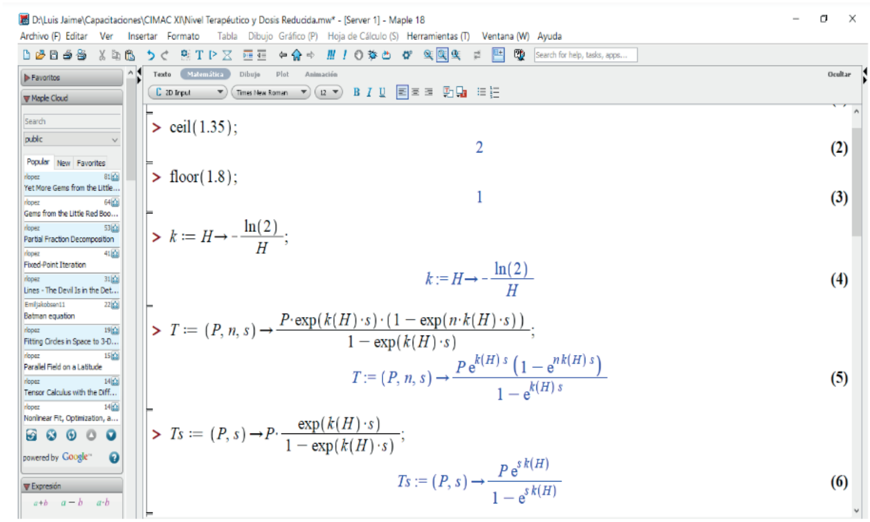

Figura 1. Ingreso de las fórmulas 4 y 6 en Maple sobre Nivel Terapéutico y Nivel en Estado Estacionario, respectivamente.

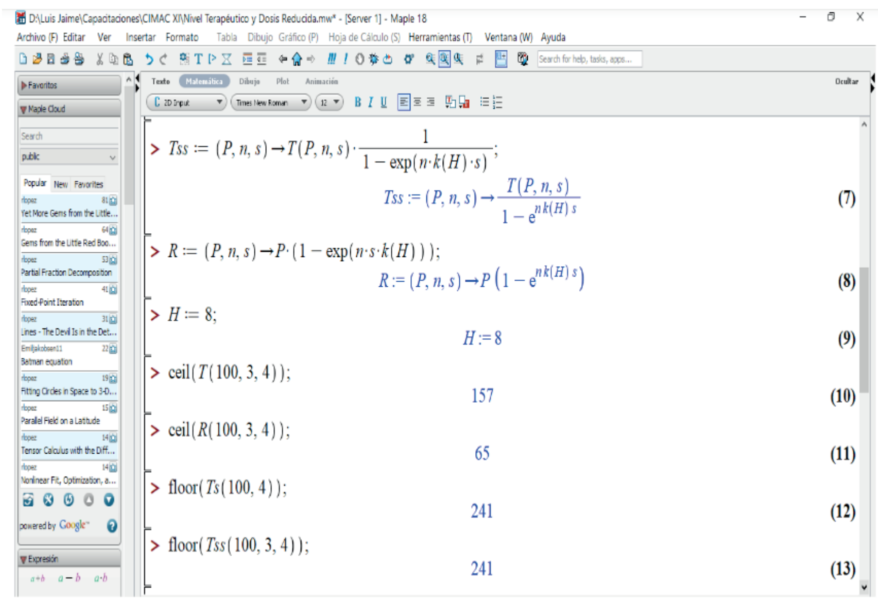

Figura 2. Ingreso de las fórmulas 7 y 8 en Maple sobre Nivel en Estado Estacionario y Dosis Reducida, respectivamente.

Ejemplo 1.1: Terapia con Teofilina

El primer ejemplo concierne a la administración de la droga Teofilina a un paciente con asma bronquial. La Teofilina, un familiar de la cafeína, es indicada en el tratamiento de las obstrucciones reversibles de las vías respiratorias, pero es una sustancia peligrosa que tiene efectos tóxicos significantes. El paciente debe ser monitoreado cuidadosamente, ya que el nivel tóxico mínimo del fármaco se superpone en cierta medida al nivel terapéutico máximo (por ejemplo, arritmias causadas por los efectos tóxicos de la teofilina pueden ser fácilmente confundidas con aquellas causadas por el asma por sí misma). La terapia con Teofilina es a menudo continuada de dos a cuatro semanas después de un ataque de asma, aún si el paciente es asintomático.

