



**UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO**  
**DIVISIÓN ACADÉMICA DE CIENCIAS BÁSICAS**



---

---

**UN MODELO MATEMÁTICO DEL  
FUNCIONAMIENTO DEL RIÑÓN**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL GRADO DE**

**MAESTRO EN CIENCIAS EN  
MATEMÁTICAS APLICADAS**

PRESENTA

**FERNANDA ISABEL DOMÍNGUEZ PÉREZ**

**DIRECTORES**

**DR. JORGE LÓPEZ LÓPEZ**

**DR. ALEJANDRO PEREGRINO PÉREZ**

Cunduacán, Tab.

Agosto 2024

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

### **Declaración de Autoría y Originalidad**

En la Ciudad de **Cunduacán, Tabasco**, el día **09** del mes **Octubre** del año **2024**, el que suscribe **Fernanda Isabel Domínguez Pérez** alumna(o) de la **División Académica de Ciencias Básicas** con número de matrícula **222A15003**, adscrito a la **Maestría en Ciencias en Matemáticas Aplicadas**, de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, como autor de la Tesis presentada para la obtención del **título**, y titulada **Un modelo matemático del funcionamiento del riñón** dirigida por **Dr. Jorge López López y Dr. Alejandro Peregrino Pérez**.

DECLARO QUE:

La Tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la LEY FEDERAL DEL DERECHO DE AUTOR (Decreto por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones de la Ley Federal del Derecho de Autor del 01 de Julio de 2020 regularizando y aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita. Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad o contenido de la Tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente .

Cunduacán, Tabasco a 09 de octubre del 2024.



Fernanda Isabel Domínguez Pérez.



**UJAT**  
UNIVERSIDAD JUÁREZ  
AUTÓNOMA DE TABASCO

“ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE”



División  
Académica  
de Ciencias  
Básicas



DIRECCIÓN

10 de octubre de 2024

**LIC. FERNANDA ISABEL DOMÍNGUEZ PÉREZ**  
**EGRESADA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS EN**  
**MATEMÁTICAS APLICADAS**  
PRESENTE

Por medio del presente y de la manera más atenta, me dirijo a Usted para hacer de su conocimiento que proceda a la impresión del trabajo titulado **“Un modelo Matemático del funcionamiento del riñón”**, en virtud de que reúne los requisitos para el EXAMEN PROFESIONAL y obtener el grado de Maestro en Ciencias en Matemáticas Aplicadas.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE

**DRA. HERMICENDA PÉREZ VIDAL**  
**DIRECTORA**

C.c.p.- Archivo

DIR'DRA.HPV/JP'DRA.EAM/jkal\*Ja

Km.1 Carretera Cunduacán-Jalpa de Méndez, A.P. 24, C.P. 86690, Cunduacán, Tab., México.  
Tel/Fax: (993) 3581500 Ext. 6702,6701 E-Mail: direccion.dacb@ujat.mx

www.ujat.mx

## Carta de autorización

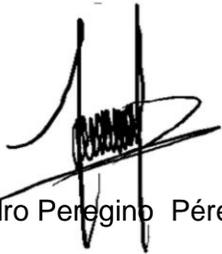
Cunduacán, Tabasco a 08 de Octubre del 2024.

Por medio de la presente manifestamos haber colaborado como AUTORES en la producción, creación y/o realización de la obra denominada Un modelo matemático del funcionamiento del riñón. Con fundamento en el artículo 83 de la Ley Federal del Derecho de Autor y toda vez que, la creación y/o realización de la obra antes mencionada se realizó bajo la comisión de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco; entendemos y aceptamos el alcance del artículo en mención, de que tenemos el derecho al reconocimiento como autores de la obra, y la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco mantendrá en un 100% la titularidad de los derechos patrimoniales por un período de 20 años sobre la obra en la que colaboramos, por lo anterior, cedemos el derecho patrimonial exclusivo en favor de la Universidad.

### COLABORADORES



Dr. Jorge López López



Dr. Alejandro Peregrino Pérez

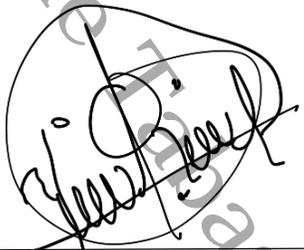


Fernanda Isabel Domínguez Pérez

### TESTIGOS



Luis Oscar León Avalos.



Yanet Del Rocío Vázquez Vargas

## Agradecimientos

*Con dedicación especial al ángel que me impulsó desde el cielo.*

*MI MADRE*

- A Dios por la vida, las oportunidades y los medios necesarios que me da para lograr mi sueño de convertirme en una profesionista en el área que me apasiona.
- A mis padres, Fernando y Mireya por la confianza y el apoyo incondicional que me brindaron durante la carrera.
- A mis asesores de tesis Dr. Jorge López López, Dr. Alejandro Peregrino Pérez por permitirme trabajar bajo su dirección. Por su paciencia, confianza y el apoyo brindado durante la elaboración de esta tesis.

# Índice general

---

Resumen . . . . .	I
Palabras claves . . . . .	II
Marco teórico . . . . .	II
Justificación . . . . .	VI
Preguntas de investigación . . . . .	VII
Hipótesis y supuestos . . . . .	VII
Objetivo general . . . . .	VII
Objetivos específicos . . . . .	VII
Metodología . . . . .	VII
Agradecimientos . . . . .	IX
Introducción . . . . .	1
<b>1. Preliminares</b>	<b>2</b>
1.1. Sistemas diferenciales ordinarios de primer orden no lineales . . . . .	2
1.1.1. Teorema de existencia y unicidad . . . . .	2
1.2. Ecuaciones diferenciales parciales de transporte . . . . .	3
1.3. Ecuaciones diferenciales con retardo . . . . .	4
1.4. Conceptos fundamentales de flujo en sistemas fisiológicos . . . . .	5
<b>2. Fisiología general del riñón y modelado de la filtración glomerular</b>	<b>7</b>
2.1. Fisiología renal . . . . .	7
2.2. Modelado de la filtración glomerular . . . . .	9
2.3. Solución del modelo para la filtración glomerular . . . . .	11
2.3.1. Solución analítica implícita y numérica . . . . .	11
<b>3. Autorregulación</b>	<b>17</b>
3.1. Autorregulación y oscilaciones tubuloglomerulares . . . . .	17
3.1.1. Modelado de la concentración de $Cl^-$ para la autorregulación . . . . .	19

## ÍNDICE GENERAL

---

3.1.2.	Análisis cualitativo de la solución del modelo para la concentración de $Cl^-$ . . . . .	21
3.1.3.	Estabilidad del equilibrio de la solución para la concentración de $Cl^-$ . . . . .	25
<b>4.</b>	<b>Modelado de la reabsorción y la secreción</b>	<b>36</b>
4.1.	El mecanismo de contracorriente en las nefronas . . . . .	36
4.2.	Modelado de la reabsorción y la secreción de agua y sodio . . . . .	37
4.2.1.	Solución del modelo para la reabsorción y secreción . . . . .	40
4.2.2.	Solución del modelo en ausencia de ADH y de aldosterona . . . . .	43
	Conclusión . . . . .	47

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.

## Índice de figuras

---

1. <i>Esquema de una nefrona y las áreas donde tienen lugar cada una de las etapas de formación de la orina.</i> . . . . .	III
2. <i>Diagrama simple del glomérulo.</i> . . . . .	IV
2.1. <i>Desarrollo anatómico del riñón con un enfoque en la estructura de la nefrona [12].</i> . . . . .	8
2.2. <i>Esquema de las etapas de la formación de la orina en la nefrona [9].</i> . . . . .	9
2.3. <i>Modelo tubular del glomérulo [9].</i> . . . . .	11
2.4. <i>Gráfica de la curva <math>q_1(x)</math> correspondiente a <math>Q_d = 125</math>. Para este caso, <math>Q_i = 652.1</math> y <math>Q_e = 527.1</math>, <math>x \in [0, L]</math>.</i> . . . . .	15
2.5. <i>Gráficas de <math>\frac{Q_i}{5}</math> y <math>Q_d</math> contra <math>P_a</math>. En condiciones normales, aproximadamente el 20 % del flujo sanguíneo renal total se dirige hacia los glomérulos para la filtración. Esto significa que alrededor del 20 % del flujo sanguíneo que entra a través de la arteriola aferente se filtra en los glomérulos.</i> . . . . .	15
2.6. <i>Gráficas reales del flujo sanguíneo renal con autorregulación y de la tasa de filtración glomerular [9].</i> . . . . .	16
3.1. <i>A (Diagrama esquemático de una nefrona, que muestra cómo la extremidad ascendente gruesa asciende a la región del glomérulo, permitiendo la autorregulación en la filtración glomerular). B (Estructura del aparato yuxtaglomerular) [9].</i> . . . . .	18
3.2. <i>Esquema del modelo para la concentración de <math>Cl^-</math> en el túbulo ascendente.</i> . . . . .	20
3.3. <i>Comportamiento cualitativo de la función <math>\phi</math>: este flujo es siempre decreciente.</i> . . . . .	21
3.4. <i>Comportamiento cualitativo del flujo adimensional <math>F</math>: este flujo es siempre decreciente.</i> . . . . .	23

## ÍNDICE DE FIGURAS

---

3.5.	<i>Comportamiento de las funciones <math>\gamma</math> para <math>n = 1, 2, 3, 4</math>, con <math>\frac{k}{\mu} = 1</math>. La solución en estado estacionario es estable por debajo de la curva <math>n = 1</math> e inestable por encima de ella. . . . .</i>	29
3.6.	<i>Resultado del paso 1: Malla computacional. . . . .</i>	31
3.7.	<i>Caso estable de las soluciones oscilatorias del modelo de la concentración de <math>Cl^-</math> para la autorregulación, arriba la superficie de la concentración de <math>Cl^-</math> para cada <math>x</math> y <math>t</math>, abajo la curva que pertenece a <math>x = 1</math> para toda <math>t</math>. . . . .</i>	33
3.8.	<i>Caso inestable de las soluciones oscilatorias del modelo de la concentración de <math>Cl^-</math> para la autorregulación, arriba la superficie de la concentración de <math>Cl^-</math> para cada <math>x</math> y <math>t</math>, abajo la curva que pertenece a <math>x = 1</math> para toda <math>t</math>. . . . .</i>	34
3.9.	<i>Gráfica del flujo <math>Q_d</math> con el proceso de autorregulación. . . . .</i>	35
4.1.	<i>Diagrama del modelo de cuatro compartimentos del asa de Henle [9]. . . . .</i>	38
4.2.	<i>Curva de la función <math>y</math> con los valores de los parámetros: <math>P = 0.09, \Delta P_d = 0.15, H_d = 0.1, \rho_d = 0.12, H_c = 0</math>. . . . .</i>	45
4.3.	<i>Curva del flujo <math>Q_d</math> con los valores de los parámetros: <math>P = 0.09, \Delta P_d = 0.15, H_d = 0.1, \rho_d = 0.12, H_c = 0</math>. . . . .</i>	46
4.4.	<i>Curva de la concentración en el túbulo descendente <math>C_d</math>, con valores de los parámetros: <math>P = 0.09, \Delta P_d = 0.15, H_d = 0.1, \rho_d = 0.12, H_c = 0</math>. . . . .</i>	46

## Índice de cuadros

---

3.1. <i>Relación del flujo, la reabsorción y la concentración de cloro en el túbulo ascendente.</i> . . . . .	18
3.2. <i>Acciones que se deben tomar en las arteriolas para aumentar o disminuir el flujo.</i> . . . . .	19
3.3. <i>Tabla del valor de <math>\bar{t}</math> para cada <math>n</math>.</i> . . . . .	30

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.

# Un modelo matemático del funcionamiento del riñón.

## Resumen

Para mantener su funcionalidad óptima, el riñón requiere un meticuloso control del flujo sanguíneo renal. En este trabajo, se presenta un modelo matemático de la hemodinámica renal involucrada en la producción de la orina. Este modelo se compone de tres submodelos: uno para la etapa de filtración glomerular, que da entrada a la sangre que se procesa en el riñón, otro para el proceso de autorregulación renal que define el flujo de sangre que debe entrar al riñón, para mantener su correcto funcionamiento, aún frente a variaciones de la presión sanguínea y el último para las etapas de reabsorción y secreción, correspondiendo la primera al proceso mediante el cual los riñones recuperan sustancias útiles (como agua, glucosa, aminoácidos y ciertos iones) del filtrado glomerular y las devuelven a la sangre y en la segunda los riñones eliminan sustancias no deseadas (como iones de hidrógeno, potasio, amoníaco y ciertos medicamentos) desde la sangre hacia los capilares peritubulares.

## Abstract

To maintain its optimal functionality, the kidney requires meticulous control of renal blood flow. In this paper, a mathematical model of the renal hemodynamics involved in urine production is presented. This model is composed of three submodels: one for the glomerular filtration stage, which gives input to the blood that is processed in the kidney, another for the renal autoregulation process that defines the blood flow that must enter the kidney, to maintain its correct functioning, even in the face of blood pressure variations, and the last one for the reabsorption and secretion stages, the former corresponds to the process by which the kidneys recover useful substances (such as water, glucose, amino acids and certain ions) from the glomerular filtrate and return them to the blood, and in the latter the kidneys eliminate unwanted substances (such as hydrogen ions, potassium, ammonia and certain drugs) from the blood into the peritubular capillaries.

---

## Palabras claves

Hemodinámica renal, filtrado glomerular, secreción renal, reabsorción renal.

## Marco teórico

El torrente sanguíneo arrastra una gran cantidad de sustancias, muchas de las cuales entran al riñón y alguna proporción de estas pasa a formar parte de la orina. Sin embargo, la mayoría de los modelos nefrológicos consideran solo la concentración de una sustancia [9]. Estos modelos se han utilizado con fines terapéuticos para el tratamiento de enfermedades mediante el control de la cantidad de medicamentos administrados [5], y también con fines de diseño de riñones artificiales. En general el modelado del proceso de hemodiálisis se basa en ecuaciones cinético-hemodinámicas [7] o ecuaciones cinético-matemáticas [3], [12].

Junto al cerebro y el corazón, el riñón es un órgano fundamental en el sistema cardiovascular, ya que recibe aproximadamente el 20 % de la sangre que el corazón expulsa hacia el organismo, en cada latido. Entre sus principales funciones se encuentran: regular la presión arterial, eliminar los desechos tóxicos a través de la orina y producir la hormona que estimula la formación de los glóbulos rojos [4]. El proceso de formación de la orina consta de 3 etapas: filtración glomerular, reabsorción y secreción (ver figura 1, que fue tomada de [1]). La principal unidad operativa del riñón se llama nefrona, de la que hay aproximadamente un millón en cada riñón y cada nefrona es capaz de formar orina por sí misma.

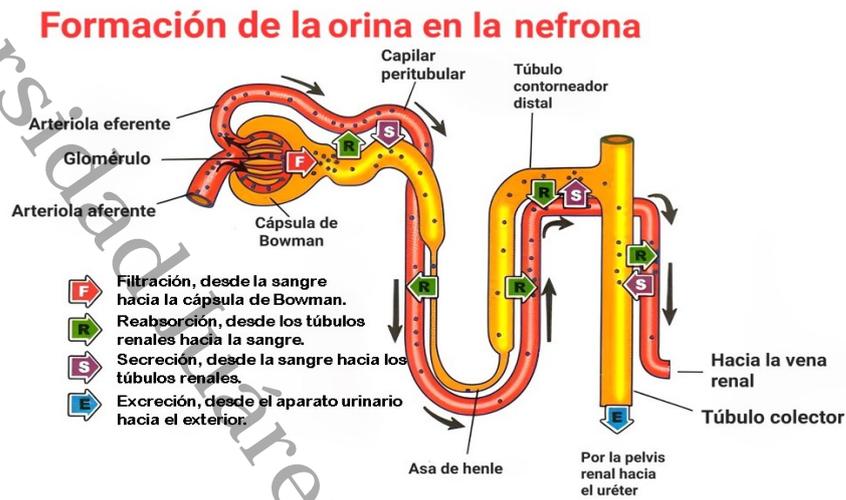
En la etapa de filtración glomerular, el glomérulo filtra el agua y otras sustancias del torrente sanguíneo.

Cada nefrona tiene un glomérulo cuya función es un filtrado inicial de la sangre. El glomérulo consta de una red de capilares envuelto por la cápsula de Bowman (una estructura en forma de copa). La presión arterial de la sangre en los capilares empuja el agua y los solutos pequeños hacia la cápsula de Bowman, a través de una membrana de filtrado. Con esto inicia el proceso de formación de la orina [9].

Aproximadamente el 20 % de la sangre que entra a la nefrona, se filtra hacia la cápsula de Bowman. Tanto las plaquetas como las proteínas plasmáticas y células sanguíneas son demasiado grandes para pasar por el filtro, por lo que, éstas continúan por la arteriola eferente, formando el 80 % del líquido que no se filtró [4].

En la segunda etapa, que es la reabsorción, algunos nutrientes y agua del

Figura 1: Esquema de una nefrona y las áreas donde tienen lugar cada una de las etapas de formación de la orina.



líquido filtrado que fluye por el túbulo renal se reincorporan al torrente sanguíneo. Lo que retorna son grandes cantidades de: aminoácidos, vitaminas, agua, glucosa, parte de la urea, los iones  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $NaHCO_3$  (bicarbonato),  $Cl^-$ ,  $HPO_4$  (fosfato). Estas sustancias salen de los túbulos de las nefronas hacia los capilares peritubulares. Bombas de  $Na^+/K^+ATPasa$  (sodio/potasio), en las células tubulares, transportan los iones en contra de un gradiente de concentración (transporte activo). Además el flujo de iones de sodio impulsa la reabsorción de los demás elementos. En el túbulo contorneado proximal se reabsorben el sodio, el cloruro, la mayor parte de agua, así como los aminoácidos, vitaminas hidrosolubles y casi toda la glucosa, entre otros. Este filtrado es isotónico con el plasma, es decir a igual temperatura tienen la misma presión osmótica.

En la etapa de secreción se lleva a cabo el traspaso de materiales desde los capilares peritubulares hasta los túbulos renales, con el propósito de regular la tasa de dichas sustancias en el torrente sanguíneo y de eliminar otros desechos del cuerpo. Las principales sustancias secretadas son  $K^+$ ,  $H^+$ ,  $NH_4^+$  (iones amonio), creatinina y ciertos fármacos, como la penicilina. Este proceso ocurre en los túbulos contorneados proximal, distal y en el túbulo colector [4].

Las ecuaciones que estudiaremos para modelar el funcionamiento general del riñón [9] son:

Para el filtrado glomerular.

