

Comportamiento de las trayectorias de un sistema de ecuaciones diferenciales que modela el proceso de polimerización de la Hb S como medio de evaluar el estado del paciente con anemia drepanocítica

SANDY SÁNCHEZ* ANTONIO I. RUIZ*
ADOLFO FERNÁNDEZ** CARLOS CABAL**

Resumen. En el presente trabajo se analizan algunos casos particulares de un sistema de ecuaciones diferenciales que modela la anemia drepanocítica. Se hace un estudio cualitativo del comportamiento de las trayectorias en una vecindad de las posiciones de equilibrio, y se dan conclusiones respecto al posible desarrollo de la enfermedad en correspondencia con la simulación realizada. Se realiza un profundo análisis de los casos críticos mediante la teoría analítica de ecuaciones diferenciales.

Introducción

La polimerización de la Hemoglobina S desoxigenada (DesoxiHb S) hasta formar polímeros dentro del glóbulo rojo constituye el evento primario en la patofisiología de la Anemia Drepanocítica (AD) o drepanocitemia. Se han realizado grandes esfuerzos para entender la cinética y la termodinámica de la formación de los polímeros y determinar la estructura de dichos dominios [1]. Paralelamente se ha desarrollado una serie de modelos cinéticos que explican los mecanismos de la doble nucleación [1, 2].

La polimerización está afectada por un grupo de factores [1, 3, 4], y se caracteriza por la pérdida de oxígeno de la Hb S. Estas moléculas (monómeros), que en el caso del soluciones de Hb S pueden estar oxigenadas, desoxigenadas o modificadas por la acción de un agente externo, se unen entre sí hasta formar núcleos críticos (unidades estructurales), a partir de los cuales termodinámicamente se favorece la formación de polímeros (microtúbulos) que se organizan en dominios y cristales y alteran la

Palabras y frases claves: Algoritmo, sistema de ecuaciones diferenciales, polimerización, hemoglobina, aplicación médica.

MSC2000: Primaria: 92C50. Secundaria: 34K06, 34K60.

* Facultad de Matemática y Computación, Universidad de Oriente, Santiago de Cuba 90500, Cuba, e-mail: sandys@csd.uo.edu.cu, iruiz@csd.uo.edu.cu.

** Centro de Biofísica Médica, Universidad de Oriente, Santiago de Cuba 90500, Cuba, e-mail: adolfo@cbm.uo.edu.cu, cabal@cbm.uo.edu.cu.

morfología del glóbulo rojo y lo convierten en un drepanocito. Esto, junto con los cambios de la permeabilidad y la elasticidad de sus membranas, modifica la reología de la sangre, formando parte de múltiples procesos fisiológicos que conducen a las crisis vasooclusivas [1], las cuales determinan el estado del paciente drepanocítico.

Hasta la actualidad los mecanismos fundamentales de la polimerización que se han descrito son la doble nucleación (homogéneas y heterogéneas) [1] y el mecanismo de fracturas de fibras [5], y existen indicios de que, producto de la agitación de soluciones de desoxihemoglobina, se pueden formar cristales como resultado de la alineación progresiva y la fusión de dominios y microtúbulos en un arreglo molecular estrecho entre ellos [6]. Recientemente se han expresado algunas teorías sobre la despolimerización [7] que complementan el cuadro químico-físico de la polimerización como fenómeno único.

Hoy, con los resultados obtenidos en la terapéutica de la enfermedad, tiene una alta significación encontrar un modelo matemático que sea capaz de unificar los procesos de polimerización y despolimerización, reconozca el estado del paciente y dé razón de la acción terapéutica de algunos medicamentos que actúan directa o indirectamente en el proceso de polimerización. En el Centro de Biofísica Médica se viene trabajando en el desarrollo de un modelo integral que permita describir la polimerización de la Hb S y explicar el estado del paciente.

1. Presentación del modelo

Estudios realizados previamente nos han permitido llegar a plantear el siguiente modelo:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = -n P(x) - (c - d)x + n by, \\ \frac{dy}{dt} = -(b + e - f)y + P(x), \\ \frac{dz}{dt} = \left[\frac{c - d}{n} \right] x + (e - f)y, \end{cases} \quad (1)$$

más la ecuación de conservación de masas

$$N = x(t) + n y(t) + n z(t) + w(p) \quad (2)$$

y la función de polimerización $P(x)$, que tiene la forma

$$P(x) = \sum_{i=1}^{2n} a_i x^i.$$

En este modelo tenemos:

$x(t)$: Concentración de desoxi Hb S en estado de monómeros o formando parte de unidades estructurales defectuosas. Estas pueden estar en equilibrio con los monómeros de Hb desoxi, oxi o monómeros modificados por la acción de agentes antipolimerizantes.

$ny(t)$: Concentración de desoxi *Hb S* en microtúbulos.

$nz(t)$: Concentración de desoxi *Hb S* en dominios.

$w(p)$: Concentración oxi *Hb S*, que depende de la presión parcial de oxígeno (p) en la sangre.

