

## MODELADO Y SIMULACIÓN COMPUTACIONAL MEDIANTE MEF DE UNIDADES PARA FRACCIONAMIENTO DE TEJIDO SANGUÍNEO HUMANO

Jordan F. Insfrán<sup>a</sup>, Sebastián Ubal<sup>a</sup> y José Di Paolo<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Grupo de Biomecánica Computacional, Universidad Nacional de Entre Ríos, Ruta 11, km. 10,5,  
3100 Oro Verde, Entre Ríos, Argentina, jdipaolo@bioingenieria.edu.ar,  
[http://ingenieria.uner.edu.ar/grupos/biomecnica\\_computacional/](http://ingenieria.uner.edu.ar/grupos/biomecnica_computacional/)*

**Palabras Clave:** Ultrafiltración, microfluídica, FSI, FEM.

**Resumen.** El tejido sanguíneo humano es un fluido biológico complejo con un porcentaje en volumen cercano al 45 de componentes celulares suspendidos en plasma respecto al volumen total en una proporción de aproximadamente cinco a seis millones de células por microlitro de sangre. Los componentes celulares constituyen la fase sólida del tejido y el plasma su fase líquida. El fraccionamiento de este tejido en sus fases componentes resulta de gran importancia para la práctica clínica, la investigación biológica y la bioingeniería en el diseño de nuevas aplicaciones, algunas de ellas tendientes a la restitución de determinadas funciones fisiológicas. En este trabajo se presentan modelos físicos en geometrías simplificadas y simulaciones computacionales para fraccionar parte del plasma del tejido sanguíneo circulante como una fase líquida libre de células. El plasma se modela como un fluido con propiedades similares a las del plasma sanguíneo humano. Los componentes celulares se modelan mediante geometrías con características similares a las de las células y cuyas propiedades materiales se tienen en cuenta utilizando modelos de materiales hiperelásticos. Las geometrías propuestas como canales de circulación del modelo de tejido sanguíneo presentan escalas de tamaño similares a las de dispositivos microfluídicos, cada vez más empleados en los procesamientos clínicos de muestras de sangre, así como en aplicaciones de procesamiento continuo de sustancias. Se trabaja con un número reducido de células a fin de optimizar el tiempo de cálculo para distintas geometrías de interés y en regiones próximas a los sitios en que se produce el fenómeno de fraccionamiento sanguíneo. Este se lleva a cabo mediante el empleo de poros o ranuras micrométricas cuyas secciones transversales son menores a los valores promedio correspondientes de los elementos figurados. Los modelados y simulaciones se realizan con el software comercial COMSOL Multiphysics® el cual implementa el método de los elementos finitos y el cálculo numérico-computacional para aproximar los campos de velocidad y presión, en las fases líquidas, y de tensión y deformación, en las fases sólidas del modelo de tejido. El software resuelve el modelo de Stokes en la fase líquida, el modelo de material neo-hookeano en las fases sólidas, la deformación de malla empleando el método ALE y el remallado cuando se cumple una condición de calidad mínima de elemento de malla que es fijada como parámetro a fin de reducir la introducción de errores al MEF por elementos de malla deformados en exceso. Los resultados son comparados con experiencias de laboratorio de otros autores donde se implementan estrategias de fraccionamiento similares a las modeladas en este trabajo utilizando dimensiones espaciales típicas de dispositivos microfluídicos. La fortaleza de estos modelos aproximados consiste en ser indicativos de parámetros físicos y operativos, para las geometrías dadas, a fin de obtener un mejor rendimiento en el fraccionamiento.

## 1. INTRODUCCIÓN

El tejido sanguíneo humano es un fluido biológico complejo con un porcentaje en volumen cercano al 45 % de componentes celulares suspendidos en plasma respecto al volumen total en una proporción de aproximadamente cinco a seis millones de células por milímetro cúbico de tejido sanguíneo (Greer y Arber, 2014). Los componentes celulares constituyen la fase sólida del tejido y el plasma su fase líquida. El fraccionamiento de este tejido en sus fases componentes resulta de gran valor para la práctica clínica, la investigación biológica y la bioingeniería en el diseño de nuevas aplicaciones, algunas de ellas tendientes a la restitución de determinadas funciones fisiológicas (Toner y Irimia, 2005).