Suponemos que los capilares glomerulares comprenden un tubo unidimensio-

nal con flujo  $q_1$  y que la cápsula de Bowman que los rodea es también un tubo unidimensional con flujo  $q_2$  (ver figura 2). Dado que el flujo a través de los capilares glomerulares es proporcional a la diferencia de presión a través de la pared capilar, en estado estacionario la tasa de cambio del flujo en el capilar satisface la siguiente ecuación diferencial que lleva asociadas dos condiciones de frontera,

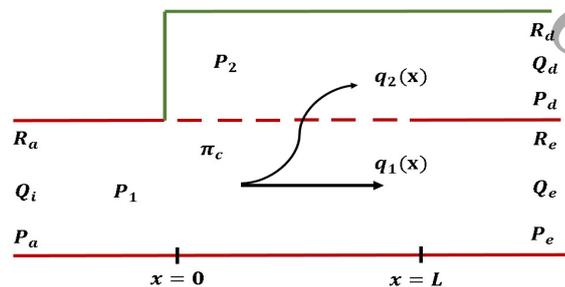
$$\begin{cases} \frac{dq_1}{dx} = K_f(P_2 - P_1 + \frac{\pi_i Q_i}{q_1}), & 0 < x < L, \\ q_1(0) = Q_i, \\ q_1(L) = Q_e, \end{cases} \quad (1)$$

donde :

- $P_1$  y  $P_2$  son las presiones hidrostáticas del fluido en los tubos 1 y 2, respectivamente,
- $\pi_i$  es la presión osmótica de entrada,
- $K_f$  es la tasa de filtración capilar,
- $Q_i$  es el flujo de entrada es decir el flujo en  $x = 0$ ,
- $Q_e$  es el flujo de salida eferente

$Q_i$  y  $Q_e$  son desconocidas y deben determinarse. Esto hace que este problema sea no trivial.

Figura 2: Diagrama simple del glomérulo.



El riñón tiene un proceso de autorregulación que consiste en monitorear la concentración de  $Cl^-$  en la rama ascendente gruesa. Esta concentración está

governada a través del tiempo,  $\tau$ , y a lo largo del tubo,  $y$ , por la EDP de transporte

$$\frac{\partial C}{\partial \tau} + \phi \frac{\partial C}{\partial y} = -R(C), \quad (2)$$

donde  $R(C)$  denota la tasa de eliminación de  $Cl^-$  del tubo mediante el bombeo de  $Na^+$ ,  $C$  es la concentración de  $Cl^-$ ,  $\phi$  denota la velocidad del fluido a lo largo del tubo y se conoce la condición de frontera  $C(0, t) = C_0$ .

Para las etapas de reabsorción y secreción, dividimos el área de la formación de orina en cuatro zonas (la rama descendente,  $d$ , la rama ascendente,  $a$ , el conducto colector,  $c$  y un único compartimento para el intersticio y los capilares peritubulares,  $s$ ) y en cada zona estudiamos el caudal del fluido  $Q_i$  y la concentración de  $Na^+$ ,  $c_i$ ,  $i = d, a, c, s$  (ver figura 2, tomada de [9]).

A las dos ecuaciones anteriores se le adicionan las siguientes 8 EDOS que gobiernan la formación de orina.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{1}{k_d} \frac{dq_d}{dx} = P_s - \pi_s - P_d + 2RT(c_d - c_s), \quad q_d(0) = q_2, \\ \frac{d(q_d c_d)}{dx} = h_d(c_s - c_d), \quad c_d(0) = c_{d0}, \\ \frac{dq_a}{dx} = 0, \quad q_a(L) = -q_d(L), \\ \frac{d(q_a c_a)}{dx} = -p, \quad c_a(L) = c_d(L), \\ \frac{1}{k_c} \frac{dq_c}{dx} = P_s - \pi_s - P_c + 2RT(c_c - c_s), \quad q_c(0) = -q_a(0), \\ \frac{d(q_c c_c)}{dx} = h_c(c_s - c_c), \quad c_c(0) = c_a(0), \\ \frac{dq_s}{dx} = -\frac{d}{dx}(q_d + q_a + q_c), \quad q_s(0) = q_c(L) - q_d(0), \\ \frac{d(q_s c_s)}{dx} = -\frac{d}{dx}(q_d c_d + q_a c_a + q_c c_c), \quad c_s(0) = c_c(L) - c_d(0), \end{array} \right. \quad (3)$$

donde:

- $k_i, i = d, c$ , son las tasas de filtración en el tubo descendente y colector, respectivamente,
- $\pi_s$  es la presión osmótica coloidal en el intersticio,
- $P_i, i = s, d, c$ , son las presiones hidrostáticas en los tubos intersticiales, descendente y colector, respectivamente,

- $R$  es la constante universal de los gases ideales,
- $T$  es la temperatura del fluido ( $RT$  es la resistencia tubular),
- $h_i, i = d, c$ , son la permeabilidad en el tubo descendente y colector,
- $p$  es la tasa de bombeo que depende de concentraciones locales de varios iones.

En la literatura se menciona que 6 de estas ecuaciones, incluyendo las obvias se pueden resolver analíticamente una vez que se resuelva un sistema de ecuaciones de  $2 \times 2$  donde se obtiene 2 de las variables del sistema. Tomando en cuenta la solución de estas ecuaciones, el modelo se reduce después de una adimensionalización al siguiente sistema de ecuaciones:

$$\begin{cases} \rho_d \frac{dQ_d}{dy} = -\Delta P_d + C_d - C_s, \\ \rho_c \frac{dQ_c}{dy} = -\Delta P_c + C_c - C_s, \end{cases} \quad (4)$$

donde  $\rho_j$  son parámetros adimensionales,  $\Delta P_d$  y  $\Delta P_c$  son diferencias de presión en el túbulo descendente y colector respectivamente.  $C_d$ ,  $C_s$  y  $C_c$  dependen de  $Q_d$  y  $Q_c$ , por lo que el problema es no trivial. Con esto resolver el modelo (1)-(3) se reduce a resolver (4).

## Justificación

Las estadísticas muestran que en los últimos años ha ido aumentando el número de personas que presentan problemas renales. Cuando el riñón no filtra la sangre de manera correcta provoca acumulación de residuos y toxinas en el organismo que después de una cierta cantidad resultan perjudiciales; insuficiencia renal terminal (ERT) es cuando el riñón se ha deteriorado en un 15%. Para dar un tratamiento a aquellos pacientes que presentan ERT es necesario entender con exactitud la fisiología del riñón para que se pueda sustituir la función del riñón. Dentro de los tratamientos que se tienen en la actualidad se encuentran la diálisis y la hemodiálisis.

“El filtrado de la sangre” es lo que se realiza en el proceso de hemodiálisis y se da en una membrana artificial que tiene el dializador, la cual opera de acuerdo a unos parámetros hemodinámicos. El ajuste de estos se realiza de forma personalizada y manual de acuerdo a valores determinados sobre el paciente y tomando en cuenta los efectos secundarios como son la hipertensión arterial, cefalea, vómitos y náusea. Estos efectos se podrían evitar si se consigue realizar un control preciso y automático de los parámetros y por eso resulta importante estudiar los modelos dinámicos de la hemodiálisis.

## Preguntas de investigación

¿Es posible simular matemáticamente la hemodinámica renal en los procesos renales básicos involucrados en la producción de orina?

## Hipótesis y supuestos

Es posible modelar con ecuaciones algebraico-diferenciales, la hemodinámica renal en los procesos renales básicos involucrados en la producción de orina. Para esto es suficiente asumir que el tejido renal es homogéneo, que ciertos parámetros fisiológicos son constantes y que la anatomía del riñón puede simplificarse. Además, se supone que el flujo sanguíneo es uniforme, se simplifican las interacciones químicas y se asume la ausencia de patologías. Con estos supuestos, el modelo resultante se puede resolver al menos numéricamente.

## Objetivo general

Resolver cualitativa y numéricamente el modelo (1, 2, 3), en donde en esencia, resolver (3) se reduce a resolver (4).

## Objetivos específicos

1. Estudiar la fisiología del riñón.
2. Estudiar analíticamente las ecuaciones que modelan cada etapa, obteniendo sus soluciones analíticas cuando sea posible.
3. Resolver numéricamente las ecuaciones en cada etapa, en particular resolver las ecuaciones (4).
4. Validar el modelo con parámetros tomados de la literatura.

## Metodología

- Estudio de la fisiología del riñón en [9].
- Estudio analítico y numérico del problema (1) que modela la filtración glomerular siguiendo las ideas de [9] y revisando [6], [10].

- 
- Estudio analítico y numérico del problema (2) que modela la autorregulación siguiendo las ideas de [9] y revisando [8], [10], [2].
  - Resolver las ecuaciones triviales de (3) para incorporarlas en (4).
  - Resolución numérica de las ecuaciones (4).
  - Validación del modelo con parámetros de la literatura [9].

## Introducción

Junto al cerebro y el corazón, el riñón es un órgano fundamental en el sistema cardiovascular, ya que recibe aproximadamente el 20 % de la sangre que el corazón expulsa en cada latido hacia el organismo. Entre sus principales funciones se encuentran: regular la presión arterial, eliminar los desechos tóxicos a través de la orina y producir la hormona que estimula la formación de los glóbulos rojos [4].

Cuando no hay un adecuado funcionamiento del riñón, pueden presentarse enfermedades renales de diversas formas, desde infecciones y cálculos renales hasta enfermedades crónicas como la nefropatía diabética y la enfermedad renal crónica (ERC). Estos son un problema de salud cada vez más importante a nivel global, afectando no solo la vida de los pacientes, sino también generando una carga significativa para los sistemas de salud debido a su alta prevalencia y costos asociados.

Los modelos hemodinámicos renales proporcionan una comprensión profunda sobre los patrones y comportamientos del flujo sanguíneo renal, lo que puede permitir detectar anomalías y disfunciones que de otra manera podrían pasar desapercibidas. Así también contribuyen a tener una perspectiva global e integral del problema, lo que coadyuva a avanzar en el diagnóstico, tratamiento y prevención de las afecciones renales. En este contexto, el propósito de este trabajo es analizar la hemodinámica renal modelando matemáticamente los procesos básicos de la producción de la orina, donde se siguieron las ideas expuestas en [9].

El trabajo de tesis está organizado de la siguiente manera. En el capítulo 1 se exponen herramientas y conceptos básicos de ecuaciones diferenciales tanto ordinarias como parciales, y teoría de flujos, los cuales son necesarios para el desarrollo de los capítulos posteriores. En el capítulo 2 se presenta una breve descripción de las tres etapas del proceso por el cual se forma la orina y se eliminan los productos de desecho del torrente sanguíneo. En este mismo capítulo se presentan y resuelven las ecuaciones que modelan la filtración glomerular. En el capítulo 3 se estudia el modelado matemático del proceso de autorregulación renal mostrando tanto aspectos cualitativos como numéricos de su solución. Finalmente en el capítulo 4 se estudia el modelo para las etapas de reabsorción y secreción, particularizando la solución de un caso en particular.

# Capítulo 1

## Preliminares

---

En este capítulo daremos las herramientas básicas necesarias de ecuaciones diferenciales ordinarias y parciales así como los conceptos básicos de flujos, los cuales se emplean para obtener los resultados que se mostrarán en los capítulos 2, 3 y 4. Para una mejor comprensión de la teoría del capítulo 1 consultar en [2], [8], [9], [10], [11].

### 1.1. Sistemas diferenciales ordinarios de primer orden no lineales

En esta sección revisamos algunos conceptos y teoremas acerca de un sistema de ecuaciones diferenciales no lineales de la forma

$$\dot{x} = f(x), \quad x(0) = x_0, \quad (1.1)$$

donde  $x : I \subset \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$ ,  $f : E \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ ,  $f \in C^1(E)$ ,  $x_0 \in \mathbb{R}^n$ ,  $I$  es un intervalo de  $\mathbb{R}$ ,  $E$  es un subconjunto abierto de  $\mathbb{R}^n$ . El sistema no lineal (1.1) tiene una solución única a través de cada punto  $x_0 \in E$  definido en un intervalo máximo de existencia  $(\alpha, \beta) \subset \mathbb{R}$ . En general, no es posible resolver el sistema no lineal (1.1), sin embargo, se puede dar información cualitativa sobre el comportamiento local y global de las soluciones.

#### 1.1.1. Teorema de existencia y unicidad

**Definición 1.1.1.** Supongamos que  $f \in C^1(E)$  donde  $E$  es un subconjunto abierto de  $\mathbb{R}^n$  y  $C^1(E)$  el espacio de derivadas continuas. Entonces  $x(t)$  es una solución de la ecuación diferencial (1.1) en un intervalo  $I$ , si  $x(t)$  es diferenciable en  $I$  y además para todo  $t \in I$ ,  $x(t) \in E$  y

$$\dot{x}(t) = f(x(t)).$$

Si  $x_0 \in E$ ,  $x(t)$  es una solución del sistema (1.1) con valor inicial  $x(t_0) = x_0$  en un intervalo  $I$ , con  $t_0 \in I$ .

**Teorema 1.1.1** (*Teorema de Existencia y Unicidad*). Sean  $E$  un subconjunto abierto de  $\mathbb{R}^n$ ,  $x_0 \in E$  y  $f : E \rightarrow \mathbb{R}^n$ , con  $f \in C^1(E)$ . Entonces existe  $a > 0$  tal que el problema de valor inicial

$$\dot{x} = f(x), \quad x(0) = x_0, \quad (1.2)$$

tiene una única solución  $x(t)$  definida en el intervalo  $[-a, a]$ .

## 1.2. Ecuaciones diferenciales parciales de transporte

En esta sección revisamos algunos conceptos importantes de las ecuaciones diferenciales parciales de transporte.

**Definición 1.2.1.** Una ecuación diferencial parcial (EDP) es una ecuación que contiene derivadas parciales de una función  $u : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ , llamada la incógnita de la ecuación. Más precisamente, dada una función  $u = u(x_1, x_2, \dots, x_n)$ , una EDP en  $u$  es una ecuación que relaciona, en  $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ , cualquiera de las derivadas parciales de  $u$  con cualquiera otra y/o con  $u$  misma y/o con las variables  $x_1, x_2, \dots, x_n$ . Una EDP tiene la estructura general

$$F(x_1, x_2, \dots, x_n; u, D^1u, \dots, D^m u) = 0, \quad x = (x_1, x_2, \dots, x_n) \in \Omega \subset \mathbb{R}^n.$$

**Definición 1.2.2.** Resolver una EDP en  $u$  de orden  $m$ , en el dominio  $\Omega$ , significa encontrar una función  $u \in C^m(\Omega)$ , que satisfaga idénticamente la EDP en  $\Omega$ , es decir, que se satisfaga para todos los valores de las variables independientes tales que  $(x_1, x_2, \dots, x_n) \in \Omega$ .

**Definición 1.2.3.** En fisiología, una ecuación diferencial parcial (EDP) de transporte en un flujo puede describir, por ejemplo, la difusión de sustancias químicas o la propagación de señales eléctricas a través de medios biológicos, como tejidos o fluidos corporales. Estas ecuaciones son fundamentales para comprender procesos como la difusión de oxígeno y nutrientes en tejidos, el transporte de metabolitos a través de membranas celulares o la propagación de señales nerviosas en el sistema nervioso.

Una forma general de la ecuación diferencial parcial de transporte en fisiología es:

$$\frac{\partial C}{\partial t} + \nabla \cdot (\mathbf{v}C) = D\nabla^2 C,$$

donde:

- $C$  representa la concentración de la sustancia que se está transportando (como oxígeno, glucosa, neurotransmisores, etc.)
- $t$  es el tiempo.
- $\mathbf{v}$  es el vector de velocidad del flujo, que puede ser el flujo sanguíneo en el caso de tejidos vascularizados o el flujo de líquido intersticial en tejidos no vascularizados.
- $D$  es el coeficiente de difusión, que describe la tasa a la que la sustancia se difunde a través del medio.
- $\nabla$  es el operador nabla que representa el gradiente espacial.

La primera parte de la ecuación ( $\frac{\partial C}{\partial t}$ ) describe cómo cambia la concentración de la sustancia en el tiempo. La segunda parte ( $\nabla \cdot (\mathbf{v}C)$ ) describe cómo la sustancia es transportada por el flujo, donde el término  $\mathbf{v}C$  representa la velocidad del flujo multiplicada por la concentración de la sustancia, lo que indica el transporte convectivo. Para el caso de la ecuación (3.1), la velocidad es un escalar ya que no depende del tiempo ni del espacio y el gradiente  $\nabla$  es una derivada parcial. La tercera parte ( $D\nabla^2 C$ ) describe el efecto de la difusión en la propagación de la sustancia a través del medio, en nuestro caso encontraremos un fenómeno de filtración de una sustancia.

### 1.3. Ecuaciones diferenciales con retardo

En esta sección nos introducimos en las ecuaciones diferenciales con retardo por medio de un ejemplo con una ecuación conocida.

Una solución dependiente del tiempo de una ecuación diferencial de retardo (EDR) no está determinada únicamente por su estado inicial en un momento dado sino que, en cambio, se debe dar el perfil de la solución en un intervalo con una longitud igual al retardo (o desfase del tiempo  $\tau$ ). Es decir, necesitamos definir un conjunto de condiciones iniciales de dimensión finita entre  $t = -\tau$  y  $t = 0$ .

**Ejemplo 1.3.1.** Consideremos una ecuación lineal de primer orden

$$\frac{dy}{dt} = ky, \quad y(0) = 1, \quad (1.3)$$

el cual tiene la solución

$$y(t) = e^{kt}. \quad (1.4)$$

Físicamente el conocimiento de la condición inicial  $y(0) = 1$ , nos permite predecir el futuro en cualquier momento  $t$ . El pasado no está involucrado en •

esta solución. Para una EDR, el pasado ejerce su influencia sobre el presente y por lo tanto, sobre el futuro.

La siguiente EDR

$$\frac{dy}{dt} = ky(t - \tau), \quad y(t) = 1, \quad -\tau \leq t < 0, \quad (1.5)$$

dice del lado derecho que depende de  $y$  en el tiempo  $t - \tau$ , donde  $\tau$  se llama retraso o desfase de tiempo. Además, la condición inicial ahora se reemplaza por una función inicial definida en un intervalo de tiempo finito.

### Oscilaciones en la solución de una EDR.

En contraste con la solución exponencial (1.4), la solución de la ecuación (1.5) puede ser oscilatoria. Esto se puede ver buscando una solución particular de la forma

$$y = A \operatorname{sen}(\omega t). \quad (1.6)$$

Reemplazando (1.6) en (1.5)

$$\begin{aligned} \omega A \cos(\omega t) &= kA \operatorname{sen}(\omega t - \omega\tau) \\ &= kA [\operatorname{sen}(\omega t) \cos(\omega\tau) - \cos(\omega t) \operatorname{sen}(\omega\tau)]. \end{aligned}$$

Igualando a 0 los coeficientes  $\cos(\omega t)$  y  $\operatorname{sen}(\omega t)$ . Encontramos las dos condiciones siguientes

$$\cos(\omega t) = 0, \quad \omega = -k \operatorname{sen}(\omega\tau).$$

La primera condición se cumple si  $\omega\tau = \frac{\pi}{2}$  o  $\frac{3\pi}{2}$  y con la segunda condición, obtenemos las siguientes posibilidades

$$\omega\tau = \frac{\pi}{2}, \quad k\tau = -\frac{\pi}{2} \quad (1.7)$$

$$\omega\tau = \frac{3\pi}{2}, \quad k\tau = \frac{3\pi}{2}. \quad (1.8)$$

Para estos valores particulares de  $k\tau$ , el EDR (1.5) admite la solución armónica (1.6)

## 1.4. Conceptos fundamentales de flujo en sistemas fisiológicos

En esta sección revisamos algunos conceptos básicos de flujos, ya que nos ayudarán a tener una mejor comprensión de los capítulos siguientes.