N : Concentración total de *Hb S*.

a_i : ($i = \overline{1, n}$) Coeficiente de la reacción de polimerización.

b : Coeficiente de la reacción de despolimerización.

c : Coeficiente de la reacción de cristalización por adición de monómeros de desoxi *Hb S*.

d : Coeficiente de la reacción de decristalización por separación de monómeros de desoxi *Hb S*.

e : Coeficiente de la reacción de cristalización por adición de microtúbulos.

f : Coeficiente de la reacción de decristalización por separación de microtúbulos.

n : Número de moléculas de *Hb S* que forman la unidad estructural de los microtúbulos según datos de microscopía electrónica.

2. Análisis cualitativo

Para estudiar detalladamente el proceso de cristalización–polimerización dado por el sistema (1) en etapas intermedias, debemos advertir que no es posible integrarlo explícitamente debido a su complejidad; sin embargo, puede ser reducido a una ecuación de Pfaff [9], cuya integral es

$$x(t) + ny(t) + nz(t) = H, \quad (3)$$

donde H es una constante; esta constituye una primera integral para el sistema.

El cambio de variables

$$u_1 = x, \quad u_2 = x + ny, \quad u_3 = x + ny + nz,$$

reduce el sistema de ecuaciones diferenciales (1) al sistema de ecuaciones diferenciales

$$\begin{cases} \frac{du_1}{dt} = -(b + c - d)u_1 + bu_2 - nP(u_1), \\ \frac{du_2}{dt} = -(c - d - e + f)u_1 - (e - f)u_2, \end{cases} \quad (4)$$

en la superficie invariante (3). Analicemos el comportamiento de las trayectorias del sistema (4) más la ecuación de conservación de masas.

Si la función de polimerización $P(u_1)$ es de grado superior al primero, el sistema de la primera aproximación será

$$\begin{cases} \frac{du_1}{dt} = -(b+c-d)u_1 + bu_2, \\ \frac{du_2}{dt} = -(c-d-e+f)u_1 - (e-f)u_2. \end{cases} \quad (5)$$

Este sistema tiene dos posiciones de equilibrio, $(0, 0)$ y (h, k) , donde

$$h = \frac{-(c-d)(b+e-f)}{na_2(e-f)}$$

y

$$k = \frac{(c-d-e+f)(c-d)(b+e-f)}{na_2(e-f)^2}.$$

2.1. Análisis del comportamiento de las trayectorias en el punto $(0, 0)$

La matriz asociada a este sistema es

$$A = \begin{pmatrix} -(b+c-d) & b \\ -(c-d-e+f) & -(e-f) \end{pmatrix};$$

de este modo, la ecuación característica tiene la forma

$$\lambda^2 + (b+c-d+e-f)\lambda + (c-d)(b+e-f) = 0,$$

y sus raíces son

$$\lambda_{1,2} = \frac{-(b+c-d+e-f) \pm \sqrt{\Delta}}{2},$$

donde

$$\Delta = (b-c+d+e-f)^2.$$

Este discriminante es estrictamente positivo, lo que implica que las raíces son reales y distintas:

$$\lambda_1 = -(c-d) \quad \text{y} \quad \lambda_2 = -(b+e-f).$$

Teorema 2.1. *Si se cumple que $c > d$ y $b > f - e$, el sistema es asintóticamente estable.*

Observación 2.2. La condición $c > d$ indica que el coeficiente de la reacción de cristalización por adición de monómeros predomina sobre la reacción de decristalización, y $b > f - e$ indica que el coeficiente de la reacción de despolimerización es mayor que el efecto de decristalización total por la separación de microtúbulos. De aquí que si estas dos acciones se equilibran el sistema biológico dentro de las condiciones establecidas, permanecerá estable, lo cual significa desde el punto de vista clínico que el paciente se encuentra en estado basal.

Las condiciones impuestas indican la negatividad de los valores propios.

Caso crítico donde $c = d$ y $b > f - e$

Supongamos que $P(u_1) = a_2u_1^2 + a_3u_1^3$ y $b > f - e$; si $c = d$; entonces tenemos un valor propio nulo y uno negativo (lo cual constituye un caso crítico). La matriz del sistema tiene la forma

$$A_1 = \begin{pmatrix} -b & b \\ e-f & -(e-f) \end{pmatrix}.$$

Teorema 2.3. *Existe el cambio de variables*

$$u_1 = z_1 + h_1(z_1), \quad u_2 = z_2 + h_2(z_1), \quad (6)$$

que transforma el sistema

$$\begin{cases} \frac{du_1}{dt} = -bu_1 + bu_2 - na_2u_1^2 - na_3u_1^3, \\ \frac{du_2}{dt} = (e-f)u_1 - (e-f)u_2, \end{cases} \quad (7)$$

a la forma normal sobre superficie invariante (FNSI) [15]

$$\begin{cases} \frac{dz_1}{dt} = \frac{-na_2(e-f)}{b+e-f}z_1^2 - \left[\frac{na_3(e-f)}{b+e-f} + \frac{2bn^2a_2^2(e-f)}{(b+e-f)^3} \right] z_1^3 + \frac{bna_2}{b+e-f}z_1z_2 + \dots, \\ \frac{dz_2}{dt} = -(b+e-f)z_2 - \frac{bna_2}{b+e-f}z_1z_2 + \frac{na_2b^2}{(e-f)(b+e-f)}z_2^2 + \dots \end{cases} \quad (8)$$

