

Estudio y simulación de fenómenos de transporte en sistemas de regulación hidroelectrolítica para tejido sanguíneo

José Di Paolo

Autor: Grupo Biomecánica Computacional, Facultad de ingeniería – UNER, Ruta 11, km 10, 3100 Oro Verde, Entre Ríos, Argentina, http://ingenieria.uner.edu.ar/grupos/biomecanica_computacional/

Contacto: jdipaolo@ingenieria.uner.edu.ar / jose.dipaolo@uner.edu.ar

Resumen

Las tasas de mortalidad y morbilidad asociadas al estadio terminal de la enfermedad renal (ETER) se encuentran en constante aumento, y se espera que continúe así en las próximas décadas. Los individuos en ETER requieren de esquemas de tratamiento sustitutivo renal (TSR) entre los que se encuentran diálisis peritoneal, hemodiálisis y trasplante renal. El trasplante renal es la mejor alternativa pero no existe disponibilidad de donantes capaz de atender su creciente demanda. Usualmente, la calidad de vida de los pacientes en TSR, a diferencia del trasplante renal, es pobre. Por estos motivos, el estudio teórico y simulación computacional de fenómenos de transporte en sistemas de regulación hidroelectrolítica para tejido sanguíneo permitiría orientar ensayos tecnológicos incluyendo estrategias utilizadas en las terapias actuales. El objetivo de este proyecto fue aportar a un modelo o conjunto reducido de modelos apropiados para el estudio de los procesos de hemodiálisis. Se evaluaron diferentes estrategias de modelado para el tejido sanguíneo tanto en la macro como en la microescala capturando parcialmente su comportamiento mecánico. Se obtuvieron resultados para diferentes casos de estudio los cuales han sido publicados en reuniones científicas nacionales e internacionales.

Palabras clave: Hemodiálisis, dializador, ultrafiltración, riñón artificial

Study and simulation of transport phenomena for blood tissue hydroelectrolytic regulation systems

Abstract

The mortality and morbidity rates associated with end-stage renal disease (ESRD) are increasing constantly and is expected to continue in the incoming decades. Patients in ESRD require renal replacement therapy (RRT) schemes, including peritoneal dialysis, hemodialysis and renal transplantation. Renal transplantation is the best alternative but there are not donors to cover the growing demand. Usually, the patients without renal transplantation but with RRT, have not good quality of life. For that reason, the theoretical study and computational simulation of transport phenomena in hydroelectrolytic regulation systems for blood tissue, would allow to guide technological trials including strategies used in current therapies. The purpose of this project was to contribute to a set of appropriate models for the study of hemodialysis processes. Different modeling strategies for blood tissue were evaluated both for the macro and the microscale, to capture the main mechanical behaviors. Results were obtained for different cases which have been published in national and international scientific meetings.

Key words: Hemodialysis, dialyzer, ultrafiltration, artificial kidney

Introducción

Tasas de mortalidad y morbilidad

Las tasas de mortalidad y morbilidad asociadas al estadio terminal de enfermedad renal (ETER) se encuentran en constante aumento, y se espera que continúe así en las próximas décadas. Los individuos en ETER requieren de esquemas de tratamiento sustitutivo renal (TSR) entre los que se encuentran diálisis peritoneal (DP), hemodiálisis (HD) y hemodiafiltración (HDF). A las alternativas anteriores se suma el trasplante renal constituyendo la mejor alternativa pero no existe disponibilidad de donantes capaz de atender su creciente demanda, (S. M. Marinovich *et al.*, 2019).

Durante el año 2018, en Argentina ingresaron a terapia de diálisis crónica (DC) 7108 nuevos casos y, al 31 de diciembre de 2018 se trataban en DC 29929 pacientes. Quienes ingresan por primera vez a DC son más jóvenes cada año, muy anémicos, poseen malas condiciones nutricionales y un mayor uso de catéteres transitorios como primer acceso para HD. El último informe del Registro Argentino de Diálisis Crónica muestra un aumento de incidentes con diabetes (más de 4 de cada 10 incidentes son diabéticos) los cuales, como agravante para esta etiología de enfermedad renal crónica (ERC), acarrea la máxima morbilidad cardiovascular observable en un paciente, lo cual dificulta más el tratamiento adecuado una vez que ingresa a DC, (S. M. Marinovich *et al.*, 2019).

Otros datos de interés al presente, provenientes del informe del Registro Argentino de Diálisis Crónica (S. M. Marinovich *et al.*, 2019), son:

- La tasa bruta de mortalidad a nivel mundial fue de 17,92 muertes por 100 P/AER¹ en el año 2018.
- La tasa de trasplantes renales por millón de habitantes se elevó de 20 a 33 en el período 2004-2018. La tasa bruta de trasplantes renales en la población en DC aumentó desde 3,41 a 4,29 trasplantes por 100 P/AER en el período 2005-2018.
- En 2018, la modalidad de tratamiento más frecuente fue la hemodiálisis (HD) abarcando a un 87% de los pacientes. La modalidad de diálisis peritoneal (DP) ha aumentado significa-

1. P/AER: Pacientes/(Años de exposición al riesgo).

tivamente llegando al 6,7% de los pacientes y la hemodiafiltración (HDF) en línea cubre el porcentaje restante.