**Definición 1.4.1.** La presión osmótica es la presión necesaria para detener el flujo neto de solvente a través de una membrana semipermeable hacia una solución más concentrada, cuando la membrana permite el paso libre del solvente pero no del soluto. Esta presión se genera debido al gradiente de concentración de solutos a ambos lados de la membrana semipermeable.

La ecuación para calcular la presión osmótica ( $\Pi$ ) en una solución ideal se puede expresar como:

$$\Pi = M \cdot R \cdot T$$

Donde:

- $M$  es la molaridad de la solución, es decir, la concentración del soluto expresada en moles por litro.
- $R$  es la constante de los gases ideales, aproximadamente igual a  $0.0821 \text{ L} \cdot \text{atm}/(\text{mol} \cdot \text{K})$ .
- $T$  es la temperatura absoluta en kelvin.

La presión osmótica es una propiedad coligativa, lo que significa que depende únicamente del número de partículas de soluto presentes en la solución, no de la naturaleza química específica del soluto.

**Definición 1.4.2.** La presión hidrostática es la presión que ejerce un fluido en reposo debido a su peso y a la gravedad. Esta presión aumenta linealmente con la profundidad dentro del fluido. La ecuación básica para calcular la presión hidrostática ( $P$ ) en un punto dentro de un fluido en reposo es:

$$P = \rho \cdot g \cdot h,$$

donde:

- $\rho$  es la densidad del fluido.
- $g$  es la aceleración debido a la gravedad.
- $h$  es la profundidad del punto dentro del fluido, medida perpendicularmente desde la superficie libre del fluido hasta el punto en cuestión.

**Definición 1.4.3.** La resistencia es la fuerza que se opone al movimiento de un fluido a través de un medio. Cuando un fluido fluye a través de un conducto o alrededor de un objeto, encuentra resistencia debido a diversos factores como la viscosidad del fluido, la geometría del medio y la velocidad del flujo. Esta resistencia puede manifestarse de diferentes formas, como la fricción contra las paredes del conducto o la resistencia aerodinámica experimentada por un objeto en movimiento.

## Capítulo 2

# Fisiología general del riñón y modelado de la filtración glomerular

---

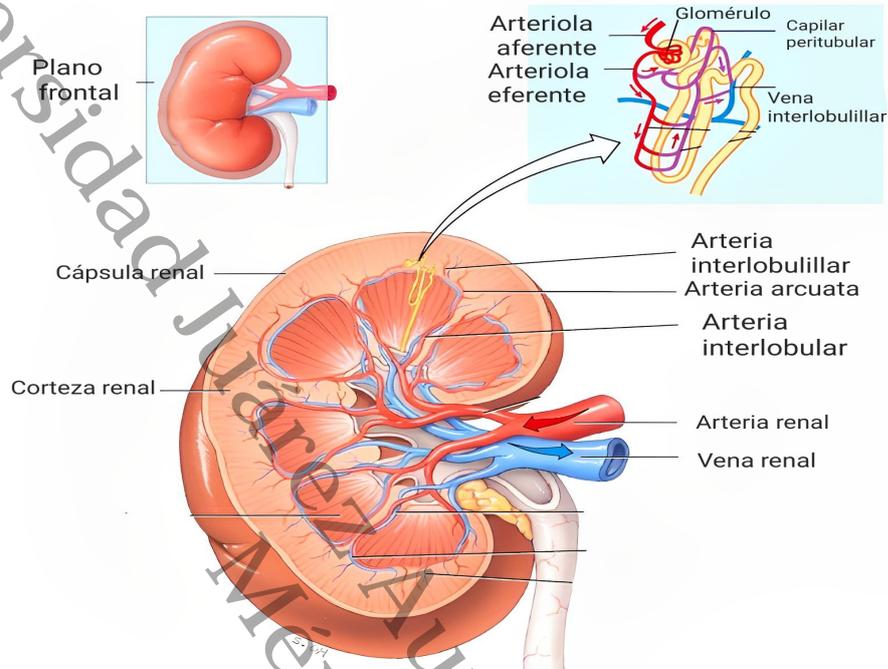
En este capítulo se introducen los elementos del funcionamiento del riñón. El objetivo principal es conocer los procesos por los que se forma la orina y se eliminan los productos de desecho del torrente sanguíneo. Al mismo tiempo iremos modelando matemáticamente estos procesos a través de ecuaciones diferenciales ordinarias y parciales, siguiendo la referencia [9].

### 2.1. Fisiología renal

Los riñones desempeñan dos funciones principales. En primer lugar, eliminan la mayor parte de los desechos del metabolismo corporal, y en segundo lugar, regulan las concentraciones de la mayoría de las sustancias en el cuerpo. La principal unidad operativa del riñón se llama nefrona, de la que hay aproximadamente un millón en cada riñón (ver figura 2.1). Cada nefrona es capaz de formar orina por sí misma, sus principales unidades funcionales son: el glomérulo, a través del cual se filtra la sangre, el aparato yuxtglomerular, mediante el cual se controla el flujo glomerular, y el túbulo largo en el cual el líquido filtrado termina por convertirse en orina [4].

La formación de la orina en el riñón se lleva a cabo en tres etapas: la filtración glomerular, la reabsorción y la secreción (ver esquema en la figura 2.2). La primera etapa, la filtración glomerular es la producción de un filtrado del plasma sanguíneo, este se da a través del glomérulo, el cual está formado por una red de hasta 50 capilares paralelos que se ramifican y anastomosan (se vuelven a unir), cubiertos por células epiteliales y recubiertos por la cápsula de Bowman. La sangre entra en el glomérulo por la arteriola aferente, la presión de la sangre en el glomérulo hace que el líquido se filtre •

Figura 2.1: *Desarrollo anatómico del riñón con un enfoque en la estructura de la nefrona [12].*

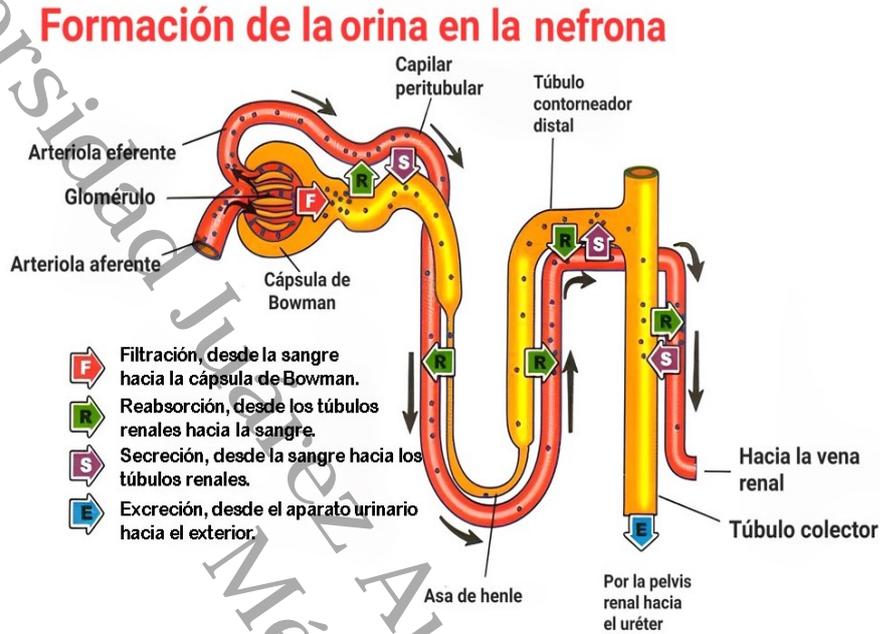


en la cápsula de Bowman, filtrando todas las sustancias disueltas de pequeño peso molecular, el líquido que no se pudo filtrar sale por la arteriola eferente. La membrana glomerular es casi completamente impermeable a todas las proteínas plasmáticas. En consecuencia, el filtrado glomerular es casi plasma, excepto que no contiene una cantidad significativa de proteínas [9].

La cantidad de filtrado que se forma cada minuto se denomina tasa de filtración glomerular y en una persona normal tiene un promedio de 125 ml/min. La fracción de flujo plasmático renal que se convierte en filtrado glomerular suele ser de alrededor del 20%. Más del 99% del filtrado se reabsorbe en los túbulos, y la pequeña parte restante pasa a la orina.

Hay tres presiones que afectan a la tasa de filtración glomerular. Estas son la presión dentro de los capilares glomerulares que promueven la filtración, la presión dentro de la cápsula de Bowman que se opone a la filtración y la presión osmótica coloidal de las proteínas plasmáticas dentro de los capilares que se opone a la filtración.

Figura 2.2: Esquema de las etapas de la formación de la orina en la nefrona [9].



## 2.2. Modelado de la filtración glomerular

Para modelar matemáticamente la dinámica del filtrado glomerular [9], suponemos que los capilares glomerulares se distribuyen en una región en forma de un tubo unidimensional con flujo  $q_1$  y que la cápsula de Bowman que lo rodea también tienen la misma forma y flujo  $q_2$  (ver figura 2.3). Suponemos que el filtrado glomerular se da a través de una pared capilar de longitud  $L$  (línea punteada de la figura 2.3). Dado que el flujo a través de los capilares glomerulares es proporcional a la diferencia de presión a través de la pared capilar en estado estacionario, la tasa de cambio del flujo en el capilar está dada por la ecuación diferencial ordinaria

$$\frac{dq_1}{dx} = K_f(P_2 - P_1 + \pi_c), \quad (2.1)$$

donde

- $P_1$  y  $P_2$  son las presiones hidrostáticas del fluido en los tubos 1 y 2 respectivamente y satisfacen las siguientes relaciones:

$$P_a - R_a Q_a = P_1, \quad (2.2)$$

$$P_1 - P_e = R_e Q_e, \quad (2.3)$$

$$P_2 - P_d = R_d Q_d, \quad (2.4)$$

donde  $P_i$  representa las presiones,  $R_i$  las resistencias y  $Q_i$  los flujos. Aquí,  $i = a, e, d$  y  $a$  hace referencia a la arteriola aferente,  $e$  hace referencia a la arteriola eferente y  $d$  hace referencia al túbulo descendente.  $Q_i$  denota el flujo de entrada, es decir el flujo en  $x = 0$ .

- $K_f$  es la tasa de filtración capilar.
- $\pi_c$  es la presión osmótica tanto de las proteínas suspendidas como de otras sustancias de alto peso molecular y depende de  $q_1$ .

El flujo  $Q_a$  experimenta cambios como parte de un proceso de autorregulación, el cual será explicado a detalle en el siguiente capítulo. Como consecuencia de dicho proceso, se tiene el flujo  $Q_i$ .

La ecuación diferencial (2.1) lleva asociadas dos condiciones de frontera, lo que resulta en el problema de valor de frontera

$$\begin{cases} \frac{dq_1}{dx} = K_f(P_2 - P_1 + \pi_c), & 0 < x < L, \\ q_1(0) = Q_i, \\ q_1(L) = Q_e, \end{cases} \quad (2.5)$$

donde  $Q_i$  y  $Q_e$  son desconocidas y deben determinarse. Esto hace que este problema sea no trivial.

Sabemos que la presión osmótica  $\pi_c$ , satisface la ecuación empírica

$$\pi_c = RTc,$$

donde:  $R$  es la constante universal de los gases ideales,  $T$  es la temperatura y  $c$  es la concentración molar o molaridad de la disolución, medida en mol/lit, la cual puede ser variable. Así que en nuestro caso,

$$\pi_c = RTc(x).$$

Dado que las proteínas grandes no pasan por el filtro, tenemos que la ecuación de conservación a lo largo del tubo 1 esta dada por:

$$c_a Q_i = c(x) q_1(x), \quad (2.6)$$

donde  $c_a$  es la concentración de entrada y  $Q_i$  es el flujo de entrada. Despejando  $c$  de (2.6) y sustituyendo en (2.5) se sigue que

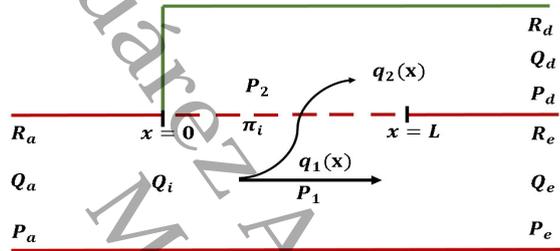
$$\pi_c = RT \left( \frac{c_a Q_i}{q_1} \right),$$

entonces

$$\pi_c = RT \left( \frac{c_a Q_i}{q_1} \right) = RT c_a \left( \frac{Q_i}{q_1} \right) = \pi_i \left( \frac{Q_i}{q_1} \right), \quad (2.7)$$

donde  $\pi_i = RT c_a$  es la presión osmótica de entrada. Dado que la caída de presión hidrostática en el glomérulo es pequeña comparada con la caída de presión en las arteriolas aferentes y eferentes, tomamos  $P_1$  y  $P_2$  como constantes.

Figura 2.3: Modelo tubular del glomérulo [9].



Así que el modelo completo de la filtración glomerular, resulta como sigue:

$$\begin{cases} \frac{dq_1}{dx} = K_f(P_2 - P_1) + \pi_i \frac{Q_i}{q_1}, & 0 < x < L, \\ q_1(0) = Q_i, \\ q_1(L) = Q_e, \\ P_a - R_a Q_a = P_1, \\ P_1 - P_e = R_e Q_e, \\ P_2 - P_d = R_d Q_d. \end{cases} \quad (2.8)$$

## 2.3. Solución del modelo para la filtración glomerular

### 2.3.1. Solución analítica implícita y numérica

Con las siguientes simplificaciones algebraicas

$$\begin{aligned} c_1 &= K_f(P_2 - P_1), \\ c_2 &= K_f Q_i \pi_i, \\ y &= q_1. \end{aligned} \quad (2.9)$$

La EDO en (2.8) toma la forma

$$\frac{dy}{dx} = c_1 + \frac{c_2}{y}.$$

Esta EDO se puede resolver por el método de separación de variables. Por lo que la solución está definida implícitamente por

$$\frac{1}{c_1} \left[ y - \frac{c_2}{c_1} \ln(c_1 y + c_2) \right] = x + C. \quad (2.10)$$

Entonces regresando a  $q_1$ , ésta satisface

$$\frac{1}{c_1} \left[ q_1 - \frac{c_2}{c_1} \ln(c_1 q_1 + c_2) \right] = x + C. \quad (2.11)$$

Usando la condición inicial  $q_1(0) = Q_i$  determinamos la constante de integración  $C$ , la cual está dada por

$$C = \frac{1}{c_1} \left[ Q_i - \frac{c_2}{c_1} \ln(c_1 Q_i + c_2) \right].$$

Sustituyendo este valor en (2.11), se obtiene

$$\frac{1}{c_1} \left[ y - \frac{c_2}{c_1} \ln(c_1 y + c_2) \right] = x + \frac{1}{c_1} \left[ Q_i - \frac{c_2}{c_1} \ln(c_1 Q_i + c_2) \right]. \quad (2.12)$$

Al usar la condición de frontera  $q_1(L) = Q_e$  en (2.12), se llega a

$$\frac{1}{c_1} \left[ Q_e - \frac{c_2}{c_1} \ln(c_1 Q_e + c_2) \right] = L + \frac{1}{c_1} \left[ Q_i - \frac{c_2}{c_1} \ln(c_1 Q_i + c_2) \right].$$

Si multiplicamos por  $c_1$  la ecuación anterior obtenemos

$$Q_e - \frac{c_2}{c_1} \ln(c_1 Q_e + c_2) = c_1 L + Q_i - \frac{c_2}{c_1} \ln(c_1 Q_i + c_2).$$

Haciendo manipulaciones algebraicas, se llega a

$$Q_e + \frac{c_2}{c_1} \left[ \ln \left( \frac{c_1 Q_i + c_2}{c_1 Q_e + c_2} \right) \right] = Q_i + c_1 L.$$

Por último al multiplicar por  $\frac{1}{Q_i}$  la ecuación anterior, nos queda

$$\frac{Q_e}{Q_i} + \frac{c_2}{c_1 Q_i} \left[ \ln \left( \frac{c_1 Q_i + c_2}{c_1 Q_e + c_2} \right) \right] = 1 + \frac{c_1 L}{Q_i}.$$

Sustituyendo  $c_1, c_2$  dados en (2.9), se obtiene

$$\frac{Q_e}{Q_i} + \frac{k_f Q_i \pi_i}{k_f (P_2 - P_1) Q_i} \ln \left( \frac{k_f (P_2 - P_1) Q_i + k_f Q_i \pi_i}{k_f (P_2 - P_1) Q_e + k_f Q_i \pi_i} \right) = 1 + \frac{k_f (P_2 - P_1) L}{Q_i}.$$

Simplificando:

$$\frac{Q_e}{Q_i} + \frac{\pi_i}{(P_2 - P_1)} \ln \left[ \frac{(P_2 - P_1) Q_i + Q_i \pi_i}{(P_2 - P_1) Q_e + Q_i \pi_i} \right] = 1 + \frac{k_f (P_2 - P_1) L}{Q_i}.$$

Definiendo  $\alpha = \frac{\pi_i}{(P_1 - P_2)}$  y sustituyendo se obtiene

$$\frac{Q_e}{Q_i} + \frac{\pi_i}{\alpha} \ln \left[ \frac{\frac{-\pi_i}{\alpha} Q_i + Q_i \pi_i}{\frac{-\pi_i}{\alpha} Q_e + Q_i \pi_i} \right] = 1 + \frac{k_f \left( \frac{-\pi_i}{\alpha} \right) L}{Q_i},$$

o de forma equivalente

$$\frac{Q_e}{Q_i} - \alpha \ln \left[ \frac{\pi_i Q_i \left( 1 - \frac{1}{\alpha} \right)}{\pi_i \left( Q_i - \frac{Q_e}{\alpha} \right)} \right] = 1 - \frac{K_f \pi_i L}{\alpha Q_i}.$$

Para finalizar, simplificando el argumento del logaritmo se llega a la expresión

$$\frac{Q_e}{Q_i} + \alpha \ln \left[ \frac{\frac{Q_e}{Q_i} - \alpha}{1 - \alpha} \right] = 1 - \frac{K_f \pi_i L}{\alpha Q_i}. \quad (2.13)$$

En resumen hasta ahora tenemos la solución implícita para  $q_1$  dada por (2.11) y la de  $Q_e, Q_i$  dada por (2.13). Además tenemos la relación  $Q_i = Q_e + Q_d$ , así que si damos un valor para  $Q_d$  podemos resolver (2.13) (utilizando un simple algoritmo de bisección, explicado posteriormente) para  $Q_e$  y obtener  $Q_i$  o de igual forma resolver (2.13) para  $Q_i$  y obtener  $Q_e$ . También obtenemos  $P_a$ , vía la relación (2.2). Aún con esto no podemos obtener una fórmula explícita para  $q_1$  pero sí podemos resolver numéricamente la ecuación diferencial para  $q_1$  y tener su gráfica.