En este trabajo se presentan modelos físicos en geometrías simplificadas y simulaciones computacionales para fraccionar parte del plasma del tejido sanguíneo circulante como una fase líquida libre de células. Los principios de fraccionamiento empleados en los casos estudiados son dos. Por un lado, se emplean estrategias basadas en poros o ranuras micrométricas cuyas secciones transversales son menores a los diámetros promedio correspondientes de los componentes celulares (VanDelinder y Groisman, 2006; Yang et al., 2006; Hou et al., 2011). Por otro lado, se utilizan patrones de flujo laminar capaces de desplazar los componentes suspendidos dentro del mismo según se requiera (Zeming et al., 2016).

## 2. METODOLOGÍA

### 2.1. Modelos geométricos

Las geometrías simplificadas analizadas se muestran en las Figuras 1, 2 y 3.

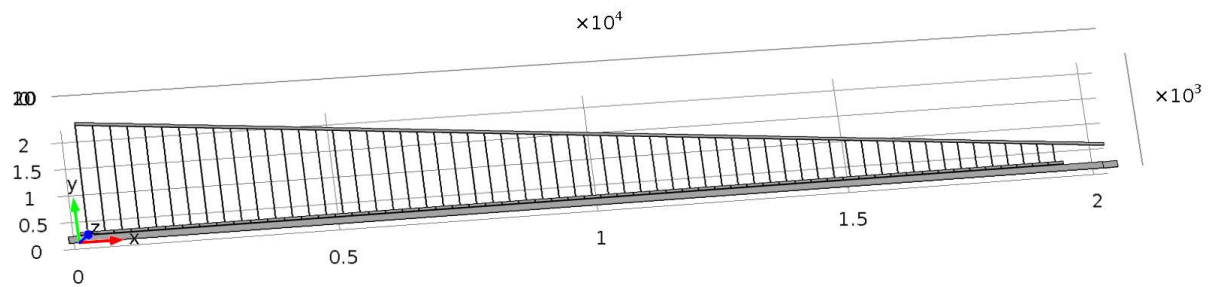
La Fig. 1a muestra un corte de la geometría 1, similar en todas las dimensiones de ancho, largo y profundidad a las citadas en VanDelinder y Groisman (2006). La diferencia principal se encuentra en la longitud de los canales D que interconectan el colector de plasma lateral, junto a las ranuras de ultrafiltrado, con el canal lateral de recolección de plasma del citado trabajo. No obstante, este canal es simplemente de interconexión entre los sitios de ultrafiltrado y los canales de recolección del mismo siendo su finalidad la de proveer una resistencia al flujo tal que el caudal sea constante en todos los grupos de filtros de ranura a los lados del canal principal central. La Fig. 1b muestra el dispositivo que han desarrollado y testeado VanDelinder y Groisman (2006) donde se observa la presencia de cinco canales. El canal A transporta tejido sanguíneo, el canal B es una ranura de  $0,5 \mu\text{m}$  de altura,  $10 \mu\text{m}$  a lo largo del canal A y  $15 \mu\text{m}$  entre el canal A y el C<sup>1</sup>. Los canales C, E y D cumplen esencialmente la función de recolectar el ultrafiltrado plasmático que proviene del canal central y dirigirlo hacia una salida única. En Fig. 1c se observa un detalle de las ranuras de ultrafiltrado. Para este modelo de filtro, se emplea la geometría correspondiente a un único bloque C en conexión, a través de las ranuras B, al canal A.

La Fig. 2 muestra la geometría 2, de características similares a la anterior pero con una modificación en la posición de las ranuras (canales B) entre los colectores de plasma primarios (canales C) y el canal central (canal A) que se encuentran rotados noventa grados según un eje que se encuentra en el plano de la geometría y es perpendicular a su eje principal.