- Al 2018, en Argentina existían un total de 478 centros de diálisis, 12 en Entre Ríos. En 2004 había 11,3 centros de HD por millón de habitantes (cpm) pasando a 10,7 en 2018. Entre las causas principales de esta disminución en Argentina se encuentran: fusión de 2 centros en 1, costos elevados para construir nuevos centros, cierre por desfinanciamiento.

Datos a nivel mundial

Los países de mayor nivel de ingresos típicamente gastan entre 1-3% de su presupuesto anual en salud en el tratamiento de ETER, siendo menos del 0,03% de la población total en promedio quienes reciben este tratamiento, (V. A. Luyckx *et al.*, 2018). Es decir, la provisión de terapia de diálisis continua requiriendo recursos desproporcionadamente elevados. Por ejemplo, en Canadá, más del 1,2% del gasto en salud (más de C\$A1.800 millones) fueron destinados al cuidado de pacientes con ETER, siendo que representaban el 0,092% de la población canadiense. Cifras similares se observan en otros países, (S. W. Klarenbach *et al.*, 2014).

Al año 2001, a nivel mundial se registraban alrededor de un millón de pacientes en diálisis con una incidencia de alrededor de un cuarto de millón por año, (R. C. Atkins, 2005). A fines del 2004, cerca de 1.783.000 personas recibían TSR para ETER; 1.371.000 (77%) se encontraban en diálisis y 412.000 (23%) vivían con un trasplante renal, (A. Grassmann *et al.*, 2005). En 2010, 2.620.000 personas recibían tratamiento de diálisis alrededor del mundo y, en aquel entonces, ya fue proyectado que esta cantidad se duplicará para el 2030, (V. A. Luyckx *et al.*, 2018). A fines del año 2012 un reporte estimó que los programas de reemplazo renal a nivel global abarcaban unos

3.010.000 pacientes con una tasa de crecimiento anual de 7% para esta cantidad. De este número,

2.358.000 pacientes se encontraban en TSR mediante HD (2.106.000 - 89%) y DP (258.000 - 11%), y los restantes 652.000 pacientes vivían con un trasplante renal, (J. W. M. Agar, 2015). Al año 2017, el reporte de Fresenius Medical Care 2017 estimó un número de pacientes con falla renal crónica de

3.920.000 a nivel global de los cuales 3.160.000 pacientes se encontraban en TSR mediante HD (2.810.000 - 89%) y DP (349.000 - 11%), y los restantes 652.000 pacientes vivían con un trasplante renal. (Fresenius Medical Care, 2017). Asimismo, cabe destacar que en un análisis específico de tendencia de la modalidad de DP del año 2008 de otros autores indica que son unos 196.000 pacientes en DP, lo que correspondía según sus estimaciones al 11% de los pacientes en DC, (A. K. Jain *et al.*, 2012).

Por otra parte, el estudio de Carga Global de Enfermedades 2015 (*GBD 2015, Global Burden of Disease 2015*) estimó que en dicho año 1,2 millones de personas murieron por falla renal, lo que representa un incremento del 32% desde 2005. En 2010, entre 2,3 y 7,1 millones de personas con ETER murieron sin acceso a DC. Adicionalmente, cada año cerca de 1,7 millones de personas se estima que mueren de falla renal aguda. De 5 a 10 millones de personas mueren anualmente por enfermedad renal. Dada la limitada información epidemiológica, la falta de conciencia y el frecuentemente pobre acceso a servicios de laboratorio, estos números probablemente subestiman la verdadera carga de la enfermedad renal. Es por ello posible que, cada año, como mínimo, tantas muertes sean atribuibles a enfermedades renales como a cáncer, diabetes o enfermedades respiratorias, (V. A. Luyckx *et al.*, 2018).

En concreto, la temática abarcada por el proyecto se encuentra absolutamente vigente a nivel país y mundial y continuará siéndolo en las próximas décadas. Asimismo, no se han mencionado los efectos que estas terapias tienen sobre la salud ambiental las cuales implican la utilización de millones de litros de agua potable, así como cientos de miles de toneladas de desechos plásticos por año, (J. W. M. Agar, 2015), por mencionar algunos efectos colaterales que también deben ser atendidos por la bioingeniería cuando diseña y/o rediseña sus soluciones.

Modalidades de tratamiento sustitutivo renal (TSR)

En la actualidad existen tres modalidades predominantes de TSR por diálisis crónica (DC): La diálisis peritoneal (DP), la hemodiálisis (HD) y la hemodiafiltración (HDF). Estas basan su funcionamiento fundamentalmente en mecanismos de transporte pasivo de solutos a favor de gradientes de concentración a través de membranas semipermeables, proceso conocido comúnmente como diálisis. Además, los TSR mencionados requieren la incorporación de circuitos fluidicos extracorpóreos. En el caso de la DP este circuito es relativamente simple, no obstante, se requiere de buen entrenamiento por parte del paciente cuando se emplea como TSR domiciliaria. En el caso de la HD el circuito es más complejo e involucra un dispositivo biomédico llamado hemodializador el cual utiliza una fuente de generación de agua por ósmosis que debe encontrarse próxima a la máquina. En estos TSR el propósito es reemplazar la función renal de desintoxicación del líquido extracelular controlando sus parámetros fisicoquímicos y así como el volumen de líquidos corporales.