### Solución numérica

Los valores típicos de los parámetros son  $P_1 = 60, P_2 = 18, P_a = 100, P_e = 18, P_d = 14 - 18, \pi_i = 25 \text{ mmHg}$ , con  $Q_i = 650, Q_d = Q_i - Q_e = 125 \text{ ml/min}$ . Estos valores corresponden a una dinámica estacionaria del riñón, donde los parámetros permanecen constantes. La solución del modelo con estos parámetros se ilustra en la figura 2.4 para  $q_1$  obtenida cuando  $Q_d = 125$ . Si quisiéramos estudiar el funcionamiento del riñón en estado no estacionario, por ejemplo, en una situación donde variara la presión de la arteria aferente •

$P_a$  entonces esto haría variar todos los demás parámetros. Los flujos y las presiones varían en función de la presión arterial. Para entender algo de esta variación, se dan valores para  $Q_d$ , las resistencias  $R_a$  y  $R_e$  y las presiones  $P_e$ ,  $P_d$  y  $\pi_i$  especificadas y fijadas en niveles típicos. Con esto, resolvemos (2.13) para  $Q_i$  y  $Q_e$ , a partir de ello, las presiones correspondientes  $P_1$ ,  $P_2$ ,  $P_a$  se determinan con ayuda de (2.2)-(2.4), y se grafican (como se muestran en la figura 2.5) la tasa de flujo sanguíneo renal  $Q_i$  y la tasa de flujo de filtración glomerular  $Q_e$  como funciones de la presión arterial  $P_a$ . Sin embargo, en la realidad (según los datos mostrados en la figura 2.6), la tasa de filtración glomerular permanece relativamente constante incluso cuando la presión arterial varía entre 75 y 160 mmHg, lo que sugiere que existe cierta autorregulación en la tasa de filtración y por tanto en las tasas de flujo  $Q_i$ . Este fenómeno lo estudiaremos en el siguiente capítulo.

### Método de bisección para encontrar $Q_i$ .

Para encontrar a  $Q_i$ , realizamos el método de bisección para la ecuación (2.13) de la siguiente manera. Dada

$$f(Q_i) = \frac{Q_e}{Q_i} + \alpha \ln \left[ \frac{Q_e - \alpha}{Q_i - \alpha} \right] = 1 - \frac{K_f \pi_i L}{\alpha Q_i}. \quad (2.14)$$

Con los valores típicos de los parámetros  $L = 1$ ,  $\pi_i = 25.0$ ,  $K_f = 8.8$ ,  $R_a = 4.0/65$ ,  $R_e = 42.0/525$ ,  $R_d = 2.0/125$ ,  $P_d = 16.0$ ,  $P_e = 18.0$ .

Definimos los valores para el bucle de las  $Q_d$ , de forma que vayan de 105 a 145, de uno en uno. Después para cada  $Q_d$ , se define  $a = 580$  y  $b = 900$  (estos serán los extremos del intervalo donde se aplicará el método). Dividimos iterativamente el intervalo en dos mitades, calculamos el punto medio  $c = \frac{a+b}{2}$ , y evaluamos  $f(c)$ . Si  $f(c) = 0$ , entonces  $c$  es la raíz; si  $f(a)$  y  $f(c)$  tienen signos opuestos, se reemplaza  $b$  por  $c$ , de lo contrario, se reemplaza  $a$  por  $c$ . Este proceso se repite hasta que el intervalo sea lo suficientemente pequeño o  $f(c)$  esté suficientemente cerca de cero, garantizando la convergencia a la raíz de la ecuación. Reemplazamos  $a$  por  $Q_i$ .

Después obtenemos para cada  $Q_d$ , su  $Q_e$ ,  $P_1$ ,  $P_2$ ,  $P_a$ , correspondiente, vía las relaciones (2.2), (2.3), (2.4). Finalmente graficamos las  $Q_d$  contra las  $P_a$ . Esto se muestra en la figura 2.5.

Figura 2.4: Gráfica de la curva  $q_1(x)$  correspondiente a  $Q_d = 125$ . Para este caso,  $Q_i = 652.1$  y  $Q_e = 527.1$ ,  $x \in [0, L]$ .

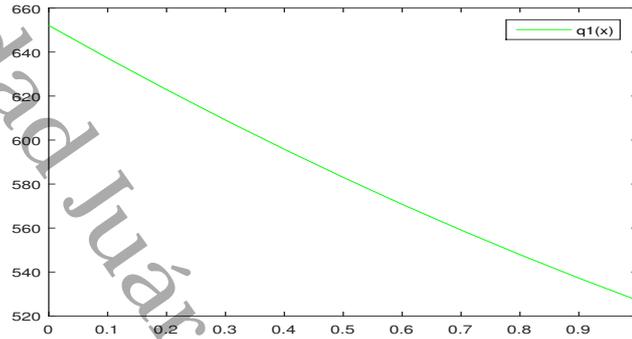


Figura 2.5: Gráficas de  $\frac{Q_i}{5}$  y  $Q_d$  contra  $P_a$ . En condiciones normales, aproximadamente el 20 % del flujo sanguíneo renal total se dirige hacia los glomérulos para la filtración. Esto significa que alrededor del 20 % del flujo sanguíneo que entra a través de la arteriola aferente se filtra en los glomérulos.

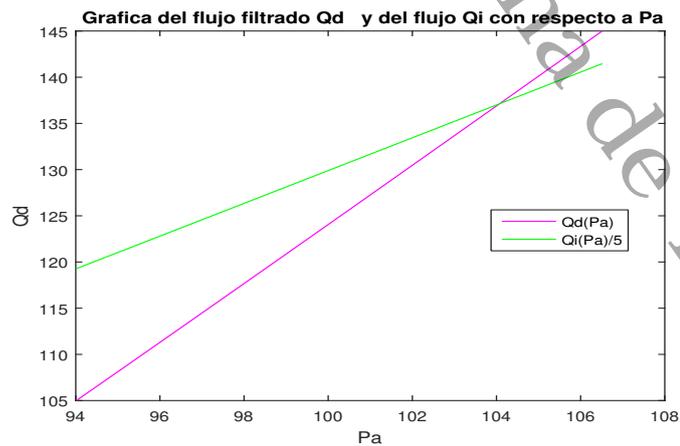
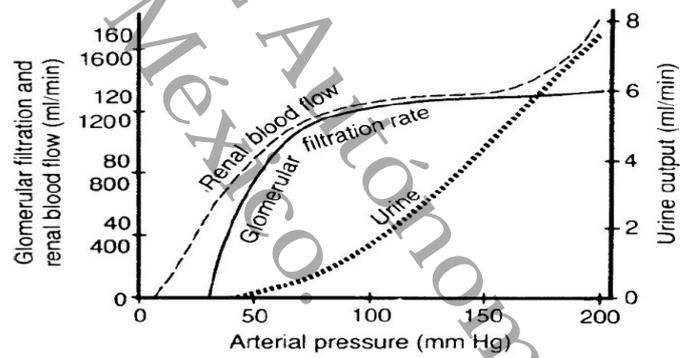


Figura 2.6: Gráficas reales del flujo sanguíneo renal con autorregulación y de la tasa de filtración glomerular [9].



## Capítulo 3

# Autorregulación

---

En este capítulo, se abordará el mecanismo de autorregulación renal con un énfasis en la influencia determinante del cloro ( $Cl^-$ ) en este proceso. Analizaremos el modelo dado por una ecuación diferencial parcial de transporte. Veremos cómo la nefrona, específicamente al final del asa ascendente de Henle, monitorea la concentración de  $Cl^-$ . Si se encuentra fuera de los parámetros normales, manda una señal a las arteriolas aferente y eferente. Estas responden y se adaptan dinámicamente para volver a tener un buen flujo en la filtración glomerular, ver la referencia [9].

### 3.1. Autorregulación y oscilaciones tubuloglomerulares

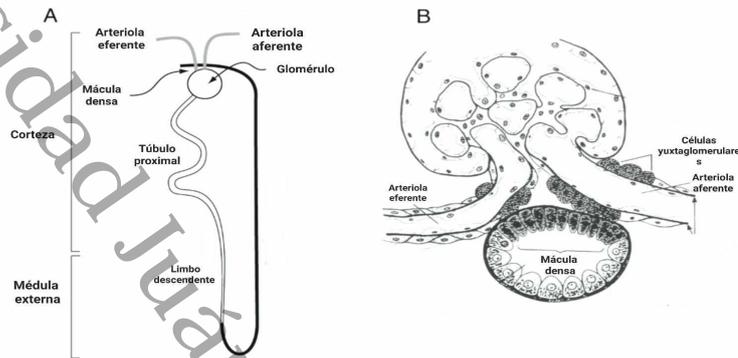
Por lo que se concluyó en el capítulo anterior, es claro que el riñón necesita regular la tasa de filtración glomerular. Cuando el flujo de filtrado es muy lento, se espera que haya una alta reabsorción, lo que impide al riñón eliminar los desechos necesarios. Por otro lado, si el flujo es demasiado rápido, los túbulos no pueden reabsorber ciertas sustancias que deben ser conservadas, resultando en la pérdida de valiosos componentes en la orina [9].

El glomérulo regula la velocidad a la que ocurre la filtración glomerular, monitoreando y reaccionando a la cantidad de ( $Cl^-$ ) al final del asa ascendente grueso del asa de Henle.

Después de descender hacia la médula renal, el asa de Henle se acerca nuevamente a las arteriolas aferentes y eferentes en el glomérulo (Fig. 3.1 A). En este punto, se encuentra el complejo yuxtaglomerular, que está formado por células de la mácula densa en el túbulo distal y células yuxtaglomerulares en las paredes de las arteriolas aferentes y eferentes (como se muestra en la Fig. 3.1 B).

La función principal del túbulo ascendente grueso del asa de Henle es bom-

Figura 3.1: A (Diagrama esquemático de una nefrona, que muestra cómo la extremidad ascendente gruesa asciende a la región del glomérulo, permitiendo la autorregulación en la filtración glomerular). B (Estructura del aparato yuxtaglomerular) [9].



bear iones de sodio ( $Na^+$ ) fuera de éste hacia el espacio intersticial, siendo casi totalmente impermeable al agua. Si la velocidad de flujo es lenta a través del túbulo, habrá una mayor reabsorción y una concentración de ( $Cl^-$ ) baja al final del túbulo que esta conectada con la mácula densa y el glomérulo. Por otro lado, cuando la velocidad de flujo es alta, hay una baja reabsorción y se produce una mayor concentración de ( $Na^+$ ) y ( $Cl^-$ ) en la mácula densa. Esto se resume en el cuadro 3.1.

Cuadro 3.1: Relación del flujo, la reabsorción y la concentración de cloro en el túbulo ascendente.

Flujo del túbulo ascendente	Reabsorción	$C(L, \tau)$
Caso 1: lento	Alta	Baja
Caso 2: rápido	Baja	Alta

Para normalizar el flujo del túbulo ascendente grueso, ya sea porque éste sea lento o rápido, las células de la mácula densa responden a la disminución de la concentración de  $NaCl$  (a través de un mecanismo no completamente conocido) liberando un vasodilatador que aumenta o disminuye la resistencia de las arteriolas aferentes. Cuando el flujo es lento, las células yuxtaglomerulares liberan renina, una enzima que promueve la formación de angiotensina II, la cual constriñe las arteriolas eferentes. Esto resulta en un aumento simultáneo del flujo de filtrado a través del glomérulo. Esto lo conoceremos

como el caso 1. En cambio cuando el flujo es rápido, la concentración de NaCl en la mácula densa aumenta, se disminuye la resistencia de la arteriola aferente y aumenta la resistencia de la arteriola eferente, lo que disminuye la tasa de filtración y el flujo a lo largo del túbulo. Esto lo llamaremos el caso 2. Ver cuadro 3.2.

Cuadro 3.2: *Acciones que se deben tomar en las arteriolas para aumentar o disminuir el flujo.*

Flujo $q_1$	Filtración	$P_1$	$R_a$	$R_e$
Aumentar	Aumentar	Aumentar	Disminuir	Disminuir
Disminuir	Disminuir	Disminuir	Disminuir	Aumentar

A modo de resumen, para saber cuál es el estado del flujo se monitorea la concentración de cloro en la última sección del túbulo ascendente grueso y se envía una señal de acción a las arteriolas, la cual tarda cierto período de tiempo en llegar y ejecutarse (ver figura 3.2). La acción de esta señal se refleja en las arteriolas aferente y eferente (dos últimas columnas del cuadro 3.2) y tienen como efecto la modificación respectiva de la presión, del flujo y de la concentración.

El control basado en este monitoreo y las acciones sobre las arteriolas producen oscilaciones en el flujo y las presiones, en particular en el túbulo proximal.

### 3.1.1. Modelado de la concentración de $Cl^-$ para la autorregulación

Un modelo sencillo de las oscilaciones tubuloglomerulares [9], se centra en el papel de la concentración de cloruro en la rama ascendente gruesa. Para modelar matemáticamente esta dinámica, suponemos que la rama ascendente gruesa tiene forma de un tubo unidimensional de longitud  $L$  y radio constante, a través del cual el ( $Cl^-$ ) es transportado y al mismo tiempo bombeado a través de las paredes del túbulo (es el ( $Na^+$ ) el que se elimina activamente, pero como el ( $Cl^-$ ) sigue pasivamente, el efecto es el mismo). Supondremos que la concentración de cloruro es uniforme en cada sección transversal. Si usamos una coordenada  $y$  para describir cada sección transversal del túbulo y dado los supuestos que hemos mencionado, denotamos por  $C(y, \tau)$  la concentración de  $Cl^-$  en la sección transversal asociada con  $y$  en el momento  $\tau$ .

y modelamos esa concentración con la siguiente ecuación diferencial parcial de transporte

$$\frac{\partial C}{\partial \tau} + \phi(C(L, \tau - \bar{\tau})) \frac{\partial C}{\partial y} = -R(C), \quad y \in (0, L), \tau \in (0, \infty), \quad (3.1)$$

donde  $R(C)$  representa la tasa de eliminación de  $(Cl^-)$  del tubo mediante el bombeo de  $(Na^+)$  y  $\phi \frac{\partial C}{\partial y}$  la tasa de cloro que pasa a través de cada sección transversal. Consideramos las expresiones siguientes para  $R(C)$  y el flujo  $\phi$ :

$$R(C) = r_c C, \quad (3.2)$$

$$\phi(C) = F_o + F_\delta \tanh(\alpha(\bar{C} - C)), \quad (3.3)$$

con  $\alpha$  constante,  $F_\delta$  una diferencia de presiones,  $F_o$  el flujo óptimo o de referencia de una persona normal y  $\bar{C}$  la concentración de  $Cl^-$  para la cual  $\phi$  tiene un punto de inflexión, constante. A esta ecuación de transporte le asociamos la condición inicial  $C(0, \tau) = C_0 \equiv cte$ .

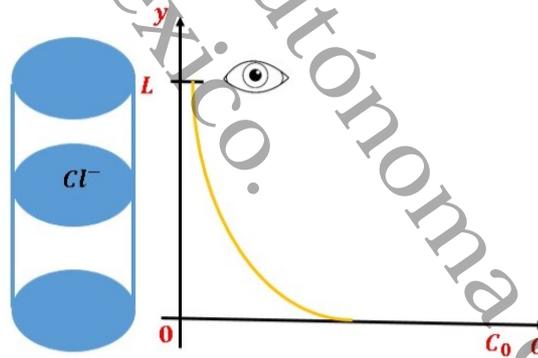
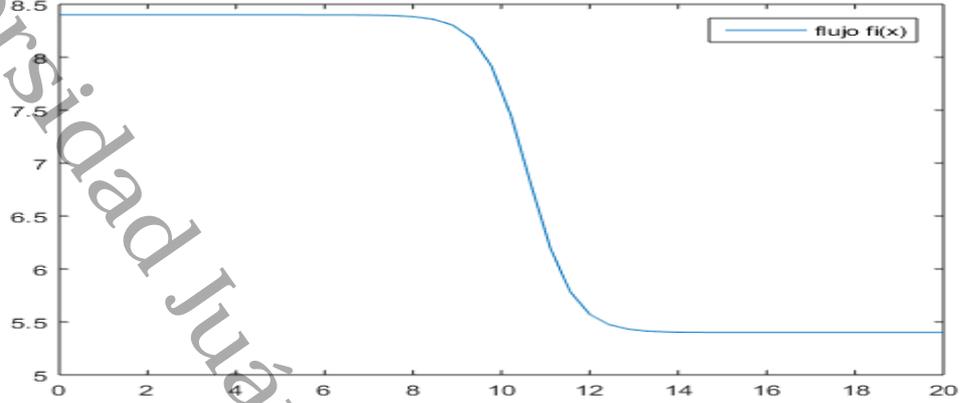


Figura 3.2: Esquema del modelo para la concentración de  $Cl^-$  en el túbulo ascendente.

Tenemos que  $\phi$  es una función decreciente de  $C$  ya que  $\phi'(C) = -F_\delta \operatorname{sech}^2(\alpha(\bar{C} - C)) < 0$ . En la figura 3.3 se muestra un ejemplo de  $\phi$  con los valores  $F_o = 6.9$ ,  $F_\delta = 1.5$ ,  $\bar{C} = 10.6$  y  $\alpha = 7$ .

Figura 3.3: Comportamiento cualitativo de la función  $\phi$ : este flujo es siempre decreciente.