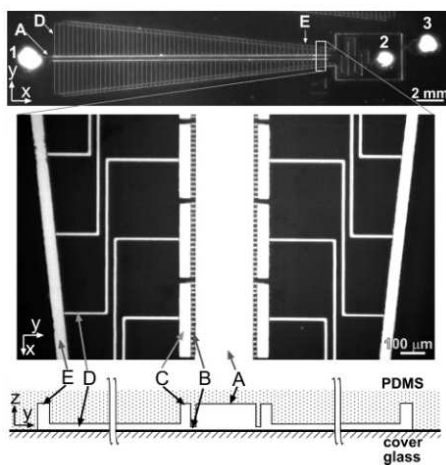
La Fig. 3a muestra la geometría 3 donde se emplea el fenómeno de desplazamiento lateral determinístico, DLD, como método para ultrafiltrado plasmático (Hou et al., 2011; Zeming et al., 2016) en combinación con el efecto de Zweifach-Fung, o ley de bifurcación (Yang et al.,

<sup>1</sup>Esta última medida se estimó a partir de las imágenes y los datos de volumen del compartimento B en el dispositivo dado que no se observó indicación de este parámetro en el trabajo.

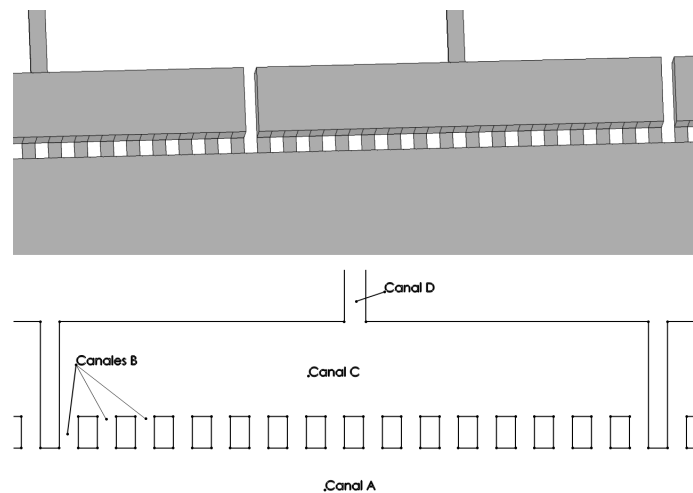
2006).



(a) Geometría 1. Las dimensiones están en  $\mu m$ .



(b) Imagen extraída de [VanDelinder y Groisman \(2006\)](#) donde se observa el dispositivo desarrollado e implementado así como un esquema de los canales microfluidicos presentes.



(c) Detalle de geometría 1 donde se observan los canales A, B (los más pequeños), C, D y E.

Figura 1: Dispositivo de ultrafiltración y geometría 1.

Las Figuras 3b, 4a, 4b muestran los parámetros geométricos que se toman en cuenta, y en las Tablas 1 y 2 se indican los valores que se adoptan en cada uno de los filtros modelados.

Como se observa en las Tablas 1 y 2 los parámetros para el filtro 2 se seleccionan para mantener una altura constante menor a la del filtro 1 en todo el dispositivo, la separación de  $0,5\mu m$  en las ranuras de ultrafiltración y una relación de áreas de canal B respecto al área de canal A por cada bloque C del 1 % que es lo que se tiene en el filtro 1 originalmente. Para este fin es necesario reducir el número de ranuras por bloque C y aumentar la longitud del canal C. Esto último resulta poco deseable por cuanto aumenta la longitud del filtro, no obstante, el beneficio se encuentra en la uniformidad adquirida en las alturas de los canales.

La profundidad en el filtro 2,  $h_A = h_B = h_C = h_D = h_E$ , y en el filtro 3,  $h_3$ , se fundamenta en el trabajo de [Al-Fandi et al. \(2011\)](#) donde se utilizan espesores del orden de  $10\mu m$  con el fin de restringir la rotación de los glóbulos rojos conforme viajan por distintos dispositivos para DLD. Este enfoque permite que se considere a los glóbulos rojos como partículas de radio aproximadamente constante en todo su trayecto dentro de los filtros. La profundidad en el filtro 2 se encuentra entre las máximas profundidades de los filtros 1 y 3 con el fin de no incrementar demasiado la longitud total del mismo.