Respecto a los costos de las modalidades para los sistemas de salud y los pacientes, cabe mencionar que la HD continúa siendo la modalidad de preferencia en la mayoría de los países, aun cuando la modalidad de DP presenta menores costos totales, (S. W. Klarenbach *et al.*, 2014). Esto puede corroborarse con las proporciones de alrededor de 89% (HD) frente a 11% (DP) que fueron indicadas para pacientes en DC considerando sólo estas dos modalidades. Existen indicios, además, de que la DP podría incluso mejorar la calidad de vida de los pacientes según algunos autores, (L. Zazzeroni *et al.*, 2017). De hecho, según el área de la nefrología clínica es ampliamente aceptado el hecho de que la DP es la modalidad que mayor biocompatibilidad presenta porque utiliza como dializador un órgano propio del humano, el peritoneo. No obstante, en el tratamiento de fracaso renal agudo la DP no es el tratamiento elegido porque no permite grandes balances negativos de fluidos, y el *clearance* (depuración renal) de sustancias es menor y más lento que en HD. Sin embargo, posee importantes ventajas como son: la estabilidad hemodinámica, mínima o nula administración de anticoagulantes sin necesidad de cateterización vascular, (L. Hernando Avendaño, 2003).

En particular, para la hemodiafiltración en línea (HDF-OL) se inició su registro en Argentina a partir del 2014. Al 2018 en 22% de los centros de hemodiálisis informaron la práctica de esta modalidad y su incremento es muy marcado pasando de 184 pacientes en 2014 a 1980 pacientes en 2018 lo cual representa el 6,6% de la población prevalente. Respecto a esta modalidad, se encontró que iniciar en esta modalidad resulta en un riesgo 75% menor para un paciente respecto de comenzar en HD convencional, según se observó para 109 pacientes, (Marinovich S, 2019).

Propósito de la terapia de diálisis

El término diálisis está definido como la difusión de moléculas a través de una membrana semipermeable a favor de un gradiente de concentración electroquímico. El objetivo primario de la hemodiálisis (HD) y de la (DP) es restaurar el entorno fluido extracelular y, por su intermedio, el intracelular a sus parámetros homeostáticos propios de la función renal normal. El objetivo se logra transportando solutos como la urea desde la sangre hacia el dializado y, a la inversa, por el transporte de solutos como el bicarbonato desde el dializado hacia la sangre, siendo el dializado una solución acuosa estéril de composición controlada. La concentración de solutos y su peso molecular son los determinantes primarios en las tasas de difusión. Moléculas pequeñas como urea difunden rápidamente, mientras que grandes moléculas como fosfato, beta-2-microglobulina, albúmina y solutos unidos a proteínas difunden con mayor lentitud. Adicionalmente a la difusión, los solutos pueden pasar a través de poros de las membranas mediante ultrafiltración la cual constituye un proceso convectivo dirigido por gradientes de presión hidrostática y/u osmótica. Durante la ultrafiltración, no existe cambio en la concentración de solutos y su propósito primario es remover el exceso total del agua corporal. En cada sesión de diálisis el estado patológico del paciente debe ser estimado de modo que su prescripción esté alineada con los objetivos

de la sesión. Se deben integrar los componentes de la prescripción de diálisis para establecer las tasas y cantidades totales de remoción de solutos y fluido a alcanzar. El reemplazo de la función excretora renal mediante diálisis busca eliminar el “síndrome urémico” el cual se entiende como un complejo sintomático asociado a la falla renal, aún cuando atribuir disfunciones celulares particulares u orgánicas a la acumulación de solutos específicos posee sus dificultades, (J. Himmelfarb y T. A. Ikizler, 2010).

Dializadores

En los TSR que emplean el proceso de diálisis el componente fundamental en el circuito extracorpóreo es el dializador, que puede asimilarse a un filtro de doble entrada. En este se produce la depuración del tejido sanguíneo por eliminación de toxinas urémicas retenidas en el organismo por la insuficiencia renal crónica (IRC). Asimismo, la diálisis se utiliza para restablecer los niveles de pH a sus valores normales así como los equilibrios hidroelectrolíticos lo cual también se lleva a cabo a través del dializador. El dializador se compone de una carcasa de recubrimiento que envuelve una membrana semipermeable la cual separa dos compartimentos; en uno circula sangre y en otro dializado. En cuanto a su diseño geométrico, se los puede dividir en los de placa (casi en desuso) y los de fibra hueca o capilar. En los filtros de fibra hueca, el tejido sanguíneo circula por la luz de la fibra en un sentido mientras que el dializado circula por fuera de la fibra en sentido opuesto. Entre las principales ventajas del dializador de fibra hueca frente al de placa plana se encuentran: menor volumen de tejido sanguíneo de cebado, mínima distensibilidad transmembrana al aumentar la presión de filtración lo que implica un volumen de tejido sanguíneo circulante constante. Por otra parte, como principales desventajas, el dializador de fibra hueca tiene mayor sangre residual al final de la sesión de diálisis y la necesidad de anclajes para fijar el haz de fibras a la carcasa, (J. Himmelfarb y T. A. Ikizler, 2010).