### 3.1.2. Análisis cualitativo de la solución del modelo para la concentración de $Cl^-$

Introducimos el cambio de variable

$$y = Lx, \tau = \frac{L}{F_o}t, C(y, \tau) = C_0c(x, t),$$

y definimos

$$\bar{\tau} = \frac{L}{F_o}\bar{t}, K_1 = \frac{F_\delta}{F_o}, K_2 = C_0,$$

donde  $\bar{\tau}$  es el periodo de retardo de la información. Esto es, cuando se modifica la concentración de  $NaCl$  en la mácula densa, la resistencia de la arteriola aferente cambia sólo después de un retraso de tiempo. Así,  $\phi$  es una función de la concentración de  $(Cl^-)$  en la mácula densa en un momento anterior, es decir, una función de  $C(L, \tau - \bar{\tau})$ . Tomando en cuenta los cambios de variable,

$$C(y, \tau) = C(Lx, \frac{L}{F_o}t) = C_0c(x, t). \quad (3.4)$$

Si derivamos con respecto a  $\tau$

$$\frac{\partial C}{\partial \tau} = C_0 \frac{\partial c}{\partial t} \frac{dt}{d\tau} = C_0 \frac{\partial c}{\partial t} \frac{F_o}{L},$$

y si derivamos con respecto a  $y$ , obtenemos

$$\frac{\partial C}{\partial y} = C_0 \frac{\partial c}{\partial x} \frac{dx}{dy} = C_0 \frac{\partial c}{\partial x} \frac{1}{L}.$$

Con esto tenemos que la función  $c(x, t)$  satisface la EDP

$$C_0 \frac{\partial c}{\partial t} \frac{F_o}{L} + \phi(C(L, \tau - \bar{\tau})) C_0 \frac{\partial c}{\partial x} \frac{1}{L} = -r_c C_0 c.$$

Al multiplicar por  $\frac{L}{F_o C_0}$  esta ecuación nos queda

$$\frac{\partial c}{\partial t} + \frac{1}{F_o} \phi(C(L, \tau - \bar{\tau})) \frac{\partial c}{\partial x} = -r_c c \frac{L}{F_o} = (-r_c \frac{L}{F_o}) c.$$

Además tenemos que el coeficiente que acompaña a la derivada con respecto a  $x$ , se puede escribir como sigue

$$\begin{aligned} \frac{1}{F_o} \phi(C(L, \tau - \bar{\tau})) &= \frac{1}{F_o} \phi(C_0 c(1, t - \bar{t})) = \frac{1}{F_o} [F_o + F_\delta \tanh(\alpha(C_0 \bar{c} - C_0 c(1, t - \bar{t})))] \\ &= 1 + \frac{F_\delta}{F_o} \tanh(K_2(\bar{c} - c(1, t - \bar{t}))) = F(c(1, t - \bar{t})), \end{aligned}$$

donde  $F(z) = 1 + K_1 \tanh(K_2(\bar{c} - z))$ .

Finalmente, por el cambio de variable, la ecuación de conservación (3.1) se convierte en la ecuación diferencial parcial con retardo

$$\frac{\partial c}{\partial t} + F(c(1, t - \bar{t})) \frac{\partial c}{\partial x} = -\mu c, \quad (3.5)$$

con  $\mu = r_c \frac{L}{F_o}$ . La EDP (3.5) está sujeta a la condición de frontera  $c(0, t) = 1$ .

Para iniciar el estudio de la ecuación (3.5), vamos a obtener las soluciones en estado estacionario. Es decir le daremos solución a la ecuación

$$F(s(1)) \frac{ds}{dx} = -\mu s, \quad (3.6)$$

con  $s(0) = 1$ . De la ecuación (3.6) tenemos que

$$\frac{ds}{s} = \frac{-\mu}{F(s(1))} dx, \quad (3.7)$$

la cual se puede resolver por separación de variables obteniendo

$$s(x) = s(0) e^{-kx}, \quad (3.8)$$

donde  $k = \frac{\mu}{F(s(1))}$  o de forma equivalente

$$kF(s(1)) = \mu. \quad (3.9)$$

Usando la condición inicial  $s(0) = 1$  y la ecuación (3.8), tenemos que

$$s(1) = e^{-k}$$

y sustituyendo lo anterior en (3.9), obtenemos

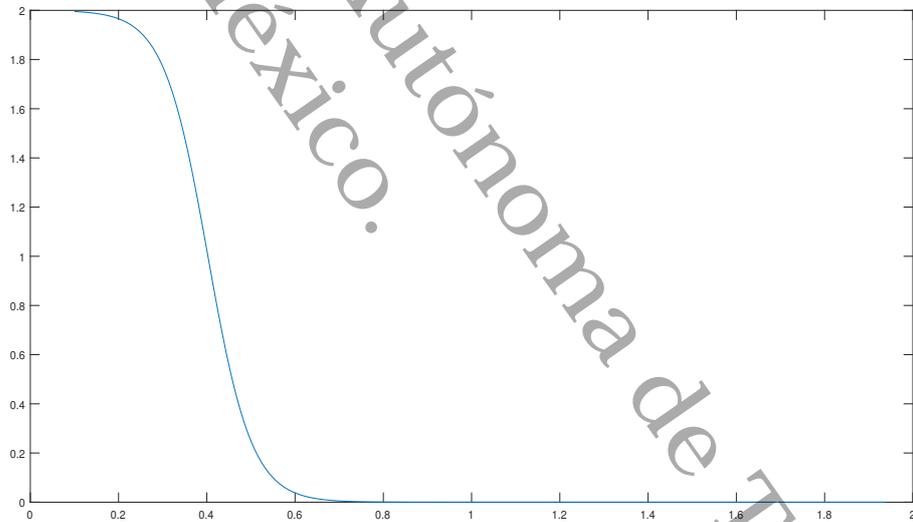
$$kF(e^{-k}) = \mu. \tag{3.10}$$

Como

$$F'(z) = -K_1K_2\operatorname{sech}^2(K_2(\bar{c} - z)) < 0 \tag{3.11}$$

entonces  $F$  también es una función decreciente al igual que  $\phi$ . Así, existe un único valor de  $k$  para el cual se cumple (3.10) y por tanto, una solución única en estado estacionario. En la figura 3.4 se muestra un ejemplo de  $F$  con los valores  $K_1 = 1, K_2 = 10, \bar{c} = e^{(-0.91)}$ , es importante mencionar que la función  $F$  siempre presenta asíntotas horizontales en 0 y  $1 + K_1$ .

Figura 3.4: *Comportamiento cualitativo del flujo adimensional  $F$ : este flujo es siempre decreciente.*



El valor para  $s(1)$ ,  $s(1) = e^{-k}$ , es el valor que se toma como referencia para decidir la acción en el mecanismo de control o autorregulación. Si en un estado no estacionario en cierto tiempo se da  $c(1, t) \gg s(1)$ , habría necesidad de acelerar el flujo. Al contrario, si en un cierto tiempo se da  $c(1, t) \ll s(1)$ , habría que disminuir el flujo. Ver cuadros 3.1 y 3.2.

Enseguida, calculamos la sensibilidad de  $s(1)$  al variar el valor de la condición inicial  $s(0)$ . Esta sensibilidad  $\sigma$  se define como

$$\sigma = \frac{S(0)}{S(1)} \frac{ds(1)}{ds(0)}. \quad (3.12)$$

Dado que  $s(1) = e^{-k}$ , entonces  $s(1)e^k = 1$  y como  $s(0) = 1$  se concluye que

$$s(1)e^{\left(\frac{\mu}{F(s(1))}\right)} = s(0). \quad (3.13)$$

Haciendo diferenciación implícita en (3.13) y utilizando la regla de la cadena obtenemos

$$s(1) \frac{d}{ds(0)} \left[ e^{\frac{\mu}{F(s(1))}} \right] + \frac{ds(1)}{ds(0)} e^{\frac{\mu}{F(s(1))}} = 1,$$

lo que se simplifica aún más como

$$s(1) \left[ \frac{-e^{\frac{\mu}{F(s(1))}} \mu F'(s(1)) \frac{ds(1)}{ds(0)}}{[F(s(1))]^2} \right] + \frac{ds(1)}{ds(0)} e^{\frac{\mu}{F(s(1))}} = 1.$$

Haciendo algunas manipulaciones algebraicas, se obtiene que

$$\frac{ds(1)}{ds(0)} = \frac{[F(s(1))]^2}{-s(1)e^{\frac{\mu}{F(s(1))}} \mu F'(s(1)) + e^{\frac{\mu}{F(s(1))}} [F(s(1))]^2}.$$

Sustituyendo en (3.12) y recordando que  $s(0) = 1$ ,  $s(1) = e^{-k}$  y  $k = \frac{\mu}{F(s(1))}$ , obtenemos

$$\sigma = \frac{1}{e^{-k}} \left[ \frac{[F(e^{-k})]^2}{-e^{-k} e^k \mu F'(e^{-k}) + e^k [F(e^{-k})]^2} \right] = \frac{1}{e^{-k}} \left[ \frac{[F(e^{-k})]^2}{-\mu F'(e^{-k}) + e^k [F(e^{-k})]^2} \right].$$

Dado que  $F(e^{-k}) = \frac{\mu}{k}$ , obtenemos

$$\sigma = \frac{1}{e^{-k}} \left[ \frac{\frac{\mu^2}{k^2}}{-\mu F'(e^{-k}) + e^k \frac{\mu^2}{k^2}} \right],$$

simplificando y dividiendo entre  $\mu^2$ , resulta

$$\begin{aligned} \sigma &= \frac{1}{e^{-k}} \left[ \frac{1}{-\mu F'(e^{-k}) \frac{k^2}{\mu} + e^k} \right] \\ &= \frac{1}{1 - \frac{k^2}{\mu} e^{-k} F'(e^{-k})} = \frac{1}{1 + \frac{k}{\mu} \gamma}, \end{aligned} \quad (3.14)$$

donde  $\gamma = -ke^{-k}F'(e^{-k})$ .

Por (3.11),  $F'(e^{-k}) < 0$ . Esto implica que  $s(1)$  se vuelve menos sensible a los cambios en la entrada  $s(0)$  a medida que  $F'(s(1))$  disminuye (es decir, a medida que  $F$  se hace más pronunciado). Obsérvese que sin control el flujo es constante,  $F'(z) = 0$ , por lo que  $\sigma = 1$ .

La sensibilidad también se ve modificada por cambios en la tasa de eliminación de  $Cl^-$ . La sensibilidad es menor (y  $\gamma$  es mayor) cuando  $\mu = \ln \bar{c}$ . (Esta es una afirmación aproximada porque la derivada de  $\gamma$  con respecto a  $\mu$  es casi, pero no exactamente, cero en  $\mu = \ln \bar{c}$ . Sin embargo a medida que  $\mu$  se desvía de este valor óptimo, la solución estable  $s(1)$  se desvía de  $\bar{c}$ , lo que conduce a una respuesta de retroalimentación más plana. Con  $F'$  de menor magnitud, también lo es  $\gamma$ .

Las oscilaciones en la concentración de  $Cl^-$  de la mácula densa, y por tanto en las demás variables como la tasa de flujo y la presión glomerular, podrían ser explicadas por un mecanismo similar al de una bifurcación de Hopf.

En este mecanismo, existen algunos parámetros que dentro de un rango producen soluciones oscilatorias que convergen al estado estacionario, mientras que para otro rango de valores de los parámetros resultan soluciones que oscilan sin acercarse, alrededor del estado estacionario. En la siguiente sección se explora un poco en este sentido.

### 3.1.3. Estabilidad del equilibrio de la solución para la concentración de $Cl^-$

La estabilidad de  $s(x)$  puede determinarse haciendo una perturbación de la forma  $c(x, t) = s(x) + \epsilon u(x, t)$ . Por lo que sustituyendo en (3.5), obtenemos

$$\begin{aligned} \frac{\partial(s(x)+\epsilon u(x,t))}{\partial t} + F[(s+\epsilon u)(1,t-\bar{t})] \frac{\partial(s(x)+\epsilon u(x,t))}{\partial x} \\ = -\mu(s(x)+\epsilon u(x,t)), \end{aligned} \quad (3.15)$$

entonces

$$\frac{\partial s}{\partial t} + \epsilon \frac{\partial u}{\partial t} + F[(s+\epsilon u)(1,t-\bar{t})] \left[ \frac{\partial s}{\partial x} + \epsilon \frac{\partial u}{\partial x} \right] = -\mu s(x) - \epsilon \mu u.$$

Ahora usando la expansión de Taylor de  $F$  de primer orden alrededor  $s(1)$ , resulta

$$\frac{\partial s}{\partial t} + \epsilon \frac{\partial u}{\partial t} + [F(s(1)) + \epsilon F'(S(1))u(1,t-\bar{t})] \left[ \frac{\partial s}{\partial x} + \epsilon \frac{\partial u}{\partial x} \right] = -\mu s(x) - \epsilon \mu u.$$

Dado que  $\frac{\partial s}{\partial t} = 0$  y  $\frac{\partial s}{\partial x} = -ke^{-kx}$  ya que  $s(x) = e^{-kx}$ , sustituyendo en la ecuación anterior se obtiene

$$\epsilon \frac{\partial u}{\partial t} + [F(s(1)) + \epsilon F'(S(1))u(1,t-\bar{t})] \left[ -ke^{-kx} + \epsilon \frac{\partial u}{\partial x} \right] = -\mu e^{-kx} - \epsilon \mu u.$$

Haciendo algunas manipulaciones algebraicas, se obtiene que

$$\begin{aligned} \epsilon \frac{\partial u}{\partial t} - kF(S(1))e^{-kx} + \epsilon F(S(1)) \frac{\partial u}{\partial x} - k\epsilon F'(S(1))u(1, t - \bar{t})e^{-kx} + \epsilon^2 F'(S(1))u(1, t - \bar{t}) \frac{\partial u}{\partial x} \\ = -\mu e^{-kx} - \epsilon \mu u. \end{aligned}$$

Dado que  $\mu = kF(S(1)) = kF(e^{-k})$  podemos eliminar algunos términos y luego dividir entre  $\epsilon$  para obtener

$$\frac{\partial u}{\partial t} + F(e^{-k}) \frac{\partial u}{\partial x} - kF'(e^{-k})u(1, t - \bar{t})e^{-kx} + \epsilon F'(e^{-k})u(1, t - \bar{t}) \frac{\partial u}{\partial x} = -\mu u. \quad (3.16)$$

Si hacemos que  $\epsilon \rightarrow 0$  en (3.16), se concluye que

$$\frac{\partial u}{\partial t} + F(e^{-k}) \frac{\partial u}{\partial x} = -\mu u + kF'(e^{-k})e^{-kx}u(1, t - \bar{t}), \quad (3.17)$$

ecuación que tiene asociada la condición de contorno  $u(0, t) = 0$ .

Ahora buscamos soluciones para  $u$  de la forma  $u(x, t) = f(x)e^{\lambda t}$ , donde  $f(0) = 0$ . Sustituyendo esto en (3.17) se obtiene

$$\frac{\mu}{k} f'(x) = -(\mu + \lambda)f(x) + kF'(e^{-k})e^{-kx}f(1)e^{-\lambda \bar{t}}. \quad (3.18)$$

Resolvamos (3.18) para  $f(x)$ . Si multiplicamos por  $\frac{k}{\mu}$ , obtenemos

$$f'(x) = -\left(k + \frac{k\lambda}{\mu}\right)f(x) + \frac{k^2}{\mu}F'(e^{-k})e^{-kx}f(1)e^{-\lambda \bar{t}}$$

entonces

$$f'(x) + \left(k + \frac{k\lambda}{\mu}\right)f(x) = \frac{k^2}{\mu}F'(e^{-k})e^{-kx}f(1)e^{-\lambda \bar{t}},$$

resolviendo por factor integrante, obtenemos

$$e^{k(1+\frac{\lambda}{\mu})x} \left[ f'(x) + \left(k + \frac{k\lambda}{\mu}\right)f(x) = \frac{k^2}{\mu}F'(e^{-k})e^{-kx}f(1)e^{-\lambda \bar{t}} \right],$$

por lo que

$$\frac{d}{dx} \left[ e^{k(1+\frac{\lambda}{\mu})x} f(x) \right] = e^{k(1+\frac{\lambda}{\mu})x} \frac{k^2}{\mu}F'(e^{-k})e^{-kx}f(1)e^{-\lambda \bar{t}}.$$

Integrando de ambos lados con respecto a  $x$ , resulta

$$e^{k(1+\frac{\lambda}{\mu})x} f(x) = \frac{1}{\lambda} k F'(e^{-k}) f(1) e^{-\lambda \bar{t}} e^{\frac{k\lambda}{\mu}x} + C.$$

Usando la condición  $f(0) = 0$  para encontrar a  $C$  y sustituyendo, obtenemos

$$e^{k(1+\frac{\lambda}{\mu})x} f(x) = \frac{1}{\lambda} kF'(e^{-k}) f(1) e^{-\lambda \bar{t}} e^{\frac{k\lambda}{\mu} x} - \frac{1}{\lambda} kF'(e^{-k}) f(1) e^{-\lambda \bar{t}}.$$

Por lo tanto  $f(x)$  es de la siguiente forma

$$f(x) = \frac{1}{\lambda} kF'(e^{-k}) f(1) e^{-\lambda \bar{t}} e^{-kx} - \frac{1}{\lambda} kF'(e^{-k}) f(1) e^{-\lambda \bar{t}} e^{-k(1+\frac{\lambda}{\mu})x}.$$

Factorizando, se concluye que

$$f(x) = \frac{1}{\lambda} kF'(e^{-k}) f(1) e^{-\lambda \bar{t}} \left[ e^{-kx} - e^{-\frac{k(\mu+\lambda)x}{\mu}} \right]. \quad (3.19)$$

Evaluando  $f$  en  $x = 1$ , se tiene

$$f(1) = \frac{1}{\lambda} kF'(e^{-k}) f(1) e^{-\lambda \bar{t}} \left[ e^{-k} - e^{-\frac{k(\mu+\lambda)}{\mu}} \right], \quad (3.20)$$

y dividiendo entre  $f(1)$  se obtiene

$$1 = \frac{1}{\lambda} kF'(e^{-k}) e^{-\lambda \bar{t}} \left[ e^{-k} - e^{-\frac{k(\mu+\lambda)}{\mu}} \right],$$

y multiplicando por  $\lambda$ , resulta que  $\lambda$  debe ser una raíz de la forma

$$\lambda = kF'(e^{-k}) e^{-\lambda \bar{t}} \left[ e^{-k} - e^{-\frac{k(\mu+\lambda)}{\mu}} \right] = \gamma e^{-\lambda \bar{t}} \left( e^{-\frac{k}{\mu} \lambda} - 1 \right) = -2\gamma e^{-\lambda \left( \bar{t} + \frac{k}{2\mu} \right)} \sinh \left( \frac{k\lambda}{2\mu} \right), \quad (3.21)$$

donde  $\gamma = -kF'(e^{-k}) e^{-k}$ . Nótese que  $\gamma > 0$  está relacionado con la sensibilidad de la regulación de la retroalimentación en (3.14).