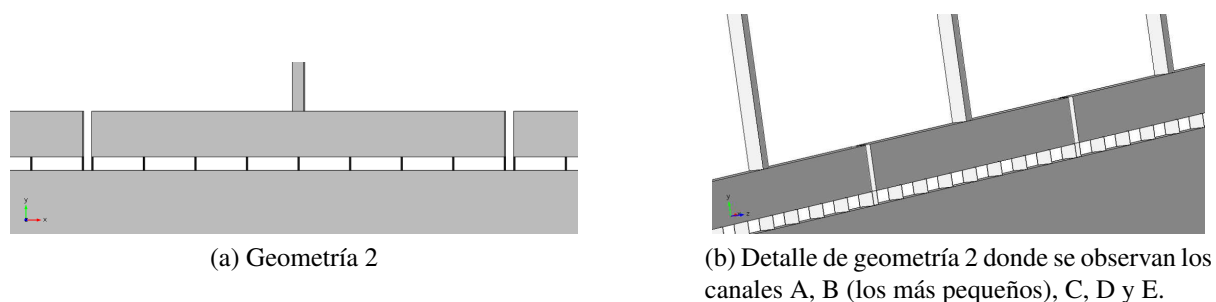


Figura 2: Geometría 2

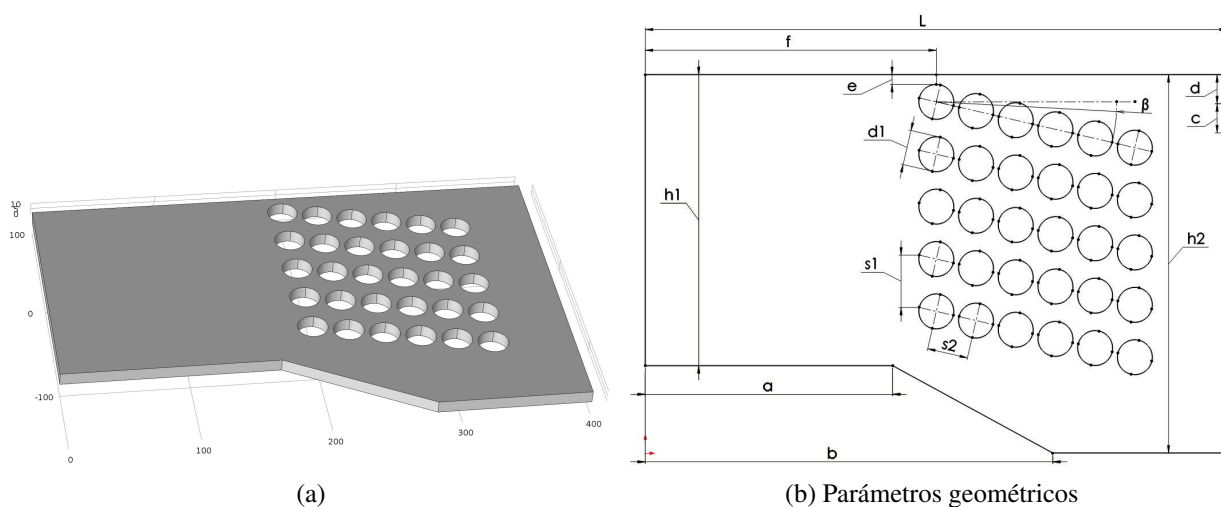


Figura 3: Geometría 3.

	L1[cm]	L2	L3	L4	a	b	c	d	e	f	g	h	
Filtro 1	2	2000	450	307,5	310	10	10	15	50	10	12,5	148,75	
Filtro 2	2,78	2000	366,22	453,38	455,88	0,5	56,42	15	50	10	12,5	221,7	
	h1	h2	L	a	b	c	d	e	f	d1	s1	s2	$\beta$
Filtro 3	200	260	400	170	280	20	20	20	200	12	12	4	-13°

Tabla 1: Parámetros geométricos en el plano principal de las geometrías para filtros 1, 2 y 3. Donde no se indica unidad considerar en  $\mu m$ .

	$h_A$	$h_B$	$h_C$	$h_D$	$h_E$	$h_3$
Filtro 1	25	0,5	25	4	25	-
Filtro 2	17	17	17	17	17	-
Filtro 3	-	-	-	-	-	10

Tabla 2: Parámetros geométricos de profundidades en los filtros. Donde no se indica unidad considerar en  $\mu m$ .