Breve resumen del estado actual de investigación a nivel mundial

La tecnología actual se encuentra en condiciones de permitir alcanzar soluciones que mejoren la calidad de vida de los pacientes y remuevan o aminoren las cargas económicas y sociales que los TSR implican dada la imposibilidad de cubrir la atención vía trasplante renal. Aunque todavía queda trayecto por recorrer, se pueden observar alternativas emergentes cada vez más cerca de ensayos preclínicos y clínicos. En efecto, actualmente existen modelos generales de dispositivos tendientes a superar las técnicas de TSR dirigidas a la satisfacción de los siguientes objetivos: funcionamiento continuo, eliminación de solutos de pesos moleculares similares a aquellos que es capaz de eliminar el riñón humano promedio saludable (creatinina, medicamentos de uso cotidiano, etc.), eliminación de excesos de agua y solutos en concordancia con el balance hidroelectrolítico que requiere el organismo humano, biocompatible, portable, de bajo costo, con menor riesgo de uso que las técnicas actualmente empleadas. Entre los modelos generales se encuentran: filtro de nefrón humano (*human nephron filter, HNF*), técnicas de microfluídica, riñón artificial portátil (*wearable artificial kidney, WAK*) y dispositivo de asistencia renal bioartificial (bioartificial renal assist device, BRAD), (A. R. Nissenon *et al.*, 2005; A. Rastogi y A. R. Nissenon, 2009; M. Khani, 2015).

Entre las alternativas estudiadas a nivel mundial frente al problema de la IRC se destaca la utilización de soluciones en el área de las microtecnologías dentro de la cual se encuentra una importante área de la física denominada microfluídica.

Enfoque adoptado

En este proyecto el estudio se centró en la unidad de intercambio y filtración con el objetivo de evaluar estrategias alternativas o complementarias a las soluciones de HD y DP actualmente empleadas cuando el TR es inviable. Las actividades realizadas condujeron a la elaboración de un conjunto de modelos iniciales apropiados para el estudio de procesos de intercambio y filtración del tejido sanguí-

neo para favorecer su equilibrio homeostático en la microescala. Se evaluaron diferentes estrategias de modelado para el tejido sanguíneo tanto en la macroescala como en la microescala capturando parcialmente su comportamiento mecánico. Se obtuvieron resultados para diferentes casos de estudio los cuales han sido publicados en reuniones científicas nacionales e internacionales.

Para llevar a cabo los estudios se seleccionaron modelos micrométricos propios del área de la microfluídica por ser un campo de la física ampliamente aceptado como estrategia general de solución a la problemática planteada. Asimismo, se optó por la experimentación numérica de modelos cuidadosamente desarrollados con el fin de simular fenómenos cuya evaluación experimental es muy costosa o inviable. Esto permite orientar la experiencia hacia rangos más acotados de parámetros para obtener resultados en menor tiempo y con menores costos.

Características principales del tejido sanguíneo consideradas

El tejido sanguíneo, o sangre, constituye probablemente el fluido biológico más importante. Realiza numerosas funciones de gran relevancia para mantener la homeostasis del medio interno, incluyendo el transporte de nutrientes y desechos metabólicos hacia y desde los tejidos mediando en el proceso el líquido intersticial, participa en el mantenimiento de la temperatura corporal y posee un rol activo en la regulación del pH. Asimismo, participa en la defensa del organismo frente a agentes externos como toxinas, bacterias y virus. Este fluido complejo está compuesto fundamentalmente por plasma y componentes figurados en una proporción volumétrica cercana al 55% para el plasma y 45% para los componentes figurados (células sanguíneas). Estos últimos están representados principalmente por glóbulos rojos (hematíes), glóbulos blancos y plaquetas. En cuanto a las proporciones de cada tipo celular se sabe que, por cada microlitro de sangre, existen unos cinco a seis millones de hematíes, unos cinco mil glóbulos blancos y unas cien mil plaquetas. Por este motivo, los estudios en la microescala se realizaron suponiendo que sólo se encontraban presentes glóbulos rojos. En el organismo humano, el tejido sanguíneo circula dentro de una vasta y compleja red de vasos con secciones transversales que van desde los 5 a los 20 .

Tomando en cuenta estas características del tejido sanguíneo y que el objetivo es procesarlo mediante técnicas de la microfluídica, el primer paso consistió en pensar estrategias para conducir este fluido desde secciones del orden de los milímetros cuadrados hacia órdenes correspondientes al área de la microfluídica las que se encuentran entre algunas decenas y algunos miles de micrómetros cuadrados, (H. W. Hou *et al.*, 2011). En particular, en uno de los trabajos desarrollados en el marco del proyecto se propuso diseñar una red de microcanales que podría conducir fluido sanguíneo desde una sección de 4 a 0,0. En este caso se ha estudiado la dinámica del tejido sanguíneo empleando un modelo no-newtoniano de tipo Carreau en su interior.

El modelo inicial de la red puede observarse en el artículo publicado por nuestro grupo de investigación J. F. Insfran *et al.* (2017), y una versión de la misma suponiendo una obstrucción parcial de la red se muestra en N. Franck *et al.* (2018). En estos documentos se encuentran descritos el conjunto de hipótesis, metodologías, geometrías utilizadas y resultados obtenidos.

Un dato notable de este trabajo consiste en las bajas tasas de daño mecánico estimadas las cuales constituyen un indicio importante respecto de la distribución de áreas en las diferentes secciones transversales de la red, las cuales aumentan conforme el fluido avanza distribuyéndose por la red, disminuyendo la velocidad de circulación a valores que provocan tensiones de corte por debajo de las consideradas dañinas. Esta estrategia se asemeja a la utilizada por el propio organismo humano con lo cual podría considerarse una solución biomimética en cuanto a su geometría.