Después de analizar los posibles valores para  $\lambda$ , los únicos valores de los parámetros para los que  $\lambda$  puede producir una bifurcación de Hopf son aquellos que tienen parte real nula y parte imaginaria no nula. Si  $\lambda$  tiene parte real nula podemos tomar  $\lambda = iw$ . Sustituyendo  $\lambda = iw$  en (3.21) entonces

$$iw = -2\gamma e^{-iw \left( \bar{t} + \frac{k}{2\mu} \right)} \sinh \left( \frac{kiw}{2\mu} \right)$$

$$iw = -2\gamma \left[ \cos \left( w \left( \bar{t} + \frac{k}{2\mu} \right) \right) - i \sin \left( w \left( \bar{t} + \frac{k}{2\mu} \right) \right) \right] \left[ \frac{e^{\frac{kiw}{2\mu}} - e^{-\frac{kiw}{2\mu}}}{2} \right]$$

$$iw = -\gamma \left[ \cos \left( w \left( \bar{t} + \frac{k}{2\mu} \right) \right) - i \sin \left( w \left( \bar{t} + \frac{k}{2\mu} \right) \right) \right]$$

$$iw = -\gamma \left[ \cos \left( w \left( \bar{t} + \frac{k}{2\mu} \right) \right) - i \operatorname{sen} \left( w \left( \bar{t} + \frac{k}{2\mu} \right) \right) \right] \left[ 2i \operatorname{sen} \left( \frac{k w}{2\mu} \right) \right],$$

igualando las partes real e imaginaria da las dos ecuaciones

$$0 = 2\gamma \operatorname{sen} \left( w \left( \bar{t} + \frac{k}{2\mu} \right) \right) \operatorname{sen} \left( \frac{k w}{2\mu} \right), \quad (3.22)$$

$$i w = -2\gamma \cos \left( w \left( \bar{t} + \frac{k}{2\mu} \right) \right) \operatorname{sen} \left( \frac{k w}{2\mu} \right). \quad (3.23)$$

La única solución no trivial del primero de ellos es

$$w = \frac{n\pi}{\bar{t} + \frac{k}{2\mu}}, \quad n = 1, 2, 3, \dots \quad (3.24)$$

Así, las curvas en el espacio de los parámetros en las que hay bifurcaciones de Hopf vienen dadas por

$$\gamma = (-1)^{n+1} \frac{w}{2 \operatorname{sen} \left( \frac{k w}{2\mu} \right)}, \quad w = \frac{n\pi}{\bar{t} + \frac{k}{2\mu}}, \quad n = 1, 2, 3, \dots \quad (3.25)$$

Si estudiamos como se comporta la función  $\gamma$  contra  $\bar{t}$  con  $n = 1, 2, 3, 4$  y  $\frac{k}{\mu} = 1$ , observemos que si  $\gamma = (-1)^{n+1} \frac{w}{2 \operatorname{sen} \left( \frac{w}{2} \right)}$ , lo cual es el caso de la gráfica 3.5, se tienen asíntotas cuando  $\operatorname{sen} \left( \frac{w}{2} \right) = 0$  pero  $\operatorname{sen}(k\pi) = 0, k = 0, 1, 2, 3, \dots$ , por lo que sustituyendo a  $w$ , tenemos que

$$\frac{n\pi}{2\bar{t} + 1} = k\pi \quad (3.26)$$

de donde se deduce que

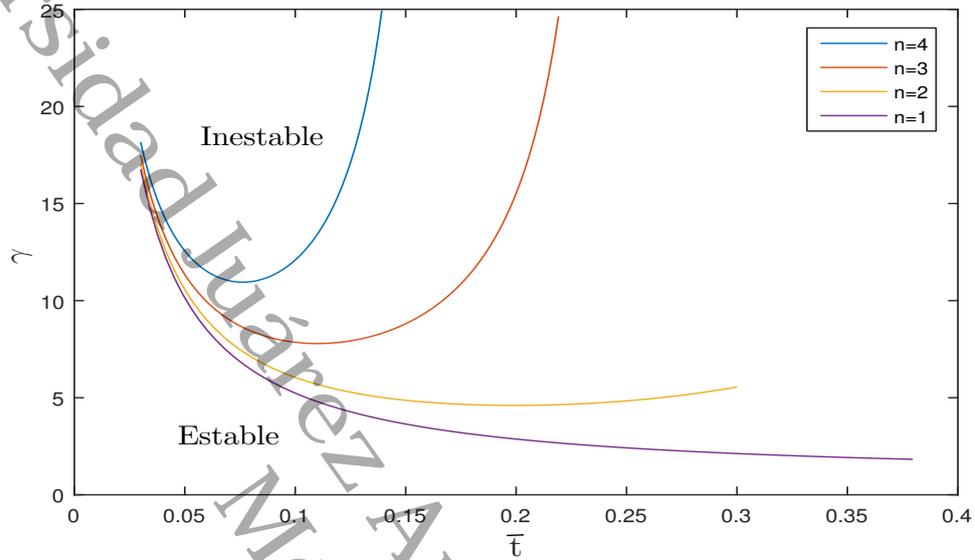
$$\frac{n}{k} = 2\bar{t} + 1$$

entonces

$$\frac{\frac{n}{k} - 1}{2} = \bar{t},$$

la expresión anterior, representa cuando hay una asíntota en el eje  $\bar{t}$ , cabe destacar que en  $k = 0, \bar{t} = \infty$  por lo que no se toma en cuenta, así como cuando es negativa, en la siguiente tabla se muestran el valor de  $\bar{t}$  fijando a •

Figura 3.5: Comportamiento de las funciones  $\gamma$  para  $n = 1, 2, 3, 4$ , con  $\frac{k}{\mu} = 1$ . La solución en estado estacionario es estable por debajo de la curva  $n = 1$  e inestable por encima de ella.



$n$  y variando a  $k$ .

En la figura 3.5 se presenta un gráfico de las curvas de la ecuación (3.25) para  $n = 1, 2, 3, 4$  con  $\frac{k}{\mu} = 1$ . La inestabilidad primaria se produce en la curva correspondiente a  $n = 1$ , mientras que las inestabilidades de mayor frecuencia se producen en las otras curvas. Las soluciones típicas correspondientes (calculadas numéricamente), para un caso estable se muestra en la figura 3.7 y para un caso inestable se muestra en la figura 3.8.

El punto principal del gráfico en la figura 3.5 es demostrar la importancia de los dos parámetros, el retardo de tiempo  $\bar{t}$  y el parámetro de retroalimentación de la sensibilidad  $\gamma$ , en el inicio de las oscilaciones. Dado que la curva crítica primaria es monótona decreciente, las oscilaciones se producen si cualquiera de estos parámetros es suficientemente grande (pero ambos deben ser distintos de cero).

Cuadro 3.3: Tabla del valor de  $\bar{t}$  para cada  $n$ .

$n = 1$	$k = 1$	$\bar{t} = 0$
$n = 2$	$k = 1$	$\bar{t} = \frac{1}{2}$
	$k = 2$	$\bar{t} = 0$
$n = 3$	$k = 1$	$\bar{t} = 1$
	$k = 2$	$\bar{t} = \frac{1}{4}$
	$k = 3$	$\bar{t} = 0$
$n = 4$	$k = 1$	$\bar{t} = \frac{3}{2}$
	$k = 2$	$\bar{t} = \frac{1}{2}$
	$k = 3$	$\bar{t} = \frac{1}{6}$
	$k = 4$	$\bar{t} = 0$

### Solución numérica de la concentración de $Cl^-$ a través del tiempo

Dado el dominio  $\Omega = (0, 1) \times (0, T)$ , con  $F(z) = 1 + k_1 \tanh(k_2(\bar{c} - z))$  y los valores típicos de los parámetros  $K_1 = 1, K_2 = 10, \bar{c} = e^{(-0.91)}, \mu = 0.5$ , se realizó un programa para aproximar numéricamente la solución del siguiente problema

$$\begin{aligned} \frac{\partial c}{\partial t} + F(c(1, t - \bar{t})) \frac{\partial c}{\partial x} &= -\mu c, \forall (x, t) \in \Omega, \\ c(x, 0) &= 0, \quad \forall x \in (0, 1] \\ c(0, t) &= 1, \quad \forall t \in [0, T]. \end{aligned} \quad (3.27)$$

Es decir se aproximará numéricamente la solución del problema (3.1). Para ello realizamos los siguientes pasos:

1. Discretizamos en  $(M + 1) \times (N + 1)$  nodos ( $(M \times N)$  rectángulos) a  $\Omega$ . Para esto, consideramos una partición  $x_j$  en  $x$ , donde

$$\begin{aligned} hx &= 1/M, \\ x_j &= j * hx, \quad j = 0, 1, \dots, M, \\ x_0 &= 0, x_M = 1, \end{aligned}$$

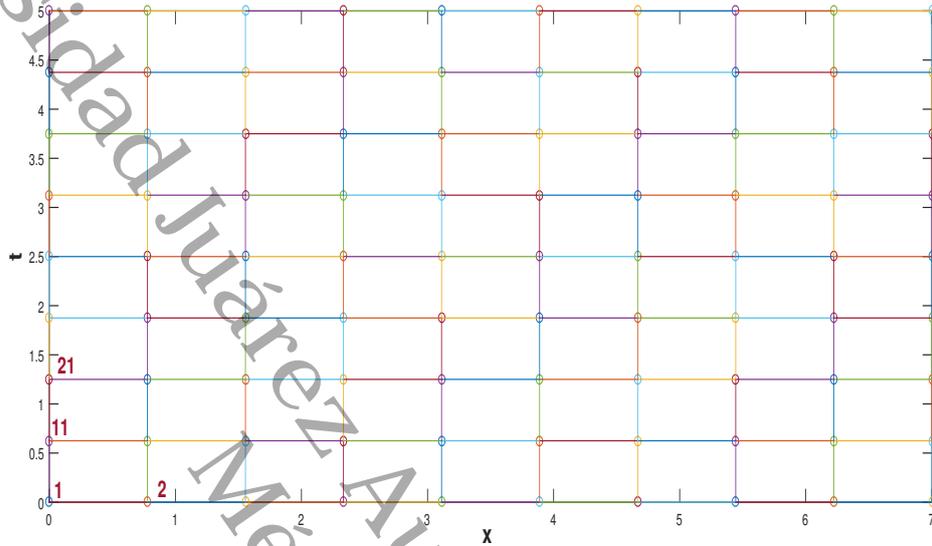
y una partición  $t_i$  en  $t$ , donde

$$\begin{aligned} ht &= T/N, \\ t_i &= i * ht, \quad i = 0, 1, \dots, N, \\ t_0 &= 0, t_N = T. \end{aligned}$$

De lo anterior se tiene como resultado una malla con nodos o vértices  $n_{ij} = (x_j, t_i)$ . Para cálculos posteriores necesitamos enumerar cada nodo  $n_{ij} = (x_j, t_i)$  y esta numeración se hará recorriendo las rectas horizontales de abajo hacia arriba y los nodos en cada recta horizontal recorridos de izquierda a derecha, numerando cada intersección entre ellas. •

Al nodo  $n_{ij}$  se le asocia el numero de nodo  $k = (i - 1)M + j, j = 1, \dots, N$  e  $i = 1, \dots, N$ . Esto se muestra en la figura 3.6.

Figura 3.6: Resultado del paso 1: Malla computacional.



2. Construimos una aproximación  $c_{ij}$  para  $c(x_j, t_i)$ , es decir, para la solución en cada nodo  $n_{ij} = (x_j, t_i)$ . De acuerdo a las condiciones de frontera para toda  $t$  conocemos el valor de la función en  $x = 0$ , entonces simplemente le asignamos a los nodos con esta característica el valor 1. Para todos los demás nodos se aproxima la solución mediante el método de Euler explícito, que se resume en el siguiente esquema

$$c_{ij} = \left(1 - \frac{s}{\rho}\right) c_{(i-1)j} + \frac{s}{\rho} c_{(i-1)(j-1)}, \quad (3.28)$$

para  $i = 1, 2, \dots, N$  y  $j = 1, 2, \dots, M$  con  $\rho = (1/Nx)/(T/Nt)$  y  $s = F(c(1, t_i - \bar{t})) = F(c_{(i-itg)M})$ , donde  $itg$  es la parte entera de  $\frac{i}{Nt}$ .

3. Finalmente construimos una función  $\bar{c}$  continua por pedazos, a partir de los valores de aproximación obtenidos en lo anterior. Esta función será la aproximación numérica de la solución para la ecuación (3.27) y graficándola obtenemos gráficas dadas en las figuras 3.7 y 3.8.

Con las ideas anteriores, hicimos un programa para encontrar las soluciones numéricas de la concentración de  $Cl^-$  a través del tiempo y con los datos.

siguientes para el caso estable  $\gamma = 0.1223, \bar{t} = 0.2, \frac{k}{\mu} = 1$ , (ver figura 3.7) y para el caso inestable  $\gamma = 3.1787, \bar{t} = 0.2, \frac{k}{\mu} = 1$  (ver figura 3.8). La concentración de  $Cl^-$  se representa en unidades adimensionales y la concentración al inicio de la rama ascendente gruesa es 1. La variable  $t$  también es adimensional; para obtener segundos se debe multiplicar por 15.5 .

Una vez obtenida la concentración de  $Cl^-$  como función global es decir la superficie obtenida para cada  $x$  y  $t$ , para nuestros propósitos la gráfica de la concentración de  $Cl^-$  que nos interesa es cuando estamos al final del asa ascendente de Henle, es decir en este caso para  $x = 1$ , figuras debajo en 3.7 y 3.8. Esta será la concentración que vamos a monitorear para saber cuál es el estado del flujo en la filtración glomerular  $Q_d$  (la variable  $Q_d$  es adimensional, para hacerla dimensional se debe multiplicar por  $F_o = 10$ ). Si se da que en cierto tiempo  $c(1, t) \gg s(1)$ , se tendría que acelerar el flujo, al contrario, si en cierto tiempo se da que  $c(1, t) \ll s(1)$  se tendría que disminuir el flujo. Esto se hace modificando las resistencias de las arteriolas aferente y eferente, lo cual tienen como efecto la modificación respectiva de la presión, del flujo y de la concentración. A este efecto le llamamos autorregulación.

Con las acciones que se hacen para los dos casos anteriores, se puede regular el flujo para que a medida que la presión aumente, el flujo  $Q_d$  se vuelva casi constante, como se muestra en la figura 3.9, que se obtuvo fijando la resistencia  $R_a$  y variando la resistencia  $R_e$ . Con esto observamos que aunque la presión aumente,  $Q_d$  se puede mantener acotada variando adecuadamente las resistencias.

Figura 3.7: Caso estable de las soluciones oscilatorias del modelo de la concentración de  $Cl^-$  para la autorregulación, arriba la superficie de la concentración de  $Cl^-$  para cada  $x$  y  $t$ , abajo la curva que pertenece a  $x = 1$  para toda  $t$ .

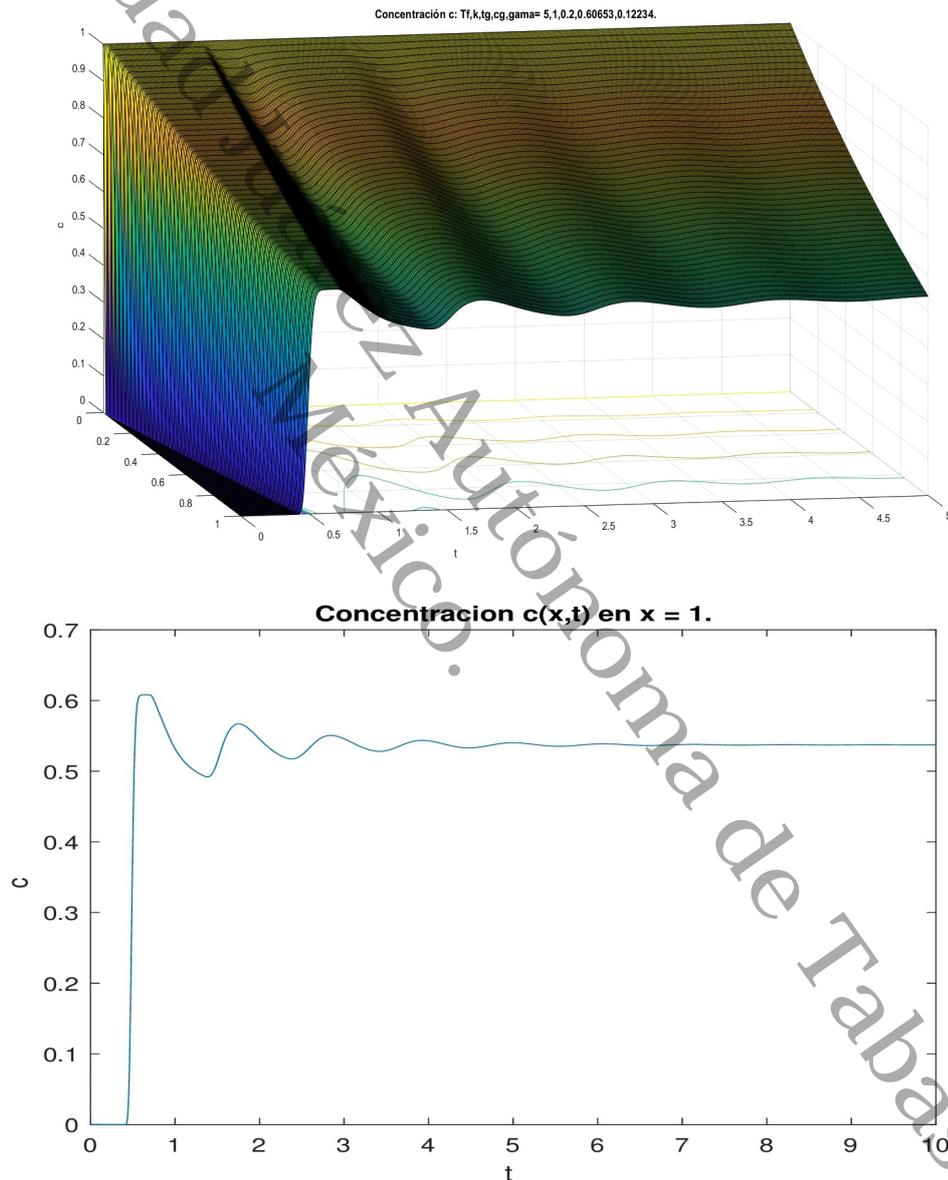


Figura 3.8: Caso inestable de las soluciones oscilatorias del modelo de la concentración de  $Cl^-$  para la autorregulación, arriba la superficie de la concentración de  $Cl^-$  para cada  $x$  y  $t$ , abajo la curva que pertenece a  $x = 1$  para toda  $t$ .