En este ejemplo se asume que la pasada experiencia con el paciente dictamina que una dosis de 100 mg de Teofilina cada cuatro horas alcanzará un Nivel Terapéutico deseado en doce horas. Pero la dosis necesita ser reducida posteriormente para prevenir toxicidad. Se considera el caso de un paciente no fumador, relativamente saludable, por lo que la vida media H de la droga es ocho horas (H es menor que la mitad de este valor si el paciente fuma).

Sólo la dosis de mantenimiento R necesita ser calculada. Las unidades de tiempo son horas con I=4, y d=3. De la fórmula (8) se obtiene

$$R = P\left(1 - e^{dkI}\right) = 100\left(1 - e^{12k}\right).$$

Con k=-(ln 2)/8, R es cercana a 65 mg. Esto se visualiza en la figura 2.

Es interesante comparar T y T_∞. Usando la fórmula (4), se encuentra que T es aproximadamente 160 mg. Con la fórmula (6), T_∞ es aproximadamente 240 mg. Esto también se visualiza en la figura 2. Luego, continuando dándole 100 mg de dosis en lugar de reducir a 65 mg introduciría cerca de 50% más de Teofilina en el sistema, lo que podría poner al paciente en un nivel tóxico.

Ejemplo 1.2: Terapia Tiroidea

Un segundo ejemplo está referido a terapia de reemplazo de Tiroides. La hormona Tiroides tiene dos componentes principales, T_4 (Tiroxina), la componente activa, y T_3 (Triyodotironina).

Esta hormona, por ejemplo, es esencial para la captación adecuada de oxígeno celular y tasas metabólicas basales adecuadas. Obtener demasiada cantidad de esta hormona en el sistema es una real posibilidad debido a su larga vida media. Reacciones tóxicas de sobredosis incluyen excitabilidad, músculos débiles, latidos rápidos, insomnio, ansiedad, psicosis y aún la muerte.

La deficiencia de Tiroides es llamada Hipotiroidismo, o Mixedema. Ahora la vida media de T_4 es de seis a siete días en personas normales y tres a cuatro días en pacientes Hipertiroideos. Pero para personas con Mixedema la vida media de T_4 es nueve a diez días, valor bastante largo en una droga.

Se asume que las pruebas han indicado que un paciente con Mixedema debe tener su nivel de sangre T_4 incrementado en 100 µg por litro. Si el paciente tiene 5 litros de sangre, la cantidad terapéutica a alcanzar de T_4 es 500 µg por encima del nivel inicial. Se considera que la vida media H de T_4 sea de nueve días. Si se asume que d es 28, luego con la fórmula (4) se obtiene P≈45 μg, una dosis que por la fórmula (8) también reduce a una dosis de R≈40 μg para ser dada con posterioridad.

Ahora para las dos soluciones dadas anteriormente, T_∞ varía en consideración. Si los 96 μg de dosis fueran continuadas, el nivel de T_4 se aproximaría a T_∞ ≈1200μg por encima del nivel inicial de sangre lo que podría ocasionar Tirotoxicosis. Si los 45 μg de dosis fueran similarmente continuados, sin embargo, el nivel se aproximaría al valor más razonable de T_∞ ≈560μg. Luego, un margen extra de seguridad se puede lograr aumentando lentamente hasta el Nivel Terapéutico T y la profesión médica recomienda una acumulación lenta de la hormona tiroidea.

La figura 3 contiene estos resultados obtenidos con Maple.