Unidad de ultrafiltración

La ultrafiltración es el proceso mediante el cual se separa parte del plasma sanguíneo a partir del tejido sanguíneo. El proceso tiene innumerables aplicaciones clínicas, incluidas las terapias de TSR mediante diálisis crónica.

En esta línea se han desarrollado dos trabajos publicados donde fueron explorados diferentes circuitos microfluídicos que podrían utilizarse dentro de microdispositivos como alternativas para producir ultrafiltrado plasmático a partir de tejido sanguíneo. Los modelos estudiados pueden observarse en el artículo publicado por nuestro grupo de investigación en J. F. Insfran *et al.* (2016) y

J. F. Insfran *et al.* (2018). En estos trabajos se encuentran descritos el conjunto de hipótesis, metodologías, geometrías utilizadas y resultados obtenidos de los cuales se destaca la utilización de efectos *in-vivo* (también observados experimentalmente por otros autores) en el área de la microfluídica, a saber: efecto Zweifach-Fung, o ley de bifurcación, efecto Fahraeus-Lindqvist de reducción de viscosidad en capilares de pequeño calibre por la formación de una fina capa de plasma alrededor de un núcleo de hematíes y efecto Fahraeus de reducción del hematocrito en capilares.

Método de solución

Debido a la complejidad de los problemas abordados, la solución analítica es inviable y, por este motivo, en todos los casos el método de solución seleccionado ha sido un método numérico. En particular el Grupo Biomecánica Computacional (GBC) es experto en el uso del Método de Elementos Finitos (MEF) el cual permite obtener soluciones aproximadas para sistemas de ecuaciones en derivadas parciales, tanto para casos estacionarios como no estacionarios.

La descripción de los parámetros relevantes utilizada en la resolución de los modelos se encuentran en los trabajos presentados e involucran: propiedades de malla (número de grados de libertad resueltos, cantidad, distribución y tipo de elementos de malla), tipo de solver monolítico utilizado, tiempo de solución, hardware utilizado, entre otros. El GBC ha desarrollado previamente algoritmos computacionales que implementan el MEF para problemas de la bioingeniería en una y dos dimensiones (J. Di Paolo y M. E. Berli, 2006). El GBC también ha adquirido licencias del software comercial COMSOL Multiphysics. En particular, los trabajos realizados en el marco del proyecto han sido todos resueltos con el software COMSOL Multiphysics dada la facilidad que provee para las diferentes etapas propias de un trabajo de modelado matemático y simulación computacional entre las que se destacan: modelado multifísico mediante acoplamiento de sistemas de ecuaciones diferenciales parciales, motor de mallaado potente y versátil, solvers ampliamente validados, estrategias de adaptación de malla por métodos automáticos o establecidos por el usuario, barridos paramétricos y la posibilidad de integración con otros softwares para automatizar ensayos *in-silico*.

Resultados alcanzados

Los resultados de la investigación científica financiada con este proyecto han dado lugar a:

a) Publicaciones de artículo completo en memorias de congresos con referato

- Franck N., Insfrán J.F., Ubal S. y Di Paolo J. "Modelado por elementos finitos de una red de microcanales para distribución de tejido sanguíneo con obstrucción parcial". *Mecánica Computacional* (ISSN 2591-3522) Vol XXXVI, pp. 1759-1768. XII Congreso Argentino de Mecánica Computacional, Tucumán, Noviembre de 2018.
- Insfrán J.F., Franck N., Ubal S. y Di Paolo J. "Modelado y simulación computacional mediante mef de unidades microscópicas para fraccionamiento de tejido sanguíneo humano". *Mecánica Computacional* (ISSN 2591-3522) Vol XXXVI, pp. 1797-1805. XII Congreso Argentino de Mecánica Computacional, Tucumán, Noviembre de 2018.

- Insfrán J.F., Franck N., Ubal S. y Di Paolo J. “Modelado y simulación computacional de una red de microcanales para distribuir sangre humana”. Memorias del Congreso: XXI Congreso Argentino de Bioingeniería / X Jornadas de Ingeniería Clínica. Córdoba, 2017.
- Insfrán J.F., Franck N., Ubal S. y Di Paolo J. “Modelado y simulación de una red de distribución de sangre: Una actividad para la formación de becarios”. Congreso Latinoamericano de Ingeniería (CLADI), Paraná, Septiembre de 2017.
- Insfrán J.F., Franck N., Ubal S. y Di Paolo J. “Modelado y Simulación Computacional Mediante MEF de Unidades para Fraccionamiento de Tejido Sanguíneo Humano”. Memorias del XXII Congreso sobre Métodos Numéricos y sus Aplicaciones (ENIEF 2016). Córdoba, 2016.

b) Publicaciones de resumen en memorias de congresos con referato

- Insfrán J.F., Ubal S. y Di Paolo J. “Estudio por modelado y simulación computacional 2D mediante elementos finitos de unidades de ultrafiltración para tejido sanguíneo”, presentación oral y resumen disponible en Memorias del IV Congreso Argentino de Microfluídica Argentina, 2017.