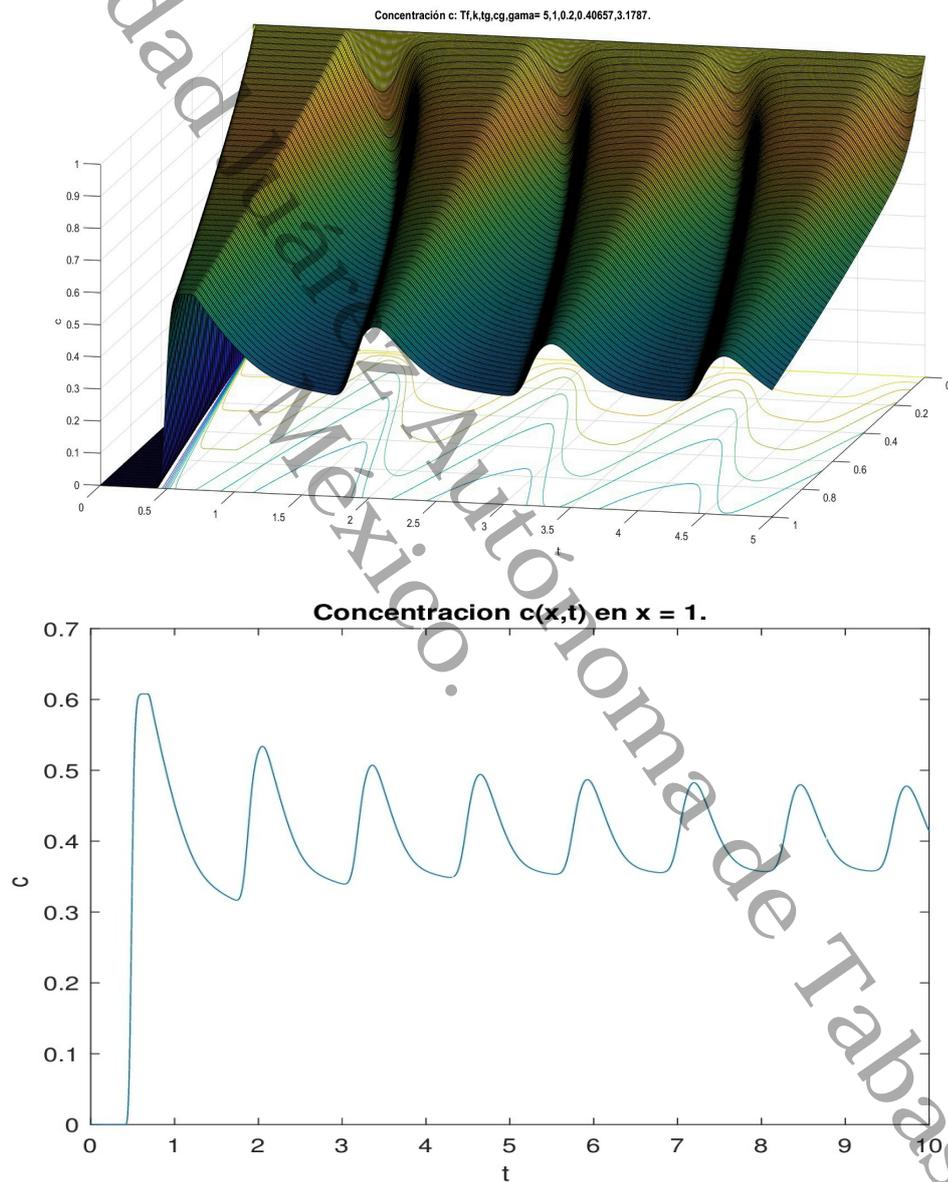
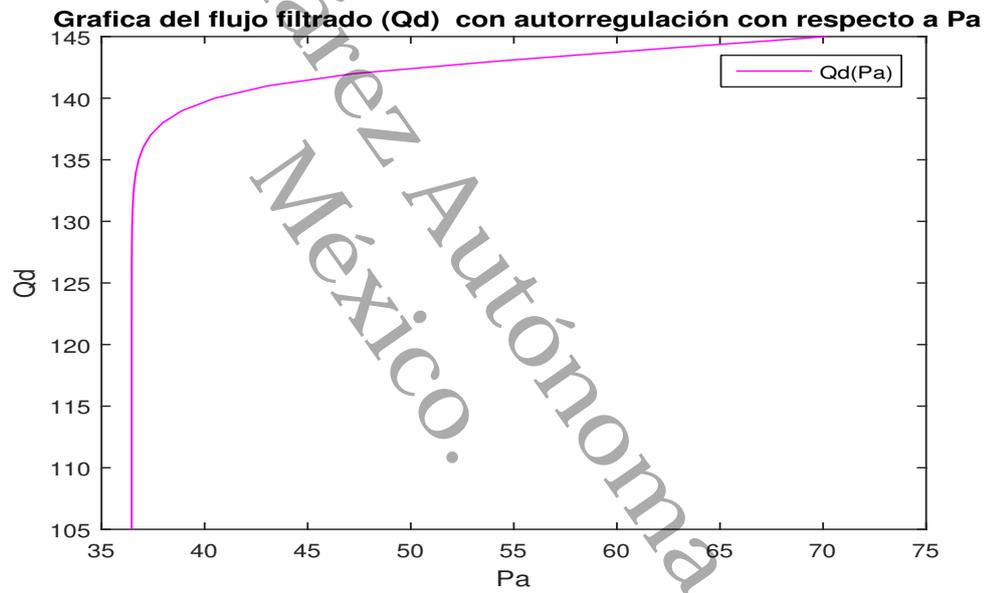


Figura 3.9: Gráfica del flujo  $Q_d$  con el proceso de autorregulación.



## Capítulo 4

# Modelado de la reabsorción y la secreción

---

En este capítulo, se abordarán las etapas de reabsorción y secreción. Estudiaremos la concentración de sodio y el flujo de agua en el tubo descendente, el tubo ascendente y el tubo colector, así como el intersticio. Esto se modelará con un conjunto de ecuaciones diferenciales ordinarias, siguiendo la referencia [9].

### 4.1. El mecanismo de contracorriente en las nefronas

En el proceso de producción de orina, la reabsorción implica recuperar sustancias útiles del filtrado y devolverlas al torrente sanguíneo, mientras que la secreción elimina de la sangre sustancias no deseadas enviándolas hacia los túbulos renales.

El proceso de contracorriente en la nefrona es llamado así ya que el fluido dentro de los segmentos ascendente y descendente fluye en direcciones opuestas. Mientras que en el segmento descendente, el fluido se mueve hacia abajo, hacia la médula renal, en el segmento ascendente el fluido se mueve hacia arriba, hacia la corteza renal. Esta disposición opuesta de los flujos de fluido dentro del asa de Henle permite la creación de un gradiente de concentración osmótica en la médula renal, facilitando así la reabsorción de agua. También, debido a la conexión en el extremo inferior de los dos tubos paralelos, la rama descendente, la rama ascendente del asa de Henle, el flujo y la concentración de solutos que salen del tubo descendente deben coincidir con los que entran en el tubo ascendente.

## 4.2. Modelado de la reabsorción y la secreción de agua y sodio

Siguiendo a [9], consideramos que el asa de Henle consta de cuatro compartimentos: tres túbulos (rama descendente, rama ascendente y conducto colector (túbulo amarillo en la figura 2.2)) y un compartimento único para el intersticio y los capilares peritubulares (túbulo rojo en la figura 2.2). El lecho intersticial/capilar se trata como un tubo unidimensional que recibe líquido de los otros tres túbulos y lo entrega a las vénulas. Aunque se podría separar los capilares peritubulares y el intersticio en compartimentos distintos, su aporte sería poco. En cada uno de estos compartimentos, seguimos el flujo de agua y el flujo molar de la concentración de solutos. En nuestro caso, solo seguimos un soluto, el  $Na^+$ , ya que se considera que su concentración en el intersticio determina más del 90% de la presión osmótica.

Suponemos que el flujo en cada uno de los tubos sigue un patrón simple (positivo en la dirección  $x$  positiva), con tasas de flujo  $q_d, q_a, q_c, q_s$  para los túbulos descendentes, ascendentes, colectores y los túbulos intersticiales, respectivamente. De igual manera, la concentración de soluto en cada uno de estos se representa como  $c_d, c_a, c_c, c_s$ . Se considera que los túbulos son unidimensionales, con el flujo del filtrado glomerular ingresando a la rama descendente en  $x = 0$ , pasando de la rama descendente a la ascendente en  $x = L$ , dirigiéndose desde la rama ascendente al conducto colector en  $x = 0$ , y finalmente saliendo del tubo colector en  $x = L$ . Se asume que el intersticio/compartimento capilar se vacía en  $x = 0$ , y que no hay flujo en  $x = L$ . Para una mejor comprensión de lo anterior, ver figura 4.1. En lo que sigue describiremos las ecuaciones que gobiernan la dinámica del flujo de agua y del flujo molar de la concentración de sodio en cada compartimento.

**Túbulo descendente:** El flujo  $Q_d = Q_i - Q_e$  que resultó de la filtración glomerular entra al asa de Henle por el túbulo descendente, la cual entre sus características más importantes está la de ser permeable al agua y la nula reabsorción de  $Na^+$ . Dado que el flujo de agua desde la rama descendente hacia el intersticio está regulado por la diferencia de presión hidrostática y la diferencia de presión osmótica, entonces la tasa de cambio del flujo en el túbulo descendente está dada por la ecuación diferencial ordinaria

$$\begin{cases} \frac{1}{k_d} \frac{dq_d}{dx} = P_s - \pi_s - P_d + 2RT(c_d - c_s), & 0 < x < L, \\ q_d(0) = Q_d, \end{cases} \quad (4.1)$$

donde



El flujo de  $Na^+$  hacia afuera de la rama ascendente es por un proceso activo, por lo que

$$\begin{cases} \frac{d(q_a c_a)}{dx} = -p, & 0 < x < L, \\ c_a(0) = c_a(L). \end{cases} \quad (4.4)$$

La velocidad de bombeo  $p$  depende de manera compleja de las concentraciones locales de varios iones. Sin embargo, en este modelo, consideramos  $p$  como una constante. Esta simplificación conlleva problemas cuando las concentraciones de  $Na^+$  son bajas, ya que no hay restricción que evite que la concentración de  $Na^+$  se vuelva negativa.

**Túbulo colector:** La reabsorción de agua en el túbulo colector está regulada en gran medida por la hormona antidiurética (también conocida como vasopresina), que actúa sobre las células del túbulo colector para aumentar su permeabilidad al agua. Esto permite que se reabsorba más agua del filtrado renal, resultando en orina más concentrada. El flujo de agua del conducto colector así como en el túbulo descendente está controlado por las diferencias de presión hidrostática y osmótica, a través de la ecuación

$$\begin{cases} \frac{1}{k_c} \frac{dq_c}{dx} = P_s - \pi_s - P_c + 2RT(c_c - c_s), & 0 < x < L, \\ q_d(0) = q_a(L), \end{cases} \quad (4.5)$$

donde

- $P_c$  y  $P_s$  son las presiones hidrostáticas en el túbulo colector y en el intersticio, respectivamente.
- $\pi_s$  es la presión osmótica coloidal del intersticio
- $k_c$  es la tasa de filtración del túbulo descendente

y el transporte de  $Na^+$  desde el conducto colector se rige por

$$\begin{cases} \frac{d(q_c c_c)}{dx} = h_c(c_s - c_c), & 0 < x < L, \\ c_c(0) = c_a(0), \end{cases} \quad (4.6)$$

En (4.5) y (4.6),  $k_c$  y  $h_c$  son la permeabilidad del conducto colector al agua y al  $Na^+$ , y están controladas por la ADH y la aldosterona, respectivamente.

**Intersticio:** Finalmente, como el fluido total se conserva

$$\frac{dq_s}{dx} = -\frac{d}{dx}(q_d + q_a + q_c) \quad (4.7)$$

y porque el soluto total se conserva,

$$\frac{d(q_s c_s)}{dx} = -\frac{d}{dx}(q_d c_d + q_a c_a + q_c c_c). \quad (4.8)$$

Para completar la descripción, tenemos la relación entre la presión y el flujo en un tubo,

$$\frac{dP_j}{dx} = -R_j q_j, \quad (4.9)$$

para  $j = d, a, c, s$ . Sin embargo, para el modelado renal es típico tomar cada presión como constante. Los valores típicos para las presiones son  $P_d = 14 - 18 \text{ mmHg}$ ,  $P_a = 10 - 14 \text{ mmHg}$ ,  $P_c = 0 - 10 \text{ mmHg}$ ,  $P_s = 6 \text{ mmHg}$  y  $\pi_s = 17 \text{ mmHg}$ .

Así que el sistema de ecuaciones que resultan en la modelación de la actividad en el asa de Henle es:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{1}{k_d} \frac{dq_d}{dx} = P_s - \pi_s - P_d + 2RT(c_d - c_s), \quad q_d(0) = Q_i - Q_e, \\ \frac{d(q_d c_d)}{dx} = h_d(c_s - c_d), \quad c_d(0) = c_d(0), \\ \frac{dq_a}{dx} = 0, \quad q_a(L) = -q_d(L), \\ \frac{d(q_a c_a)}{dx} = -p, \quad c_a(L) = c_d(L), \\ \frac{1}{k_c} \frac{dq_c}{dx} = P_s - \pi_s - P_c + 2RT(c_c - c_s), \quad q_c(0) = -q_a(0), \\ \frac{d(q_c c_c)}{dx} = h_c(c_s - c_c), \quad c_c(0) = c_a(0), \\ \frac{dq_s}{dx} = -\frac{d}{dx}(q_d + q_a + q_c), \quad q_s(0) = q_c(L) - q_d(0), \\ \frac{d(q_s c_s)}{dx} = -\frac{d}{dx}(q_d c_d + q_a c_a + q_c c_c), \quad c_s(0) = c_c(L) - c_d(0). \end{array} \right. \quad (4.10)$$

#### 4.2.1. Solución del modelo para la reabsorción y secreción

Con fines de simplificar la descripción de la solución del modelo, haremos una adimensionalización al sistema de ecuaciones (4.10), normalizando los flujos y las concentraciones de solutos, con

$$x = Ly, \quad Q_j = \frac{q_j}{q_d(0)}, \quad C_j = \frac{c_j}{c_d(0)}, \quad j = d, a, c, s$$

y los parámetros adimensionales  $\rho_j = \frac{q_d(0)}{2LRT_{cd(0)}k_j}$ ,  $\Delta P_j = \frac{P_j + \pi_s - P_s}{RT_{2c_d(0)}}$ ,  $H_j = \frac{Lh_j}{q_d(0)}$ ,  $j = d, c$ .

La versión adimensional de (4.10) es

$$\frac{dQ_d}{dy} = \frac{1}{\rho_d} [-\Delta P_d + (C_d - C_s)], \quad Q_d(0) = 1, \quad (4.11)$$

$$\frac{d(Q_d C_d)}{dy} = -H_d(C_d - C_s), \quad C_d(0) = 1, \quad (4.12)$$

$$\frac{dQ_a}{dy} = 0, \quad Q_a(0) = Q_a(L), \quad (4.13)$$

$$\frac{d(Q_a C_a)}{dy} = \frac{-pL}{q_a(0)c_d(0)}, \quad C_a(L) = C_d(L), \quad (4.14)$$

$$\frac{dQ_c}{dy} = \frac{1}{\rho_c} [-\Delta P_c + (C_c - C_s)], \quad Q_c(0) = -Q_a(0), \quad (4.15)$$

$$\frac{d(Q_c C_c)}{dy} = -H_c(C_c - C_s), \quad C_c(0) = C_a(0), \quad (4.16)$$

$$\frac{dQ_s}{dy} = -\frac{d}{dy}(Q_d + Q_a + Q_c), \quad Q_s(0) = Q_c(L) - Q_d(0), \quad (4.17)$$

$$\frac{d(Q_s C_s)}{dy} = -\frac{d}{dy}(Q_d C_d + Q_a C_a + Q_c C_c), \quad C_s(0) = C_c(L) - C_d(0). \quad (4.18)$$

Las ecuaciones (4.11)- (4.18) tienen las siguientes soluciones implícitas, respectivamente

$$\rho_d(Q_d - 1) + \frac{1}{H_d}(Q_d C_d - 1) = -\Delta P_d y, \quad (4.19)$$

$$C_d(y) = F_1(Q_d, y) = \frac{1}{Q_d}(1 + \rho_d H_d(1 - Q_d) - \Delta P_d H_d y), \quad (4.20)$$

$$Q_a(y) = Q_a(0) = Q_a(L) = Q_a, \quad (4.21)$$

$$C_a(y) = \frac{\frac{-pL}{q_a(0)c_d(0)}y + Q_a(0)C_a(0)}{Q_a}, \quad (4.22)$$

$$\rho_c(Q_c - Q_c(0)) + \frac{1}{H_c}(Q_c C_c - Q_c(0)C_c(0)) = -\Delta P_c y, \quad (4.23)$$

$$C_c(y) = F_2(Q_c, y) = \frac{1}{Q_c}(Q_c(0)C_c(0) + \rho_c H_c(Q_c(0)C_c(0) - Q_c) - \Delta P_c H_c y), \quad (4.24)$$

$$Q_s(y) = -(Q_d + Q_a + Q_c)(y) + Q_c(L), \quad (4.25)$$

$$C_s(y) = F_3(Q_d, Q_a, Q_c, y) = \frac{-(Q_d C_d + Q_a C_a + Q_c C_c)(y) + Q_c(L)C_c(L)}{Q_s}. \quad (4.26)$$

La solución implícita del modelo de 8 ecuaciones (4.11)- (4.18) dice que si conocemos  $Q_d(y)$ , entonces  $C_d$  está determinada,  $Q_a(y)$  está determinada si conocemos  $Q_a$  y  $C_a(y)$ , si conocemos  $Q_a, Q_c(y)$ , entonces  $C_c$  está determinada y finalmente si conocemos  $Q_d, Q_a, Q_c$ , entonces  $Q_s$  y  $C_s$  están determinadas. En resumen si  $Q_d$  y  $Q_c$  están determinadas, las seis ecuaciones diferenciales restantes (4.12), (4.13), (4.14), (4.16), (4.17) y (4.18) tienen solución y por lo tanto el sistema original de ocho ecuaciones estaría resuelto.

Podemos deducir las siguientes igualdades

$$\begin{aligned} Q_d(0) + Q_a(0) + Q_c(0) + Q_s(0) &= \frac{q_d(0)}{q_d(0)} + \frac{q_a(0)}{q_d(0)} + \frac{q_c(0)}{q_d(0)} + \frac{q_s(0)}{q_d(0)} \\ &= \frac{1}{q_d(0)} [q_d(0) + q_a(0) + q_c(0) + q_s(0)], \\ &= \frac{1}{q_d(0)} [q_a(0) + q_c(0) + q_c(L)], \\ &= \frac{1}{q_d(0)} [q_c(L)] = Q_c(L), \end{aligned}$$

entonces

$$Q_d(0) + Q_a(0) + Q_c(0) + Q_s(0) = Q_c(L). \quad (4.27)$$

Análogo al procedimiento anterior, se tiene que

$$Q_d(0)C_d(0) + Q_a(0)C_a(0) + Q_c(0)C_c(0) + Q_s(0)C_s(0) = Q_c(L)C_c(L). \quad (4.28)$$

De la ecuación (4.2) se tiene que

$$(C_d - C_s) = -\frac{1}{H_d} \frac{d(Q_d C_d)}{dy}$$

por lo que sustituyendo en (4.1) obtenemos

$$\rho_d \frac{dQ_d}{dy} + \Delta P_d = C_d - C_s = -\frac{1}{H_d} \frac{d(Q_d C_d)}{dy}. \quad (4.29)$$

Integrando y dado que  $Q_d(0) = 1$ , obtenemos

$$\rho_d(Q_d - 1) + \frac{1}{H_d}(Q_d C_d - 1) = -\Delta P_d y. \quad (4.30)$$

Análogamente, utilizamos (4.6) para eliminar  $(C_c - C_s)$  de (4.5), de donde se obtiene

$$\rho_c \frac{dQ_c}{dy} + \frac{1}{H_c} \frac{d(Q_c C_c)}{dy} = -\Delta P_c. \quad (4.31)$$

Integrando, obtenemos

$$\rho_c(Q_c - Q_c(0)) + \frac{1}{H_c}(Q_c C_c - Q_c(0)C_c(0)) = -\Delta P_c y. \quad (4.32)$$

Si suponemos que la concentración de  $Na^+$  en el limbo ascendente es siempre lo suficientemente alta como para que la bomba de  $Na^+ - K^+$  esté saturada y la tasa de bombeo sea independiente de la concentración, en cuyo caso la solución de (4.4) es

$$Q_a C_a = Q_a(0)C_a(0) - P y \quad (4.33)$$

donde  $P = \frac{-pL}{q_d(0)c_d(0)}$  es la tasa de bombeo de  $Na^+$  adimensional.