Demostración. Derivando (6) a lo largo de las trayectorias de (7) y (8) se obtiene el sistema de ecuaciones

$$\begin{cases} U_1(z_1 + h_1(z_1), z_2 + h_2(z_1)) = Z_1(z_1) + \tilde{Z}_1(z_1, z_2) + \frac{dh_1}{dz_1}(Z_1(z_1) + \tilde{Z}_1(z_1, z_2)), \\ (b+e-f)z_2 + U_2(z_1 + h_1(z_1), z_2 + h_2(z_1)) = \tilde{Z}_2(z_1, z_2) + \frac{dh_2}{dz_1}(Z_1(z_1) + \tilde{Z}_1(z_1, z_2)); \end{cases}$$

para $z_2 = 0$ encontramos

$$\begin{cases} U_1(z_1) = Z_1(z_1), \\ (b+e-f)z_2 + U_2(z_1, h_2(z_1)) = \frac{dh_2}{dz_1}Z_1(z_1), \end{cases}$$

y cuando $z_2 \neq 0$, encontramos

$$\begin{cases} U_1(z_1, z_2 + h_2(z_1)) = \tilde{Z}_1(z_1, z_2), \\ U_2(z_1, h_2(z_1)) = \tilde{Z}_2(z_1, z_2) + \frac{dh_2}{dz_1}Z_1(z_1); \end{cases}$$

de aquí, igualando los términos de igual potencia, encontramos que

$$h_2 = \frac{-na_2(e-f)}{(b+e-f)^2}z_1^2 - \left[\frac{na_3(e-f)}{(b+e-f)^2} + \frac{2n^2a_2^2b(e-f)}{(b+e-f)^4} - \frac{2n^2a_2^2(e-f)^2}{(b+e-f)^4} \right] z_1^3 + \dots,$$

$$Z_1(z_1) = \frac{-na_2(e-f)}{b+e-f} z_1^2 - \left[\frac{na_3(e-f)}{b+e-f} + \frac{2bn^2a_2^2(e-f)}{(b+e-f)^3} \right] z_1^3 + \dots,$$

$$\begin{aligned} \tilde{Z}_1(z_1, z_2) &= \frac{bna_2}{b+e-f} z_1 z_2 - \frac{na_2 b^2}{(e-f)(b+e-f)} z_2^2 + \\ &+ \left[\frac{3bna_2}{b+e-f} + \frac{2n^2 a_2^2 b^2}{(b+e-f)^3} \right] z_1^2 z_2 - \frac{3b^2 na_3}{(e-f)(b+e-f)} z_1 z_2^2 \\ &- \frac{na_3 b^3}{(e-f)^2 (b+e-f)} z_2^3 + \dots, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \tilde{Z}_2(z_1, z_2) &= \frac{-bna_2}{b+e-f} z_1 z_2 + \frac{na_2 b^2}{(e-f)(b+e-f)} z_2^2 + \\ &+ \left[\frac{2n^2 a_2^2 b^2}{(b+e-f)^3} - \frac{3bna_3}{b+e-f} - \frac{2bn^2 a_2^2 (e-f)}{(b+e-f)^3} \right] z_1^2 z_2 + \\ &+ \left[\frac{3b^2 na_3}{(e-f)(b+e-f)} + \frac{n^2 a_2^2 b^2}{(b+e-f)^3} \right] z_1 z_2^2 + \frac{na_3 b^3}{(e-f)^2} (b+e-f) z_2^2 + \dots; \end{aligned}$$

$h_1 = 0$, pues la transformación es distinguida.

Como

$$\begin{cases} \frac{dz_1}{dt} = Z_1(z_1) + \tilde{Z}_1(z_1, z_2), \\ \frac{dz_2}{dt} = -(b+e-f)z_2 + \tilde{Z}_2(z_1, z_2), \end{cases}$$

la FNSI es (8). ☑

Teorema 2.4. *Si se cumplen las condiciones $a_2 > 0$, $e > f$ y $b > f - e$, entonces la posición de equilibrio $(0, 0)$ para el caso analizado es asintóticamente estable.*

Demostración. Haciendo $z_2 = 0$ nos queda la ecuación

$$\frac{dz_1}{dt} = \frac{-na_2(e-f)}{b+e-f} z_1^2 - \left[\frac{na_3(e-f)}{b+e-f} + \frac{2bn^2a_2^2(e-f)}{(b+e-f)^3} \right] z_1^3,$$

de lo que se deduce la estabilidad de la posición de equilibrio [15]. ☑

Caso para el que se cumple que $c > d$ y $b = f - e$

Aquí se procede de forma similar y se obtienen los siguientes resultados:

Teorema 2.5. *Existe el cambio de variables*

$$u_1 = z_1 + h_1(z_1), \quad u_2 = z_2 + h_2(z_1), \quad (9)$$

que transforma el sistema (4) a la FNSI

$$\begin{cases} \frac{dz_1}{dt} = \frac{na_2b^2}{(c-d)(b+c-d)}z_1^2 + \frac{2bna_2}{c-d}z_1z_2 + \frac{na_2(b+c-d)}{c-d}z_2^2 + \dots, \\ \frac{dz_2}{dt} = -(c-d)z_2 - \frac{2bna_2}{c-d}z_1z_2 + \frac{-na_2(b+c-d)}{c-d}z_2^2 + \dots \end{cases} \quad (10)$$

Teorema 2.6. Si se cumplen las condiciones $b > d - c$ y $a_2 < 0$, entonces la posición de equilibrio $(0, 0)$ en el caso analizado es asintóticamente estable.

Demostración. Si $z_2 = 0$, la primera ecuación de (10) es una serie en la cual la potencia de grado dos define la estabilidad; de este modo, si $a_2 > 0$ y $b > d - c$, la posición de equilibrio es asintóticamente estable. \square

Hemos encontrado las condiciones para que exista estabilidad en una vecindad del origen de coordenadas; comencemos ahora a realizar un estudio alrededor del punto (h, k) cercano al equilibrio.

Observación 2.7. Las condiciones encontradas para la estabilidad asintótica garantizan que el paciente se encuentra en un estado basal (“asintomático”), y bajo estas condiciones, garantizando que su estabilidad se logre durante un período de tiempo relativamente grande, el paciente se encontrará estable.

2.2. Análisis del comportamiento de las trayectorias en el punto (h, k)

Si $a_3 = 0$, entonces la función de polimerización tiene la forma

$$P(u_1) = a_2u_1^2,$$

y de este modo el punto de reposo (h, k) es

$$h = \frac{-(c-d)(b+e-f)}{na_2(e-f)},$$

$$k = \frac{(c-d-e+f)(c-d)(b+e-f)}{na_2(e-f)^2}.$$

Analizamos ahora el comportamiento de las trayectorias del sistema encontrado en una vecindad de este punto; haciendo el cambio de variables

$$v_1 = u_1 + h, \quad v_2 = u_2 + k,$$

se obtiene el sistema

$$\begin{cases} \frac{dv_1}{dt} = \frac{2(c-d)(b+e-f) - (b+c-d)(e-f)}{e-f}v_1 + bv_2 - na_2v_1^2, \\ \frac{dv_2}{dt} = -(c-d-e+f)v_1 - (e-f)v_2. \end{cases} \quad (11)$$

De forma análoga al caso anterior, analicemos el comportamiento de las trayectorias en una vecindad de la posición de equilibrio.

Teorema 2.8. *Si se cumplen las condiciones siguientes:*

1. $e > f$;
2. $(c - d)(b + e - f) > 0$;
3. $(e - f)^2 + (b + c - d)(e - f) > 2(c - d)(b + e - f)$,

entonces el sistema es asintóticamente estable.

Demostración. El sistema

$$\begin{cases} \frac{dv_1}{dt} = \frac{2(c-d)(b+e-f) - (b+c-d)(e-f)}{e-f}v_1 + bv_2 - na_2v_1^2, \\ \frac{dv_2}{dt} = -(c-d-e+f)v_1 - (e-f)v_2, \end{cases}$$

en primera aproximación tiene la forma

$$\begin{cases} \frac{dv_1}{dt} = \frac{2(c-d)(b+e-f) - (b+c-d)(e-f)}{e-f}v_1 + bv_2, \\ \frac{dv_2}{dt} = -(c-d-e+f)v_1 - (e-f)v_2, \end{cases}$$

y de este modo el polinomio característico es

$$\gamma^2 + \left[\frac{(c-d)(2b-e+f) + (e-f)(b+e-f)}{e-f} \right] \gamma + T = 0,$$

donde

$$T = \frac{(e-f)^2(b-c+d) - 2b(c-d)(e-f)}{e-f} + b(c-d-e+f).$$

Usando el criterio de Routh-Hurwitz, en la matriz

$$\begin{pmatrix} \frac{(e-f)^2 + (b+c-d)(e-f) - 2(c-d)(b+e-f)}{(e-f)} & 1 \\ 0 & -(c-d)(b+e-f) \end{pmatrix}$$

los menores principales serán mayores que cero si se cumplen las condiciones antes indicadas. Esto completa la demostración. \square

Observación 2.9. Si $e > f$ el coeficiente de la reacción de cristalización es mayor que el de la reacción de decristalización por separación de microtúbulos, y para la segunda condición $(c-d)(b+e-f) > 0$, luego se cumple la primera observación. La tercera condición es una dependencia cuadrática y su interpretación es compleja.