Trabajos actuales

Actualmente se está trabajando en el modelado de hematíes con una pequeña densidad de carga eléctrica superficial con el fin de mejorar el modelo del tejido sanguíneo en la microescala. Los hematíes naturalmente poseen una pequeña carga superficial que ayuda a mantenerlos separados mientras circulan por la red de vasos del organismo por repulsión eléctrica. Esto también colabora a mantenerlos separados de las paredes circundantes cuando estas se cargan negativamente.

Trabajos futuros

Como continuación de los trabajos realizados se encuentran diferentes ramas potenciales dentro de esta misma línea de investigación. Las más inmediatas se relacionan con hipotetizar sobre los materiales concretos a utilizar en la construcción de estos microdispositivos con el fin de evaluar sobre ellos, modelos estandarizados de biocompatibilidad para tejido sanguíneo. En efecto, en los modelos estudiados no se han tenido presente más que modelos generales de activación plaquetaria a pesar de la existencia de otros procesos de interacción entre el tejido sanguíneo y las superficies que confinan su flujo. Este es el caso de fenómenos de adsorción de proteínas a superficies cuando la sangre fluye en contacto con superficies que no son endotelio vascular. De hecho, la adsorción proteica se observa de forma rutinaria en la utilización de dializadores durante los TSR, (A. M. Malo y

A. De Francisco, 2018). Otros fenómenos corresponden a la activación de los diferentes y complejos mecanismos inflamatorios del organismo donde deberá considerarse la cinética de reacciones involucradas, al menos las más relevantes.

Por otro lado, resta investigar geometrías y estrategias de tratamiento del ultrafiltrado plasmático con el fin de producir orina artificialmente a partir de dicho ultrafiltrado. Durante estos trabajos se han estudiado detenidamente los procesos de ultrafiltración, secreción y reabsorción en nefrones sanos de riñón humano, así como su complejo mecanismo de concentración en contracorriente. De estos estudios surge la posibilidad de investigar modelos artificiales simplificados de dicho procesamiento utilizando membranas artificiales como aquellas intensamente buscadas por la comunidad científica a nivel internacional, (I. Kocsis *et al.*, 2018). Aunque estos estudios están dirigidos principalmente a esta línea de investigación, su impacto podría llegar a otras áreas de la bioingeniería y de las ingenierías en general como la obtención de agua potable a menores costos que los actuales, o con instalaciones de menor tamaño.

Referencias

- [1]. J. W. M. Agar, «Green Dialysis: The Environmental Challenges Ahead», *Seminars in Dialysis*, vol. 28, n.º 2, pp. 186-192, mar. 2015.
- [2]. R. C. Atkins, «The epidemiology of chronic kidney disease», *Kidney International*, vol. 67, pp. S14-S18, abr. 2005.
- [3]. J. Di Paolo y M. E. Berli, «Numerical analysis of the effects of material parameters on the lubrication mechanism for knee prosthesis», *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, vol. 9, n.º 2, pp. 79-89, abr. 2006.
- [4]. Fresenius Medical Care, «Annual Report 2017», Financial Year, 2017.
- [5]. N. Franck, J. F. Insfran, S. Ubal, y J. D. Paolo, «Modelado por Elementos Finitos de Una Red de Microcanales para Distribución de Tejido Sanguíneo con Obstrucción Parcial», p. 10, 2018.
- [6]. A. Grassmann, S. Gioberge, S. Moeller, y G. Brown, «ESRD patients in 2004: global overview of patient numbers, treatment modalities and associated trends», *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 20, n.º 12, pp. 2587-2593, dic. 2005.
- [7]. L. Hernando Avendaño, *Nefrología clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2003.
- [8]. J. Himmelfarb y T. A. Ikizler, «Hemodialysis», *New England Journal of Medicine*, vol. 363, n.º 19, pp. 1833-1845, nov. 2010.
- [9]. H. W. Hou, A. A. S. Bhagat, W. C. Lee, S. Huang, J. Han, y C. T. Lim, «Microfluidic Devices for Blood Fractionation», *Micromachines*, vol. 2, n.º 3, pp. 319-343, jul. 2011.
- [10]. J. F. Insfran, N. Franck, S. Ubal, y J. D. Paolo, «Modelado y Simulación Computacional Mediante MEF de Unidades Microscópicas para Fraccionamiento de Tejido Sanguíneo Humano», p. 9, 2018.
- [11]. J. F. Insfran, N. Franck, y S. Ubal, «Modelado y simulación computacional de una red de microcanales para distribuir sangre humana», p. 6, 2017.
- [12]. J. F. Insfran, S. Ubal, y J. D. Paolo, «Estudio por modelado y simulación computacional 2D mediante elementos finitos de unidades de ultrafiltración para tejido sanguíneo», en *Memorias del IV Congreso Argentino de Microfluídica Argentina*, 2017.
- [13]. J. F. Insfran, S. Ubal, y J. D. Paolo, «Modelado y Simulación Computacional Mediante MEF de Unidades para Fraccionamiento de Tejido Sanguíneo Humano», p. 18, 2016.
- [14]. A. K. Jain, P. Blake, P. Cordy, y A. X. Garg, «Global Trends in Rates of Peritoneal Dialysis», *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 23, n.º 3, pp. 533-544, mar. 2012.
- [15]. M. Khani, «Simulation of Physiological Function of the Kidney in Filtering Blood Sodium Parameter by Micro and Nano Technologies: A Review», vol. 4, n.º 42, p. 12.
- [16]. S. W. Klarenbach, M. Tonelli, B. Chui, y B. J. Manns, «Economic evaluation of dialysis therapies», *Nature Reviews Nephrology*, vol. 10, n.º 11, pp. 644-652, nov. 2014.
- [17]. I. Kocsis, Z. Sun, Y. M. Legrand, y M. Barboiu, «Artificial water channels—deconvolution of natural Aquaporins through synthetic design», *npj Clean Water*, vol. 1, n.º 1, dic. 2018.
- [18]. V. A. Luyckx, M. Tonelli, y J. W. Stanifer, «The global burden of kidney disease and the sustainable development goals», *Bulletin of the World Health Organization*, vol. 96, n.º 6, pp. 414-422D, jun. 2018.
- [19]. A. M. Malo y A. De Francisco, «Dializadores y membranas de hemodiálisis», p. 13, feb. 2018. [20]. S. M. Marinovich et al., «Registro Argentino de Diálisis Crónica», Sociedad Argentina de Nefrología e Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante, Buenos Aires, Argentina, 2019.
- [21]. A. R. Nissenson, C. Ronco, G. Pergamit, M. Edelstein, y R. Watts, «The Human Nephron Filter: Toward a Continuously Functioning, Implantable Artificial Nephron System», *Blood Purification*, vol. 23, n.º 4, pp. 269-274, 2005.