De lo anterior resulta que si resolvemos el siguiente sistema de dos ecuaciones de primer orden en dos incógnitas siguiente

$$\begin{cases} \rho_d \frac{dQ_d}{dy} = -\Delta P_d + C_d - C_s, \\ Q_d(0) = 1, \\ Q_d(1) = -Q_a(1) = -Q_a, \end{cases} \quad (4.34)$$

$$\begin{cases} \rho_c \frac{dQ_c}{dy} = -\Delta P_c + C_c - C_s, \\ Q_c(0) = -Q_a(0) = -Q_a. \end{cases} \quad (4.35)$$

Donde  $C_c$ ,  $C_s$  y  $C_d$  son funciones de  $Q_d$  y  $Q_c$ , entonces habremos resuelto el modelo completo.

Aunque en (4.34) y (4.35) hay tres condiciones iniciales para dos ecuaciones de primer orden, el número  $Q_a$  también es desconocido, por lo que este problema está bien planteado. Nuestro objetivo en lo que sigue es entender un poco del comportamiento de la solución de estas ecuaciones, estudiando un caso particular o un caso límite que es cuando se considera ausencia de ADH en la formación de orina.

La solución analítica o numérica del modelo general se dejará como trabajo a futuro.

#### 4.2.2. Solución del modelo en ausencia de ADH y de aldosterona

La cantidad de hormona antidiurética (ADH) controla la permeabilidad al agua, mientras que la aldosterona afecta la permeabilidad al sodio ( $Na^+$ ). Problemas en la función renal, como la diabetes insípida central, surgen debido a insuficiencias en la producción de ADH, lo que resulta en la producción de grandes cantidades de orina diluida. La aldosterona, producida por la corteza suprarrenal, regula el número de canales de  $Na^+$  y la actividad de la

$Na^+ - K^+$  ATPasa, lo que influye en la eliminación de sodio y potasio. Condiciones como la enfermedad de Addison o el síndrome de Conn ejemplifican los desequilibrios asociados con la escasez o el exceso de aldosterona.

Vamos a considerar un caso en particular, suponemos que no hay ADH presente, entonces  $\rho_c = \infty$  y que no hay aldosterona presente,  $H_c = 0$ . En este caso se deduce de (4.31) que

$$Q_c = Q_c(0) = -Q_a,$$

$$C_c = C_c(0) = C_a(0).$$

En otras palabras, no hay pérdida de agua o de  $Na^+$  en el conducto colector por lo que la ecuación para  $Q_c$ , (4.35) ha sido reducida a una ecuación algebraica. Por lo que ahora, queda por determinar lo que ocurre en los túbulos descendente y ascendente. El flujo se rige por las siguientes ecuaciones

$$\left\{ \begin{array}{l} \rho_d \frac{dQ_d}{dy} = f(Q_d, Q_a, y), \\ Q_d(0) = 1, \\ Q_d(1) = -Q_a, \\ Q_c(y) = -Q_a. \end{array} \right. \quad (4.36)$$

con  $f(Q_d, Q_a, y) = C_d - C_s - \Delta P_d$ .

De las ecuaciones (4.30) y (4.33) se deduce que

$$C_d = \frac{1}{Q_d} (1 + \rho_d H_d (1 - Q_d) - \Delta P_d H_d y),$$

$$C_s = \frac{(P + \Delta P_d H_d)(1 - y)}{Q_d + Q_a} - \rho_d H_d.$$

Con  $Q_a$  constante ya que el miembro ascendente es impermeable al agua y  $C_a$  una función linealmente decreciente de  $y$ .

Observamos que el problema (4.36), tiene asociadas dos condiciones de frontera, pero una de ellas está en términos de un parámetro desconocido  $Q_a$ , que se debe determinar como parte del problema.

En el caso que nos ocupa (ausencia de ADH), adicionalmente consideraremos que el túbulo descendente sea bastante permeable al agua. Lo cual implicaría que debemos tomar  $\rho_d$  pequeño en el problema (4.36). Pero entonces, la ecuación diferencial (4.36) es difícil de resolver tanto analítica como numéricamente ya que resulta ser singular. Dado que  $Q_d$  es diferenciable e invertible, por el teorema de la función inversa, podemos resolver este problema buscando una solución en la forma  $y = y(Q_d, \rho_d)$  que satisface la ecuación diferencial

$$\begin{cases} f(Q_d, Q_a, y) \frac{dy}{dQ_d} = \rho_d, \\ Q_d(0) = 1, Q_d(1) = -Q_a(0). \end{cases} \quad (4.37)$$

Para resolver este problema buscamos  $y$  en función de  $Q_d$  como serie de potencias de  $\rho_d$ .

$$y = y_0 + \rho_d y_1 + \rho_d^2 y_2 + O(\rho_d^2), \quad (4.38)$$

sustituyendo en (4.37), igualando y expandiendo en potencias de  $\rho_d$ , se tiene que

$$y = 1 - \frac{Q_a + Q_d}{PQ_d - \Delta P_d H_d Q_a} [1 - \Delta P_d(Q_d + H_d)] + O(\rho_d). \quad (4.39)$$

Ahora determinamos  $Q_a$  haciendo  $y = 0, Q_d = 1$  en (4.39), y despejando  $Q_a$  para determinarla, obteniendo

$$-Q_a = 1 - \frac{P + H_d \Delta P_d}{1 - \Delta P_d} + O(\rho_d). \quad (4.40)$$

Ahora podemos graficar  $y$  en función de  $Q_d$  y girar los ejes para ver  $Q_d$  en función de  $y$ . Esto se representa en las figuras 4.2 y 4.3. Una vez que se determina  $Q_d$  en función de  $y$ , podemos graficar la concentración  $C_d$  en función de  $y$ , dada en la figura 4.4.

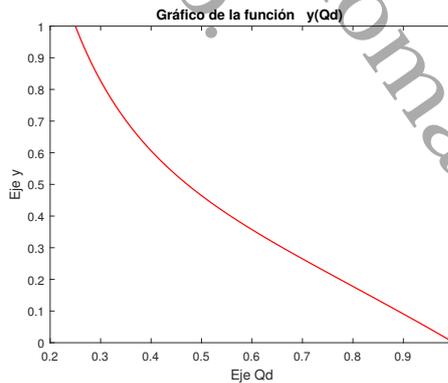


Figura 4.2: Curva de la función  $y$  con los valores de los parámetros:  $P = 0.09, \Delta P_d = 0.15, H_d = 0.1, \rho_d = 0.12, H_c = 0$ .

A partir de las gráficas anteriores observamos que la función  $Q_d$  es decreciente ya que hay ausencia de ADH y de aldosterona en el tubo descendente, es decir no hay regulación en el flujo de agua, produciendo una gran cantidad.

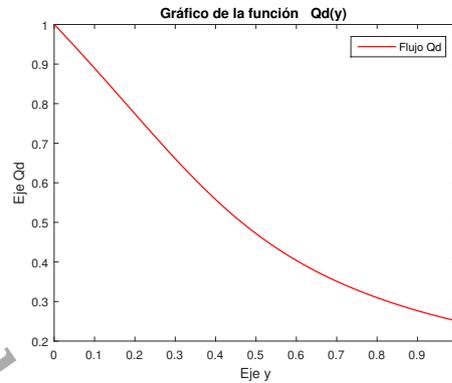


Figura 4.3: Curva del flujo  $Q_d$  con los valores de los parámetros:  $P = 0.09$ ,  $\Delta P_d = 0.15$ ,  $H_d = 0.1$ ,  $\rho_d = 0.12$ ,  $H_c = 0$ .

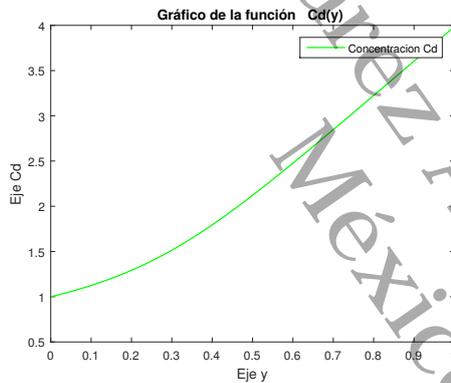


Figura 4.4: Curva de la concentración en el túbulo descendente  $C_d$ , con valores de los parámetros:  $P = 0.09$ ,  $\Delta P_d = 0.15$ ,  $H_d = 0.1$ ,  $\rho_d = 0.12$ ,  $H_c = 0$ .

de orina diluída y un flujo rápido. En el caso de la función  $C_d$  es creciente ya que no hay una adecuada reabsorción, quedando gran cantidad de sodio en el túbulo descendente.

Observamos que la solución del modelo completo de 8 ecuaciones se reduce a resolver el modelo de  $2 \times 2$  que en general es difícil de resolver tanto anilítica como numéricamente.

## Conclusión

---

En este trabajo, consideramos un modelo para la hemodinámica renal de los procesos básicos en la producción de la orina, el cuál consta de 3 submodelos. El primero de ellos modela la filtración glomerular con una ecuación diferencial ordinaria de primer orden con dos condiciones de frontera que son desconocidas, lo que hace no trivial al problema. Se muestra que para valores fijos en los parámetros, el flujo resultante en la etapa de filtración glomerular es lineal con respecto a la presión arterial, es decir, con tasa constante de aumento en el flujo. Lo cual en la realidad no es así ya que pesar de los aumentos después de cierto valor de la presión arterial en una persona sin padecimiento renal este filtrado permanece relativamente constante. Para lograr esto, el riñón lleva a cabo un proceso de autorregulación, que de hecho es el que relaciona todas las etapas del proceso.

El segundo submodelo, con el cuál se estudia la autorregulación consta de una ecuación diferencial parcial de transporte con retardo. Ésta modela la tasa de cambio de la concentración de cloro ( $Cl^-$ ) en el túbulo ascendente del asa de Henle. Se monitorea la concentración de  $Cl^-$  al final del asa y si este se encuentra fuera de los parámetros normales, la nefrona manda una señal para que las arteriolas aferentes y eferentes se constriñan o expandan, según sea el caso, lo cual cambia a lento o rápido el flujo del filtrado glomerular. Esto hace que eventualmente se regrese a un estado normal. Se calculó su solución estacionaria y se hizo un análisis para esta, mostrando que para algunos rangos de valores de los parámetros, las oscilaciones en la concentración de  $Cl^-$  de la mácula densa, y por tanto en las demás variables como la tasa de flujo y la presión glomerular, producen soluciones oscilatorias que convergen muy rápido al estado estacionario, mientras que para otros rangos de valores de los parámetros resultan soluciones que oscilan casi periódicamente. Esto sugiere un estudio más profundo de este modelo para analizar si presenta algún tipo de bifurcación, como por ejemplo de tipo Hopf.

Finalmente se analiza el tercer submodelo, que corresponde a las etapas de reabsorción y secreción mediante un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias que consta de 8 ecuaciones, las cuales modelan el flujo de agua y el flujo molar del ion sodio en el asa de Henle en sus cuatro compartimentos, asa descendente, asa ascendente, túbulo colector y los túbulos peritubulares (intersticio). Se mostró que este modelo se puede resolver completamente si se puede resolver un sistema diferencial de 2 ecuaciones con 2 incógnitas, que sin embargo también es difícil de resolver incluso numéricamente. En el caso particular donde hay ausencia de ADH y de aldosterona, se pudo resolver, resultando que la función que representa el flujo de agua en el túbulo descendente es decreciente, produciéndose así una gran cantidad de orina diluída y un flujo rápido. Para la función de la concentración de cloro en el mismo túbulo, la función resultó ser creciente ya que no hay una adecuada reabsorción, quedando gran cantidad de sodio en el túbulo descendente. Esto coincide con lo que pasa en la realidad. Así que se puede concluir que se ha confirmado, aunque para un caso particular, la validez de la hipótesis de investigación, concluyendo que se puede simular satisfactoriamente la dinámica de los procesos mediante los cuales el riñón elimina los desechos metabólicos a través de la orina.

Quedan algunos trabajos futuros como son:

- Identificamos problemas que se deben justificar desde el punto de vista matemático.
  - Establecer condiciones de existencia y unicidad de los submodelos para la filtración glomerular, la autorregulación y para el modelo reducido de  $2 \times 2$ .
  - Investigar si existe bifurcación de Hopf en el submodelo para la autorregulación.
- Elaboración de programas que resuelven numéricamente el modelo completo, es decir, resolver de manera integral los tres submodelos.

## Bibliografía

---

- [1] American Kidney Fund, (2021). *La enfermedad renal crónica (ERC)*. <https://www.kidneyfund.org/es/todo-sobre-los-rinones/la-enfermedad-renal-cronica-erc>.
- [2] Antman, S.S, Marsden J.E, L. Sirovich. (2009) *Surveys and Tutorials in the Applied Mathematical Sciences*, (3ed). Midtown Manhattan. Springer.
- [3] Baigent, S. Unwin, R. Yeng, C. (2001). *Mathematical Modelling of Profiled Hemodialysis: A Simplified Approach*. *Journal of Theoretical Medicine*, Vol 3(2), 143-160. <https://doi.org/10.1080/10273660108833070>.
- [4] Escuela Universitaria de Enfermería. Universidad de Barcelona,. *Sistema urinario: anatomía*. <https://www.infermeravirtual.com/files/media/file/103/Sistema%20urinario.pdf?1358605607>.
- [5] Bazaev, N.A, Grinvald, V. M. Selischev, S. V. (2010). *A Mathematical Model for a Biotechnological Hemodialysis system*. *Biomedical Engineering*, Vol. 44(No.3), 79-84.
- [6] Burden, R. L, Faires. J.D. (2016). *Numerical Analysis*, (10ed). México. Brooks/cole, Cengage Learning.
- [7] Cavalcanti, S. Ciandrini, A. Avanzolini, G. (2006). *Mathematical modeling of arterial pressure response to hemodialysis-induced hypovolemia*. *Computers in Biology and Medicine*, Vol 36(2), 128- 144. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2004.08.00>.
- [8] Cooper, J. (2000). *Introduction to partial Differential Equations with MATLAB*, (3ed). New York. Birkhauser.
- [9] James, K. James, S. (2009). Renal Physiology, *Mathematical Physiology Systems Physiology* , (2ed),(821-850). Midtown Manhattan. Springer.

- [10] John, H. Kurtis, D. (2000). *Differential Equations, Dynamical Systems and an Introduction to Chaos*, (3ed). San Diego, California. Elsevier.
- [11] Perko, L. (2008). *Differential Equations and Dynamical Systems*, (3ed). New York. Springer.
- [12] Muñoz, R.(2020). *Modelado y diseño mediante dinámica de sistemas de Forrester del sistema de control del proceso de Hemodiálisis [Tesis de ingeniería, Universidad de Málaga]*.

## Alojamiento de la Tesis en el Repositorio Institucional

<b>Título de Tesis:</b>	Un modelo matemático del funcionamiento del riñón.
<b>Autor(a) o autores(ras) de la Tesis:</b>	Fernanda Isabel Domínguez Pérez Dr. Jorge López López Dr. Alejandro Peregrino Pérez
<b>ORCID:</b>	0009-0001-2269-5494
<b>Resumen de la Tesis:</b>	Para mantener su funcionalidad óptima, el riñón requiere un meticuloso control del flujo sanguíneo renal. En este trabajo, se presenta un modelo matemático de la hemodinámica renal involucrada en la producción de la orina. Este modelo se compone de tres submodelos: uno para la etapa de filtración glomerular, que da entrada a la sangre que se procesa en el riñón, otro para el proceso de autorregulación renal que define el flujo de sangre que debe entrar al riñón, para mantener su correcto funcionamiento, aún frente a variaciones de la presión sanguínea y el último para las etapas de reabsorción y secreción, correspondiendo la primera al proceso mediante el cual los riñones recuperan sustancias útiles (como agua, glucosa, aminoácidos y ciertos iones) del filtrado glomerular y las devuelven a la sangre y en la segunda los riñones eliminan sustancias no deseadas (como iones de hidrógeno, potasio, amoníaco y ciertos medicamentos) desde la sangre hacia los capilares peritubulares.
<b>Palabras claves de la Tesis:</b>	Hemodinámica renal, filtrado glomerular, secreción renal, reabsorción renal.
<b>Referencias citadas:</b>	<p>American Kidney Fund, (2021). La enfermedad renal crónica (ERC). <a href="https://www.kidneyfund.org/es/todo-sobre-los-rinones/la-enfermedad-renal-cronica-erc">https://www.kidneyfund.org/es/todo-sobre-los-rinones/la-enfermedad-renal-cronica-erc</a>.</p> <p>Antman, S.S, Marsden J.E, L. Sirovich. (2009) Surveys and Tutorials in the Applied Mathematical Sciences, (3ed). Midtown Manhattan. Springer.</p> <p>Baigent, S. Unwin, R. Yeng, C. (2001). Mathematical Modelling of Profiled Hemodialysis: A Simplified Approach. Journal of Theoretical Medicine, Vol 3(2), 143-160. \url{https://doi.org/10.1080/10273660108833070}.</p> <p>Escuela Universitaria de Enfermería. Universidad de Barcelona, Sistema urinario: anatomía.<a href="https://www.infermeravirtual.com/files/media/file/103/Sistema%20urinario.pdf?1358605607">https://www.infermeravirtual.com/files/media/file/103/Sistema%20urinario.pdf?1358605607</a>.</p> <p>Bazaev, N.A, Grinvald, V. M. Selischev, S. V. (2010). A Mathematical Model for a Biotechnological Hemodialysis system. Biomedical Engineering, Vol. 44(No.3), 79-84.</p> <p>Burden, R. L, Faires. J.D. (2016). Numerical Analysis, (10ed). México. Brooks/cole, Cengage Learning.</p>

Cavalcanti, S. Ciandrini, A. Avanzolini, G. (2006). \textit{Mathematical modeling of arterial pressure response to hemodialysis-induced hypovolemia}. Computers in Biology and Medicine, Vol 36(2), 128- 144.

<https://doi.org/10.1016/j.compbimed.2004.08.00>.

Cooper, J. (2000). Introduction to partial Differential Equations with MATLAB, (3ed). New York. Birkhauser.

James, K. James, S. (2009). Renal Physiology, \textit{Mathematical Physiology Systems Physiology }, (2ed),(821-850). Midtown Manhattan. Springer.

John, H. Kurtis, D. (2000). Differential Equations, Dynamical Systems and an Introduction to Chaos, (3ed). San Diego, California. Elsevier.

Perko, L. (2008). Differential Equations and Dynamical Systems, (3ed). New York. Springer.

Muñoz, R.(2020). Modelado y diseño mediante dinámica de sistemas de Forrester del sistema de control del proceso de Hemodiálisis [Tesis de ingeniería, Universidad de Málaga].