Caso en que $(e - f)^2 > b(c - d - e + f)$ y $e > f$

Aquí no es posible usar el criterio de primera aproximación. Supóngase que

$$\frac{2(c-d)(b+e-f) - (b+c-d)(e-f)}{e-f} = \frac{b(c-d-e+f) - (e-f)^2}{e-f};$$

entonces una raíz es nula y la otra tiene parte real menor que cero.

Teorema 2.10. *Existe el cambio de variables*

$$v_1 = z_1 + h_1(z_1), \quad v_2 = z_2 + h_2(z_1), \quad (12)$$

que transforma el sistema

$$\begin{cases} \frac{dv_1}{dt} = \frac{b(c-d-e+f) - (e-f)^2}{e-f} v_1 + b v_2 - n a_2 v_1^2, \\ \frac{dv_2}{dt} = -(c-d-e+f) v_1 - (e-f) v_2, \end{cases} \quad (13)$$

a la FNSI

$$\begin{cases} \frac{dz_1}{dt} = -\frac{n a_2 (e-f)^3}{(c-d-e+f) Q} z_1^2 - \frac{2 n^2 a_2^2 b^2 (e-f)^3}{(c-d-e+f) Q^2} z_1^3 - \frac{2 n a_2 b (e-f)}{Q} z_1 z_2 \\ \quad - \frac{n a_2 b^2 (e-f)}{(c-d-e+f) Q} z_2^2 + \frac{2 n^2 a_2^2 b^3 (e-f)^3}{(c-d-e+f) Q} z_1^2 z_2 + \dots, \\ \frac{dz_2}{dt} = \frac{b(c-d-e+f) - (e-f)^2}{e-f} z_2 - \frac{n a_2 b (e-f)}{Q} z_1 z_2 - \frac{n a_2 b^2 (e-f)}{(c-d-e+f) Q} z_2^2 \\ \quad + \left[\frac{4 n^2 a_2^2 b^2 (e-f)^3}{(c-d-e+f) Q^3} - \frac{2 n^2 a_2^2 b (e-f)^5}{(c-d-e+f)^2 Q^3} \right] z_1^2 z_2 + \dots, \end{cases} \quad (14)$$

donde

$$Q = b(c-d-e+f) - (e-f)^2.$$

Demostración. La demostración de este teorema es similar a la demostración seguida en el Teorema 2.4. \square

Existe un tipo de sistema que por su simplicidad es una representación intermedia entre la FN y la FNSI, que es la que más se utiliza en problemas que se modelan por sistemas de ecuaciones diferenciales, a fin de extraer conclusiones del comportamiento de las soluciones. Llevemos el sistema a la forma cuasinormal FCN [15].

Teorema 2.11. *El cambio de variables*

$$z_1 = s_1 + \bar{h}(s_1, s_2), \quad z_2 = s_2, \quad (15)$$

reduce la FNSI (14) a la FCN

$$\begin{cases} \frac{ds_1}{dt} = -\frac{na_2(e-f)^3}{(c-d-e+f)Q}s_1^2 - \frac{2n^2a_2^2b^2(e-f)^3}{(c-d-e+f)Q}s_1^3 + \dots, \\ \frac{ds_2}{dt} = \frac{b(c-d-e+f) - (e-f)^2}{e-f}s_2 - \frac{na_2b(e-f)}{Q}s_1s_2 + \\ + \frac{2n^2a_2^2(e-f)(c-d-e+f)^2}{Q^3}s_1s_2^2 - \frac{na_2b^2(e-f)}{(c-d-e+f)Q}s_2^2 + \\ + \left[\frac{2na_2b^3(e-f)^3}{(c-d-e+f)Q^2} + (b^4 + b + 1)\frac{4n^2a_2^2(e-f)^4}{Q^3} \right] s_1^2s_2 + \dots, \end{cases} \quad (16)$$

donde $\bar{h}(s_1, 0) = 0$ y los coeficientes de $\bar{h}(s_1, s_2)$ se obtienen de forma única.

Demostración. Se procede de forma similar a como se hizo en el Teorema 2.10. \square

Teorema 2.12. Si $a_2 > 0$ y $c < d + e - f$, entonces la posición de equilibrio es asintóticamente estable; de otro modo es inestable.

Ver [15], en donde se trata un caso similar.