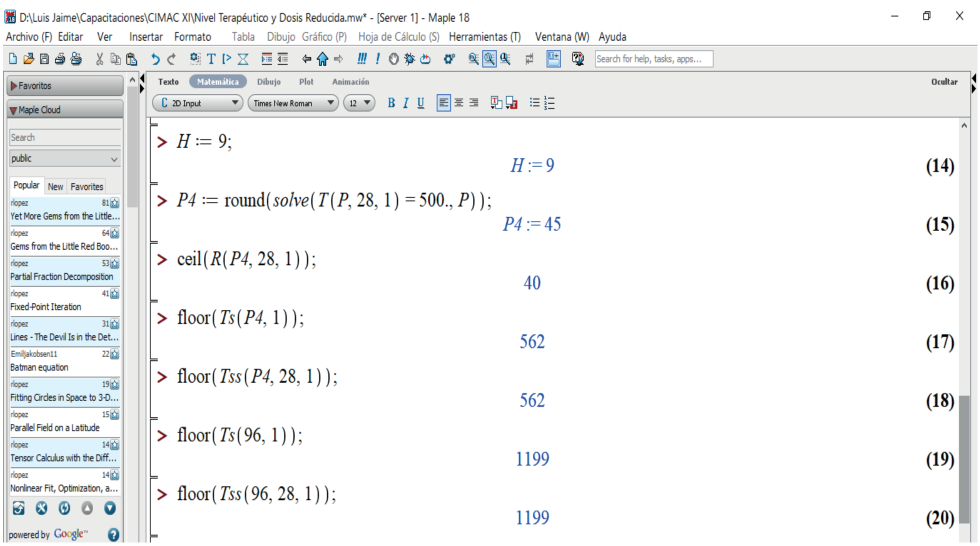

Figura 3. Resultados en Maple del ejemplo 1.2 sobre Terapia Tiroidea.

2 | MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha utilizado el software matemático MAPLE como un instrumento de ayuda para la obtención de soluciones a los problemas propuestos relacionados a Modelos Matemáticos para Ciencias de la Salud.

MAPLE permite desarrollar una metodología "activa y heurística" de enseñanza-aprendizaje e investigación, centrada en el usuario, que tiene como objetivo lograr que el aprendizaje del mismo deje de ser simplemente mecánico o memorístico, pasando a ser un aprendizaje significativo basado en la teoría constructivista, en donde se prioriza el análisis de los conceptos que intervienen y de las soluciones resultantes.

El procedimiento a desarrollar es el siguiente:

a) Enunciado del problema.

b) Análisis matemático del problema.

c) Escritura de comandos en MAPLE.

d) Solución en MAPLE del problema de manera algebraica, numérica y gráfica.

e) Exploración, descripción, análisis e interpretación del modelo a través del interfaz del MAPLE.

3 I RESULTADOS

Se enuncian a continuación problemas de aplicación de los modelos matemáticos para Ciencias de la Salud seleccionados. Su implementación y la obtención de la solución se han desarrollado a través del software matemático, MAPLE.

3.1 Dosis de medicamentos

La Teofilina es una droga utilizada en el tratamiento del asma bronquial, tiene una vida media de 8 horas en el sistema de un paciente relativamente sano y no fumador. Se supone que el paciente alcanza el nivel terapéutico deseado en 12 horas cuando se le suministran 100 miligramos cada 4 horas. Aquí d=3. A causa de la toxicidad, la dosis debe reducirse más adelante. Al miligramo más cercano, se busca determinar (a) el nivel terapéutico y (b) la dosis reducida.

La figura 4 contiene la hoja en Maple de desarrollo del problema 3.1.