El espacio entre columnas en sentido vertical se toma de [Al-Fandi et al. \(2011\)](#). para promover la circulación de partículas suspendidas en las direcciones de mayor espaciamento donde el fluido de suspensión presenta menos resistencia para fluir y, por ende, para arrastrar los com-

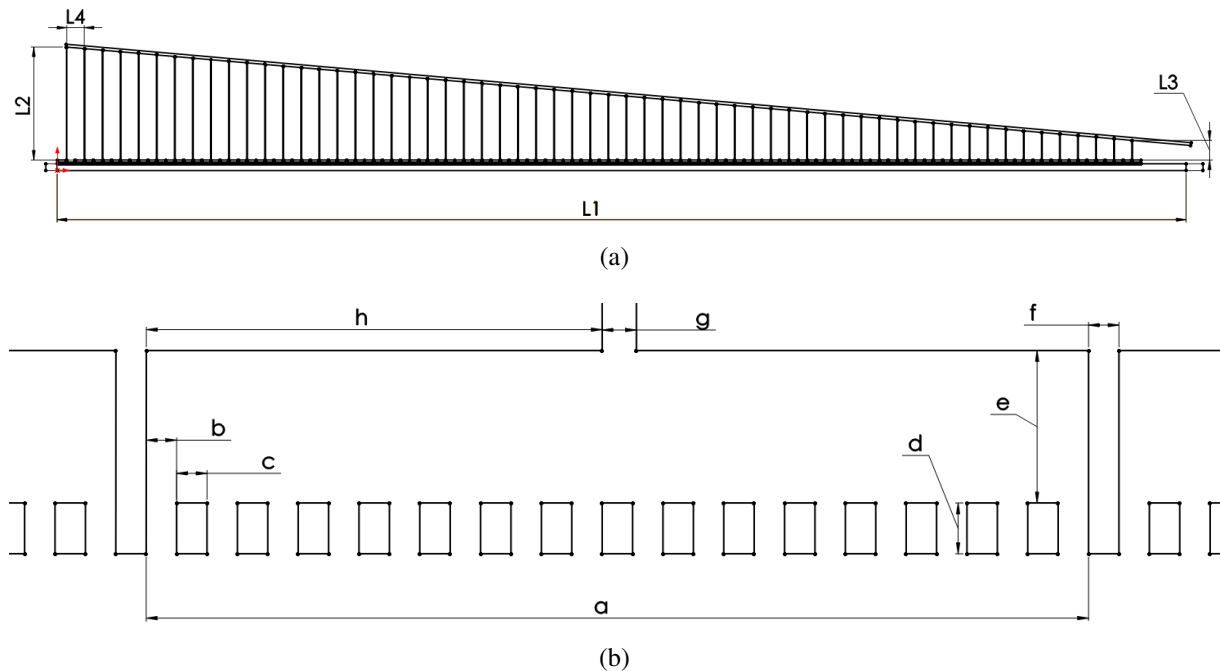


Figura 4: Parámetros geométricos para filtros 1 y 2.

ponentes suspendidos.

Las geometrías propuestas como canales de circulación del modelo de tejido sanguíneo presentan escalas de tamaño similares a las de dispositivos microfluídicos, cada vez más empleados en los procesamientos clínicos de muestras de sangre, así como en aplicaciones de procesamiento continuo de sustancias (Toner y Irimia, 2005; Hou et al., 2011).

## 2.2. Modelos físicos

El plasma se modela como un fluido simple con propiedades similares a las del plasma sanguíneo humano con viscosidad dinámica  $\mu_p$  y densidad  $\rho_p$  constantes sin considerar efectos térmicos. Para ello se emplea el modelo de Navier-Stokes, Ecs. (1), para fluidos incompresibles con condiciones de borde de presión impuesta en entradas y salidas, y velocidades impuestas como cero en los bordes de las geometrías que representan paredes. Además, se incorpora la condición de no deslizamiento entre el fluido y cualquier superficie móvil dentro del mismo, como sucede al considerar sólidos en suspensión. Asimismo, se omiten efectos inerciales y se asumen fuerzas de volumen despreciables (Whitaker, 1992).

$$\rho_p \frac{\partial \underline{v}}{\partial t} = -\nabla p + \mu_p \Delta \underline{v} \quad (1)$$

$$\nabla \cdot \underline{v} = 0$$

Donde  $\underline{v}$  es el vector velocidad del fluido y  $p$  es su presión termodinámica. En las Ecs. (1) la primera representa un balance de cantidad de movimiento por unidad de volumen y la segunda es la ecuación de continuidad.