Caso con $(e - f)^2 < b(c - d - e + f)$

Supóngase ahora que

$$\frac{2(c-d)(b+e-f) - (b+c-d)(e-f)}{e-f} = e-f;$$

en este caso, si $(e - f)^2 < b(c - d - e + f)$ las raíces son imaginarias puras, lo cual constituye un caso crítico. La matriz del sistema tiene la forma

$$A_3 = \begin{pmatrix} b & b \\ -(c-d-e+f) & -(e-f) \end{pmatrix}.$$

Teorema 2.13. El cambio de variables

$$v_1 = z_1 + h_1(z_1, z_2), \quad v_2 = z_2 + h_2(z_1, z_2), \quad (17)$$

reduce el sistema

$$\begin{cases} \frac{dv_1}{dt} = bv_1 + bv_2 - na_2v_1^2, \\ \frac{dv_2}{dt} = -(c-d-e+f)v_1 - (e-f)v_2, \end{cases} \quad (18)$$

a la FN

$$\begin{cases} \frac{dz_1}{dt} = w_1z_1 + z_1P(z_1z_2) + iz_1Q(z_1z_2), \\ \frac{dz_2}{dt} = -w_1z_2 + z_2P(z_1z_2) - iz_2Q(z_1z_2). \end{cases} \quad (19)$$

Observación 2.14. Para simplificar las expresiones escribamos el sistema (19) en la forma

$$\begin{cases} \frac{dz_1}{dt} = wi z_1 + Z_1(z_1, z_2), \\ \frac{dz_2}{dt} = -wi + Z_2(z_1, z_2). \end{cases}$$

Demostración. Derivando (17) a lo largo de (18) y (19), obtenemos

$$\begin{cases} \frac{\partial h_1}{\partial z_1} z_1 wi - \frac{\partial h_1}{\partial z_2} wi - h_1 wi = Y_1(z_1 + h_1, z_2 + h_2) - \frac{\partial h_1}{\partial z_1} [z_1 P(z_1 z_2 + iz_2 Q(z_1 z_2))] \\ \quad - \frac{\partial h_1}{\partial z_2} [z_1 P(z_1 z_2 - iz_2 Q(z_1 z_2))] - [z_1 P(z_1 z_2 + iz_2 Q(z_1 z_2))], \\ \frac{\partial h_2}{\partial z_1} wi - \frac{\partial h_2}{\partial z_2} z_2 wi + h_2 wi = Y_2(z_1 + h_1, z_2 + h_2) - \frac{\partial h_2}{\partial z_1} [z_1 P(z_1 z_2 + iz_2 Q(z_1 z_2))] \\ \quad - \frac{\partial h_2}{\partial z_2} [z_1 P(z_1 z_2 - iz_2 Q(z_1 z_2))] - [z_1 P(z_1 z_2 + iz_2 Q(z_1 z_2))], \end{cases}$$

y como

$$\frac{\partial h_1}{\partial z_1} z_1 = p_1 h_1, \quad \frac{\partial h_1}{\partial z_2} z_2 = p_2 h_1, \quad \frac{\partial h_2}{\partial z_1} z_1 = p_1 h_2 \quad \text{y} \quad \frac{\partial h_2}{\partial z_2} z_2 = p_2 h_2,$$

sustituyendo estos productos por sus expresiones respectivas en el sistema anterior tenemos:

$$\begin{cases} (p_1 - p_2 - 1)h_1 wi = Z_1(z_1 + h_1, z_2 + h_2) - \frac{\partial h_1}{\partial z_1} [z_1 P(z_1 z_2 + iz_2 Q(z_1 z_2))] \\ \quad - \frac{\partial h_1}{\partial z_2} [z_1 P(z_1 z_2 - iz_2 Q(z_1 z_2))] - [z_1 P(z_1 z_2 + iz_2 Q(z_1 z_2))], \\ (p_1 - p_2 + 1)h_2 wi = Z_2(z_1 + h_1, z_2 + h_2) - \frac{\partial h_2}{\partial z_1} [z_1 P(z_1 z_2 + iz_2 Q(z_1 z_2))] \\ \quad - \frac{\partial h_2}{\partial z_2} [z_1 P(z_1 z_2 - iz_2 Q(z_1 z_2))] - [z_1 P(z_1 z_2 - iz_2 Q(z_1 z_2))]; \end{cases}$$

cuando

$$(p_1 - p_2 - 1) \neq 0 \quad \text{y} \quad (p_1 - p_2 + 1) \neq 0$$

se obtienen los coeficientes de la series h_1 y h_2 de forma única, y se tiene que

$$h_1 = -\frac{bJ + 2na_2(e-f)wi}{2(c-d-e+f)w^2} z_1^2 - \frac{J - 2na_2(e-f)^2}{(c-d-e+f)w^2} z_1 z_2 - \frac{bJ - 2na_2(e-f)wi}{2(c-d-e+f)w^2} z_2^2 + \dots,$$

$$h_2 = \frac{bJ + 2na_2(e-f)wi}{2(c-d-e+f)w^2} z_1^2 - \frac{J - 2na_2(e-f)^2}{(c-d-e+f)w^2} z_1 z_2 + \frac{J - 2na_2(e-f)wi}{2(c-d-e+f)w^2} z_2^2 + \dots,$$

donde $J = na_2(c-d-e+f)$.