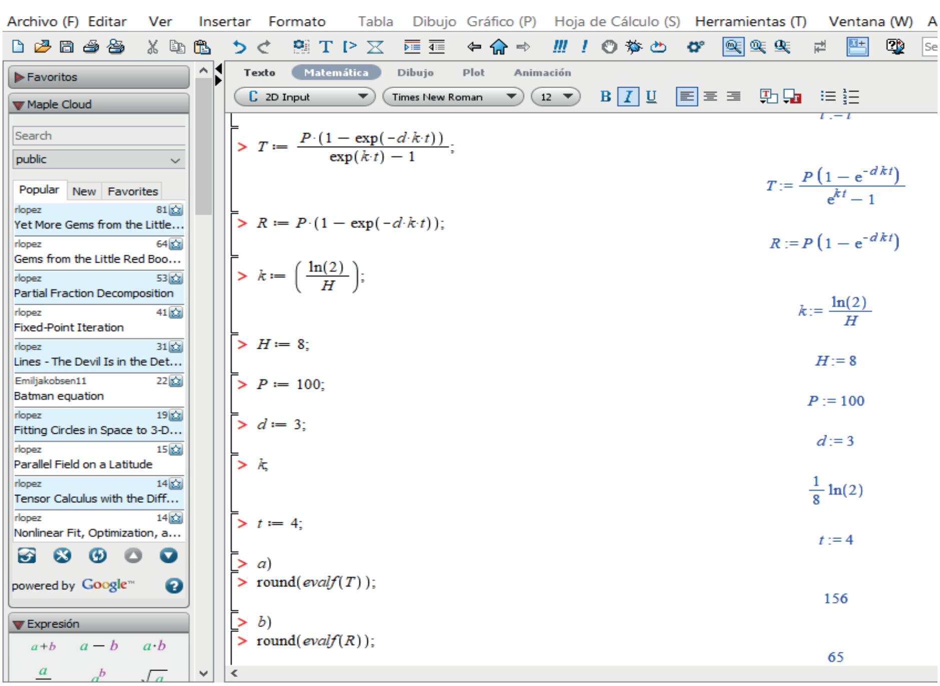

Figura 4. Resultados en Maple del problema 3.1 sobre Dosis de Medicamentos.

3.2 Dosis de medicamentos

Suponga que una persona consume una dosis de un medicamento. Desde ese momento, la droga es asimilada en el cuerpo y se excreta en la orina. La cantidad total de medicamento que pasa por el cuerpo en el tiempo T está dada por $\int_0^T E(t)dt$, donde E es la razón de excreción de la droga. Una función típica de razón de excreción es $E(t)=te^{-kt}$, donde k>0 y t es el tiempo en horas.

a) Utilice la integración por partes para hallar una fórmula de $\int_0^T E(t)dt$.

b) Halle $\int_0^{10} E(t)dt$ cuando k=0.2 mg/hora.

c) Un médico recomienda una dosis de 100mg. de la droga. Halle T si k=0.02 mg/hora.

La figura 5 contiene la hoja en Maple de desarrollo del problema 3.2 a) y b).