- [22]. A. Rastogi y A. R. Nissenson, «Technological Advances in Renal Replacement Therapy: Five Years and Beyond», *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 4, n.º Supplement 1, pp. S132-S136, dic. 2009.
- [23]. L. Zazzeroni, G. Pasquinelli, E. Nanni, V. Cremonini, y I. Rubbi, «Comparison of Quality of Life in Patients Undergoing Hemodialysis and Peritoneal Dialysis: a Systematic Review and Meta- Analysis», *Kidney and Blood Pressure Research*, vol. 42, n.º 4, pp. 717-727, 2017.

Indicadores de producción

Publicaciones, acciones de transferencia, otros indicadores de producción y demás logros.

PUBLICACIONES Con Referato

1) Marcelo Berli, Feliciano Franco, Diego Campana, Carlos Borau, José Manuel García Aznar y José Di Paolo, "Predicción de densidades óseas fisiológicas de un fémur humano mediante un modelo computacional de remodelación ósea". XXIV Congreso ENIEF 2019, 5-7 de Noviembre 2019, Santa Fe, Argentina. Revista Mecánica Computacional, disponible en www.amcaonline.org.ar (ver CD adjunto).

2) José Di Paolo, Diego M. Campana, Pablo L. Michou, Gerardo G. Gentiletti, Leandro Mairata, Juan C. Gasso Loncan, Rosa M. Weisz, Derick R. Colmenares y Jorge O. Durán, "Estrategias científico- técnicas para el desarrollo de una prótesis de cadera de producción nacional". X Congreso Iberoamericano de Tecnologías de Apoyo a la Discapacidad – IBERDISCAP 2019, 21 y 22 de noviembre de 2019, Buenos Aires, Argentina. Disponible en las memorias del congreso.

ARTÍCULOS PUBLICADOS EN REVISTAS DE DIFUSIÓN CIENTÍFICA

Marcelo Berli, Feliciano Franco, Diego Campana, Carlos Borau, José Manuel García Aznar y José Di Paolo, "Predicción de densidades óseas fisiológicas de un fémur humano mediante un modelo computacional de remodelación ósea". XXIV Congreso ENIEF 2019, 5-7 de Noviembre 2019, Santa Fe, Argentina. Revista Mecánica Computacional, disponible en www.amcaonline.org.ar (ver CD adjunto).

PREMIOS Y DISTINCIONES

Premio a mejor trabajo de área temática en Jornadas AUGM 2019: Estudio numérico del efecto de surfactantes en la dinámica de microporos sobre láminas fluidas. Autor: Eugenia S. Rodríguez Cacik

PRESENTACIONES A CONGRESOS NACIONALES

1. Exequiel R. Fries, Sebastián Ubal, Marcelo E. Berli y José Di Paolo, "Impacto del stent de TAVI sobre la aorta: análisis computacional mediante elementos finitos". XXIV Congreso ENIEF 2019, 5-7 de noviembre 2019, Santa Fe, Argentina (Ver CD adjunto). Trabajo realizado por parte de los integrantes del PID en la tercera etapa, a fin de establecer otras líneas de investigación. (Ver CD adjunto).
2. Marcelo Berli, Feliciano Franco, Diego Campana, Carlos Borau, José Manuel García Aznar y José Di Paolo, "Predicción de densidades óseas fisiológicas de un fémur humano mediante un modelo computacional de remodelación ósea". XXIV Congreso ENIEF 2019, 5-7 de noviembre 2019, Santa Fe, Argentina (Ver CD adjunto). Trabajo realizado por parte de los integrantes del PID en la tercera etapa, a fin de establecer otras líneas de investigación. (Ver CD adjunto).
1. José Di Paolo, Diego M. Campana, Pablo L. Michou, Gerardo G. Gentiletti, Leandro Mairata, Juan C. Gasso Loncan, Rosa M. Weisz, Derick R. Colmenares y Jorge O. Durán, "Estrategias científico-técnicas para el desarrollo de una prótesis de cadera de producción nacional". X Congreso Iberoamericano de Tecnologías de Apoyo a la Discapacidad – IBERDISCAP 2019, 21 y 22