Cuando $p_1 - p_2 - 1 = 0$ se tiene

$$Z_1(z_1, z_2) = \frac{2n^2 a_2^2 (e-f) [2(e-f)^2 - b(c-d-e+f)]}{2(c-d-e+f)^2 w^2} z_1^2 z_2 + \dots - B_1 i z_1^2 z_2 + \dots,$$

y cuando $p_1 - p_2 + 1 = 0$ se tiene

$$Z_2(z_1, z_2) = \frac{2n^2 a_2^2 (e-f) [2(e-f)^2 - b(c-d-e+f)]}{2(c-d-e+f)^2 w^2} z_1^2 z_2 + \dots + B_1 i z_1^2 z_2 + \dots,$$

donde $P(z_1, z_2) = A z_1^2 z_2 + \dots$,

$$A = \frac{2n^2 a_2^2 (e-f) [2(e-f)^2 - b(c-d-e+f)]}{2(c-d-e+f)^2 w^2} + \dots,$$

$Q(z_1, z_2) = B z_1^2 z_2 + \dots$,

$$B = \frac{n^2 a_2^2 [2b(c-d-e+f)(e-f)^2 - b^2(c-d-e+f)^2]}{2(c-d-e+f)^2 w^3} + K,$$

$$K = \frac{n^2 a_2^2 [8(e-f)^4 - 3b^2(c-d-e+f)^2 - 4w^2(e-f)^2]}{2(c-d-e+f)^2 w^3},$$

con lo cual se culmina nuestra demostración. ☑

Teorema 2.15. *Para el caso analizado, se tiene:*

- i) *Si $P(z_1, z_2) = 0$, $i = 1, 2$, la posición de equilibrio es estable.*
- ii) *Si existe un $A_j > 0$ y $A_i = 0$ para todo $i < j$, la posición de equilibrio es inestable.*
- iii) *Si existe un $A_k < 0$ y $A_i = 0$ para todo $i < k$, la posición de equilibrio es asintóticamente estable.*

Demostración.

- i) Sea $V = z_1 z_2$, donde $z_1 = \bar{z}_2$, entonces, derivando V respecto a t a lo largo de las trayectorias del sistema (19) se obtiene $\frac{d(z_1 z_2)}{dt} = 0$, pues $A_i = 0$ para todo i , lo que implica que $z_1 z_2 = F$, donde F es una constante, y como esta es una trayectoria cerrada, es estable.
- ii) Supongamos que $A_j \neq 0$; entonces $\frac{dV}{dt} = A_j(z_1, z_2) + \dots$, $A_i = 0$, y como $A_j > 0$, la posición de equilibrio es inestable.
- iii) Supongamos que $A_k < 0$, $A_i = 0$, $i < k$; entonces $\frac{dV}{dt} = A_k(z_1, z_2)$, y así la posición de equilibrio es asintóticamente estable. \square

Corolario 2.16. *Si $n = 0$, $a_2 = 0$ ó $e = f$, la posición de equilibrio es estable.*

Si $e < f$ y $2(e - f)^2 > b(c - d - e + f)$ ó $e > f$ y $2(e - f)^2 < b(c - d - e + f)$, la posición de equilibrio es asintóticamente estable.

Si $e > f$ y $2(e - f)^2 > b(c - d - e + f)$ ó $e < f$ y $2(e - f)^2 < b(c - d - e + f)$, la posición de equilibrio es inestable.

Demostración. Esto es consecuencia directa del Teorema anterior. \square

Observación 2.17. Las condiciones encontradas para la estabilidad asintótica nos dicen que se podrán encontrar otras posiciones de estabilidad del paciente bajo las cuales esté en estado basal y los valores de los parámetros cumplan con las condiciones descritas.

Siempre y cuando la distancia relativa entre los puntos de reposo sea suficientemente pequeños para poder afirmar que el sistema se mantiene estable, y por lo tanto el paciente estará en estado basal, podemos afirmar que no existen las causas por las cuales se puede producir una crisis vasooclusiva, y se garantiza que el individuo aumente su nivel de vida y longevidad.

Conclusiones

Hemos estudiado las consecuencias cualitativas del mecanismo de reacción para la formación de agregados moleculares de **Hb S** y del modelo matemático asociado, en el caso particular de que ocurra un proceso de cristalización a presión parcial de oxígeno y temperaturas constantes.

- Se realizó un análisis cualitativo a un sistema para el caso en que la cristalización ocurre en etapas intermedias.
- En el análisis cualitativo se llegó a dar condiciones para la existencia de estabilidad asintótica del mismo.
- Se hace referencia al comportamiento de la enfermedad en correspondencia con el estudio cualitativo realizado del sistema.