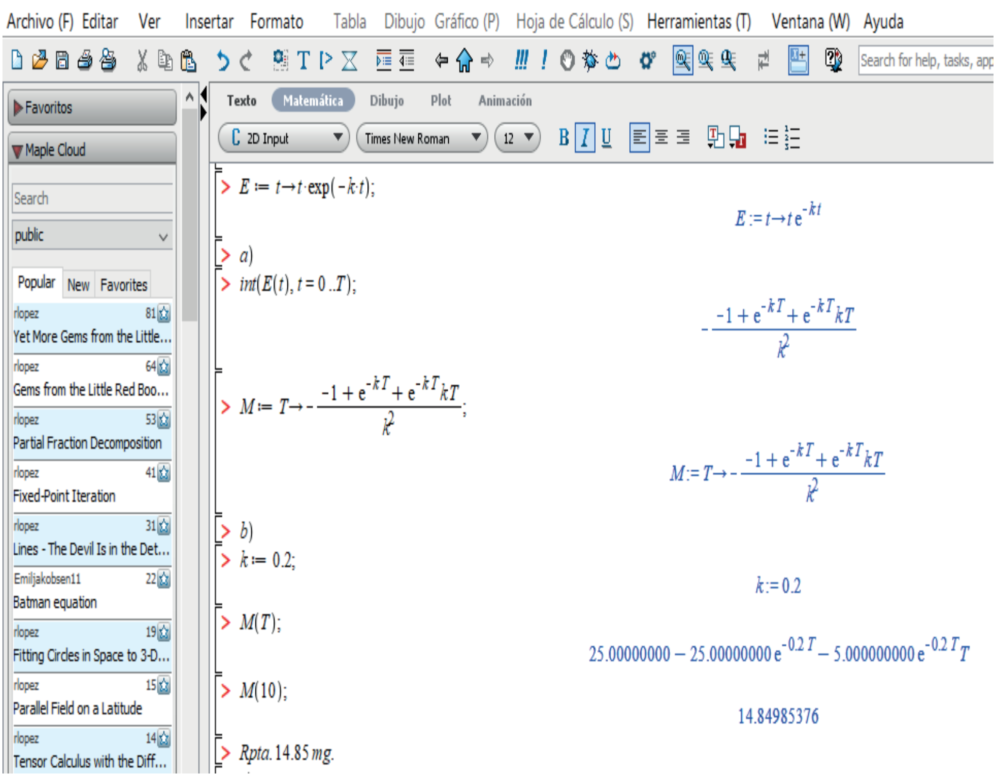

Figura 5. Resultados en Maple del problema 3.2 a) y b) sobre Dosis de Medicamentos.

La figura 6 contiene la hoja en Maple de desarrollo del problema 3.2 c).

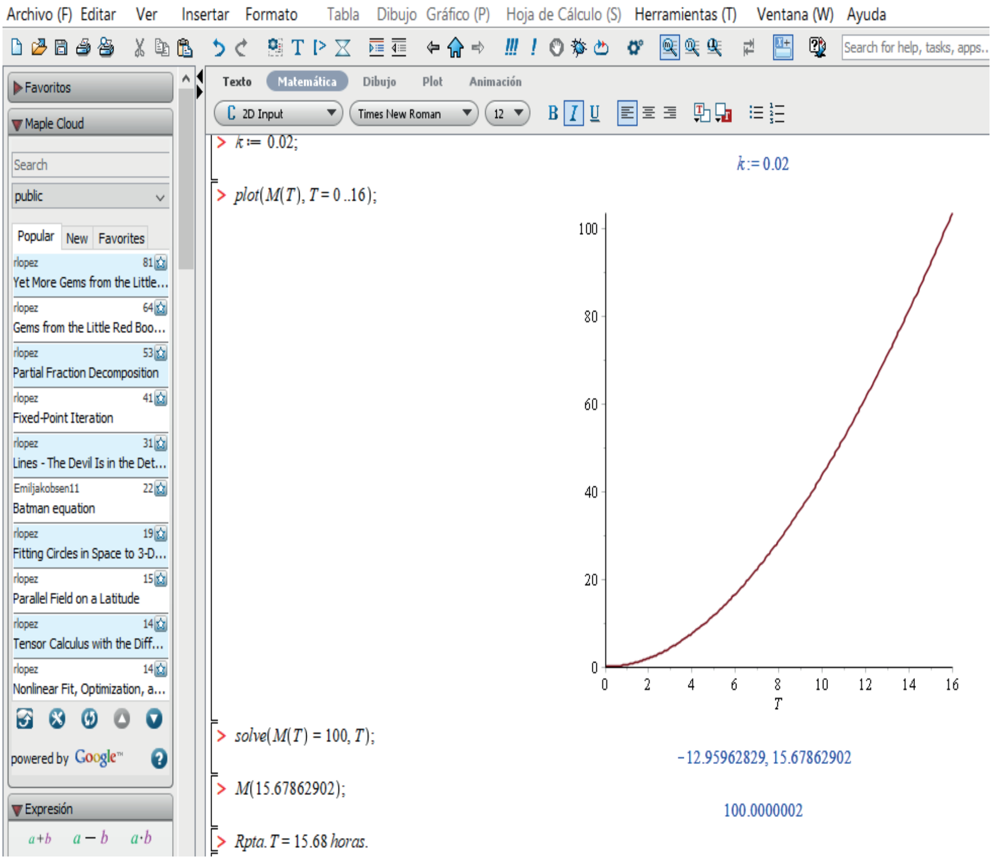

Figura 6. Resultados en Maple del problema 3.2 c) sobre Dosis de Medicamentos.

4 I DISCUSIÓN

En cada uno de los problemas de aplicación resueltos ha sido posible, a través de los comandos respectivos, la exploración, descripción, análisis e interpretación de cada modelo interviniente, en vista que se trabaja en el sencillo e interactivo interfaz del MAPLE, con lo que se prioriza el análisis de los conceptos que intervienen y de las soluciones resultantes.