- de noviembre de 2019, Buenos Aires, Argentina. Trabajo realizado por parte de los integrantes del PID en la tercera etapa, a fin de establecer otras líneas de investigación. (Ver CD adjunto).
2. Eugenia S. Rodríguez Cacik, Diego M. Campana, Jiakai Lu, Carlos M. Corvalán, Sebastián Ubal. "Efectos de los surfactantes en la apertura de poros en láminas líquidas libremente suspendidas. Análisis numérico". 104 Reunión Anual de la Asociación de Física Argentina (RAFA 2019), Santa Fe, Argentina, 30 de septiembre al 3 de octubre de 2019. Trabajo realizado por parte de los integrantes del PID en la tercera etapa, a fin de establecer otras líneas de investigación. (Ver CD adjunto).
 3. Eugenia S. Rodríguez Cacik, Diego M. Campana, Jiakai Lu, Carlos M. Corvalán, Sebastián Ubal, "Effects of surfactants in the opening of holes in freely suspended liquid films. Numerical analysis". V Congreso de Microfluídica Argentina / II Brazil-Argentine Microfluidics Congress, Córdoba, Argentina, 22 al 25 de octubre de 2019. Trabajo realizado por parte de los integrantes del PID en la tercera etapa, a fin de establecer otras líneas de investigación. (Ver CD adjunto).

PRESENTACIONES A CONGRESOS INTERNACIONALES

1. Exequiel R. Frías, Sebastián Ubal, Marcelo E. Berli y José Di Paolo, "Impacto del stent de TAVI sobre la aorta: análisis computacional mediante elementos finitos". XXIV Congreso ENIEF 2019, 5-7 de Noviembre 2019, Santa Fe, Argentina (Ver CD adjunto). Trabajo realizado por parte de los integrantes del PID en la tercera etapa, a fin de establecer otras líneas de investigación. (Ver CD adjunto).
2. Marcelo Berli, Feliciano Franco, Diego Campana, Carlos Borau, José Manuel García Aznar y José Di Paolo, "Predicción de densidades óseas fisiológicas de un fémur humano mediante un modelo computacional de remodelación ósea". XXIV Congreso ENIEF 2019, 5-7 de Noviembre 2019, Santa Fe, Argentina (Ver CD adjunto). Trabajo realizado por parte de los integrantes del PID en la tercera etapa, a fin de establecer otras líneas de investigación. (Ver CD adjunto).
3. José Di Paolo, Diego M. Campana, Pablo L. Michou, Gerardo G. Gentiletti, Leandro Mairata, Juan C. Gasso Loncan, Rosa M. Weisz, Derick R. Colmenares y Jorge O. Durán, "Estrategias científico-técnicas para el desarrollo de una prótesis de cadera de producción nacional". X Congreso Iberoamericano de Tecnologías de Apoyo a la Discapacidad - IBERDISCAP 2019, 21 y 22 de noviembre de 2019, Buenos Aires, Argentina. Trabajo realizado por parte de los integrantes del PID en la tercera etapa, a fin de establecer otras líneas de investigación. (Ver CD adjunto).
4. Eugenia S. Rodríguez Cacik, Diego M. Campana, Jiakai Lu, Carlos M. Corvalán, Sebastián Ubal, "Effects of surfactants in the opening of holes in freely suspended liquid films. Numerical analysis". V Congreso de Microfluídica Argentina / II Brazil-Argentine Microfluidics Congress, Córdoba, Argentina, 22 al 25 de octubre de 2019. Trabajo realizado por parte de los integrantes del PID en la tercera etapa, a fin de establecer otras líneas de investigación. (Ver CD adjunto).

CURSOS DICTADOS COMO CONSECUENCIA DE LA INVESTIGACIÓN REALIZADA

Título	Lugar	Año
<i>Los resultados del PID fueron expuestos en los cursos de grado y posgrado en los que participan los integrantes del equipo: Grado: Mecánica de Fluidos Posgrado: Biomecánica y Biomateriales, Modelado y Simulación, Introducción al Método de elementos Finitos.</i>	<i>FI-UNER</i>	2017
		2018
		2019
NOTA: Es parte de la planificación de los cursos		

PID 6170

Denominación del Proyecto

Denominación del Proyecto: Estudio y simulación de fenómenos de transporte en sistemas de regulación hidroelectrolítica para tejido sanguíneo

Director

José DI PAOLO

Unidad de Ejecución

Universidad Nacional de Entre Ríos

Dependencia

Facultad de Ingeniería.

Cátedra, Área o disciplina científica

Grupo Biomecánica Computacional

Contacto

jdipaolo@ingenieria.uner.edu.ar / jose.dipaolo@uner.edu

Integrantes del proyecto

Docentes de la FIUNER: Marcelo E. Berli; Diego M. Campana; Exequiel Fries; Jordan F. Insfran (baja 23/09/2019 por Res. CD 531/19); Sebastián Ubal; Brenda Weiss.

Fechas de iniciación y de finalización efectivas

Fechas de iniciación y finalización efectivas: 01/02/2017 y 28/02/2020

Aprobación del Informe Final por Resolución C.S. N°