Referencias

- [1] EATON W. A. and HOFRICHTER J. "Sickle Cell Hemoglobin Polymerization". *Advan. Protein Chem.*, **40** (1990), 63–279.
- [2] FERRONE F. A., HOFRICHTER J. and EATON W. A. "Kinetics of Sickle Hemoglobin Polymerization. II A Double Nucleation Mechanism". *J. Mol. Biol.*, **183** (1985), 611–631.
- [3] SERJEAN G. R. *Sickle Cell Disease*. Second Edition, Oxford University Press, 1992, pp. 631.
- [4] COLOMBO B., GUERCHICOFF E. y MARTÍNEZ G. *Genética y clínica de las hemoglobinas humanas*. Primera Edición, Editora Pueblo y Educación, 1993.
- [5] BRIEHL R.W. and GUZMÁN A. E. "Fragility and Structure of Hemoglobin S Fiber and Gels and Their Consequences for Gelation Kinetics and Rheology". *Blood.*, **83** (1994), N° 2, 573–579.
- [6] WELLEMS T. E. and JOSEPH R. "Crystallization of Deoxyhemoglobin S by Fiber Alignment and Fusion". *J. Mol. Biol.*, **135** (1979), 651–674.
- [7] AGARWAL G., WANG J. C., KWONG S., COHEN S. M., FERRONE F.A., JOSEPHS R. and BRIEHL R. W. "Sickle Hemoglobin Fibers: Mechanisms of Depolymerization". *J. Mol. Biol.*, **322** (2002), 395–412.
- [8] COLOMBO S., SVARCH E. and MARTÍNEZ G. *Introducción al estudio de las hemoglobinopatías*. La Habana: Editorial Científico-Técnica, 1982.
- [9] ELSGOLTZ L. *Ecuaciones diferenciales y cálculo variacional*. Editorial MIR, 1977.
- [10] ESPINOSA E., SVARCH E., MARTÍNEZ G. y HERNÁNDEZ P. "La anemia drepanocítica en Cuba. Experiencias de 30 años". *Rev. Cub. Hematol. /Inmunol /Hemoter.*, **12** (1996), N° 2, 97–105.
- [11] HERRICK J. B. "Peculiar Elongated and Sickle-Shaped Red Blood Corpuscles in a Case of Severe Anemia". *Arch. Intern. Med.*, **6** (1910), 517–521.
- [12] MC PHERSON A. "Current Approaches to Macromolecular Crystallization". *Eur. J. Biochem.*, **189** (1990), 1–23.
- [13] REPILADO J. A., RUIZ. A. I. y BERNALD. A. "Tratamiento analítico e identificación de un modelo matemático de transmisión de enfermedades". *Revista Ciencias Matemáticas*, Universidad de La Habana, Vol. 16, N° 1 (1998).
- [14] NOGUCHI C. T. and SCHECHTER A. N. "The Intracellular Polymerization of Sickle Hemoglobin and Its Relevance to Sickle Cell Disease" (review). *Blood*, **58** (1981), 1057–1068.

- [15] RUIZ Antonio, VELÁZQUEZ A. y BERMÚDEZ J. “Forma cuasinormal generalizada para sistemas de ecuaciones diferenciales”. *Revista de Ciencias Matemáticas*, Vol. X, N° 1 (1989).
- [16] RUIZ Antonio. “Sobre la aplicación de la teoría de las formas normales al estudio de la estabilidad del movimiento en algunos casos críticos”. *Revista de Ciencias Matemáticas*, Vol. X, N° 2 (1989).
- [17] RUIZ Antonio. “Forma cuasi-normal para un sistema de ecuaciones con m pares de valores imaginarios puros”. *Revista de Ciencias Matemáticas*, Vol. X, N° 2 (1989).
- [18] SERJEAN G. R. “The emergencing understanding of sickle cell disease”. *Historical Review. British Journal of Haematology*, **112** (2001), N° 1, 3–18.
- [19] VELÁSQUEZ A., VEGA O., CABAL C., VAILLANT L. R., FERNÁNDEZ A. y RUIZ A. I. “Algoritmo para la identificación y cálculo de coeficientes del sistema de ecuaciones diferenciales que modelan la polimerización de la hemoglobina S”. *Revista Integración*, Vol. 20 (2002), Nos. 1 y 2, 19–26.
- [20] YALE S.H., NAGIB N. y GUTHRIE T. “Approach to the vaso-occlusive crisis in adults with sickle cell disease”. *Am Fam Physician*, **61** (2000), N° 5, 1349–1356, 1363–1364.
- [21] SHAPIRO B. S. *Dolor en Drepanocitosis*. Pain. Clinical Updates. Asociación internacional del estudio del dolor. V, Edición 2, 1997.
- [22] CABAL C. y RUIZ I. *A Mechanism of crystallization processes of hemoglobin S. II.*

SANDY SÁNCHEZ & ANTONIO I. RUIZ
Facultad de Matemática y Computación, Universidad de Oriente
Santiago de Cuba, Cuba.
e-mail: sandys@csd.uo.edu.cu, iruiz@csd.uo.edu.cu

ADOLFO FERNÁNDEZ & CARLOS CABAL
Centro de Biofísica Médica, Universidad de Oriente
Santiago de Cuba, Cuba.
e-mail: adolfo@cbm.uo.edu.cu, cabal@cbm.uo.edu.cu