Comparando con otros paquetes de cálculo y graficadores, es resaltante la gran capacidad simbólica del MAPLE para la obtención de una eficiente presentación algebraica, numérica y gráfica.

5 I CONCLUSIONES

Los modelos matemáticos, cuyos fundamentos están referidos a Funciones, Cálculo Diferencial e Integral y Ecuaciones Diferenciales Ordinarias, sirven para describir, analizar y predecir situaciones experimentales en Ciencias de la Salud. Se ha realizado su recopilación, selección y análisis del estado de arte a partir de información bibliográfica. La implementación y solución de problemas de aplicación referidos a modelos de Dosis de Medicamentos se ha desarrollado en el software matemático especializado MAPLE, obteniéndose una conveniente presentación algebraica, numérica y gráfica.

Por la gran capacidad simbólica del software y presentación integral, se concluye que MAPLE es un software matemático muy conveniente para la implementación de modelos matemáticos para Ciencias de la Salud. El programa de cálculo simbólico MAPLE, como herramienta de trabajo en la docencia e investigación, permite realizar de manera eficiente cálculos, presentar soluciones de manera algebraica, numérica y gráfica, de tal forma que el usuario puede emplear más tiempo en la asimilación de los conceptos y en el aprendizaje de las diferentes metodologías de trabajo.

La utilización de MAPLE como herramienta de investigación ha contribuido, según nuestra propia experiencia, a una mejor comprensión de los modelos matemáticos para Ciencias de la Salud, en vista que, al emplear menos tiempo en tareas rutinarias y mecánicas, el usuario puede centrar su atención en las fases de planteamiento, de formalización y de "concreción" de los diferentes problemas de aplicación planteados. Esta nueva didáctica de la Matemática, centrada en el aprendizaje del usuario, es una metodología "activa y heurística" en la que por si mismo se convierte en el principal responsable de su propia formación, experimentando e intentando comprobar sus propias intuiciones y las relaciones a priori del problema estudiado. Se concluye que la utilización de MAPLE permite la resolución de numerosos problemas, en particular en Ciencias de la Salud, y constituye una herramienta fundamental en la investigación científica.

REFERENCIAS

[1] G.M. Armstrong and C.P. Midgley, "**The Exponential Decay Law Applied to Medical Dosages**", The Mathematical Teacher, 80, num. 3 (1987), 110-113.

[2] R. Berne and M. Levy, ***Physiology***. Harcourt Health Sciences, 2010.

[3] M. Bittinger, ***Cálculo***. Addison Wesley, 2010.

[4] J. Collantes, F. Concha and B. Chiné, "**Axial symmetric flow model for a flat bottom hydrocyclone**", Chemical Engineering Journal 80 (2000) 257-265.

[5] J. Collantes y S. Collantes, "**Solución de sistemas de ecuaciones lineales mediante métodos directos e iterativos**", Avances en Ciencia y Tecnología 3(1): 67-78 (2002).

[6] J. Collantes y S. Collantes, "**Método de Diferencias Finitas para un problema de valor de frontera unidimensional**", ECIPERÚ 3(2): 4-7 (2006).

[7] J. Collantes y S. Collantes, "**Aplicación de los métodos de Rayleigh-Ritz, de Colocación y de Galerkin en un problema con valor en la Frontera**", Flumen 2(1): 3-8 (2006).

[8] B. Noble y J. Daniel, **Álgebra Lineal Aplicada**. Prentice Hall, 1989.

[9] H. Ricardo, ***Ecuaciones diferenciales: una introducción moderna***. Reverté, 2011.

[10] G. Riera y R. Preiss, ***Modelos de Cálculo para las Ciencias Médicas***. Ediciones Pontificia Universidad Católica de Chile, 2005.

[11] D. Zill y W. Wright, ***Matemáticas 1****. Cálculo Diferencial*. Mc Graw Hill, 2011.

[12] D. Zill y W. Wright, ***Matemáticas 2. Cálculo Integral***. Mc Graw Hill, 2011.

[13] D. Zill, ***Ecuaciones Diferenciales con aplicaciones de modelado***. Thomson, 1997.