Los sólidos en suspensión dentro del fluido representan los componentes celulares y se modelan mediante geometrías con características similares a las de las células y cuyas propiedades

materiales se tienen en cuenta utilizando modelos de materiales hiperelásticos para una membrana hipotética que contempla tanto la barrera física de la célula constituida por la bicapa lipídica con el medio que la circunda como así también la presencia de su citoesqueleto. En particular se utiliza el modelo hiperelástico de tipo neo-hookeano incluido dentro de la Ec. (2) en su forma cuasi-incompresible. En este modelo se deben ingresar como parámetros la compresibilidad inicial  $\kappa$ , el módulo de corte  $\mu_s$  y la densidad  $\rho_s$  del material (Hackett, 2016). Las condiciones de borde se establecen como una condición de continuidad de velocidades y tensiones en la interfaz fluido-sólido. Además, para modelar el interior de los componentes figurados se utiliza nuevamente el modelo de Navier-Stokes pero esta vez con una viscosidad  $\mu_c$  mayor a la tomada para el plasma.

En este trabajo, dado que la viscosidad de la sangre se encuentra entre 3 y 4[mPa.s] (Katritsis et al., 2007) y la viscosidad del plasma es de alrededor de 1[mPa.s] (Secomb y Pries, 2013), se toma un valor promedio para la viscosidad  $\mu_p$  del fluido circulante de 2[mPa.s]. La densidad del plasma  $\rho_p$  se toma como 1000[kg/m<sup>3</sup>]. Para los sólidos en suspensión se toman valores de  $\mu_s$ ,  $\kappa$  y  $\rho_s$  de 2000[Pa], 20000[Pa] y 1000[kg/m<sup>3</sup>], respectivamente.

$$\rho_s \frac{\partial^2 \underline{u}_s}{\partial t^2} - \nabla \cdot \underline{\underline{\sigma}} = \underline{F}_V \quad (2)$$

Donde  $\underline{u}_s$  es el vector de desplazamientos,  $\underline{\underline{\sigma}}$  es el tensor de tensiones de Cauchy,  $\underline{F}_V$  es el vector fuerza de cuerpo por unidad de volumen, nulo en este modelo. El tensor de tensiones de Cauchy se define como  $\underline{\underline{\sigma}} = J^{-1} \underline{F} \underline{S} \underline{F}^T$ .  $J$  es la relación proporcional entre el volumen actual y el inicial y se define como  $J = \det(\underline{F})$ .  $\underline{F}$  es el tensor gradiente de deformación y se define en función de  $\underline{u}_s$  como  $\underline{F} = \underline{I} + \nabla \underline{u}_s$ , donde  $\underline{I} = [\delta_{IJ}]$ .  $\underline{S}$  es el segundo tensor de tensiones de Piola-Kirchhoff y se define como  $\underline{S} = [S_{IJ}]$  con  $S_{IJ} = \frac{1}{2} (\partial W_s / \partial \epsilon_{IJ} + \partial W_s / \partial \epsilon_{JI})$ .  $W_s$  es la densidad de energía de deformación y  $\underline{\underline{\epsilon}} = [\epsilon_{IJ}]$  es el tensor de deformación de Green-Lagrange. La densidad de energía de deformación  $W_s$  se define como  $W_s = \frac{1}{2} [\mu_s (\bar{I}_1 - 3) + \kappa (J_{el} - 1)^2]$  para un material neo-hookeano cuasi-incompresible e  $\bar{I}_1$  es el primer invariante isocórico. El tensor de deformación de Green-Lagrange  $\underline{\underline{\epsilon}}$  se define como  $\underline{\underline{\epsilon}} = \frac{1}{2} [(\nabla \underline{u}_s)^T + \nabla \underline{u}_s + (\nabla \underline{u}_s)^T \nabla \underline{u}_s]$ .

Para calcular los desplazamientos de sólidos suspendidos a partir de sus posiciones iniciales se emplea Ec. (2) en combinación con las Ecs. (1). Y para calcular los desplazamientos de malla en el dominio se utiliza el método lagrangiano-euleriano arbitrario (Souli y Benson, 2010). Cuando la calidad de elementos de malla llega a un mínimo establecido se procede a remallar el dominio.

En la Tabla 3 se muestran las características geométricas elementales de los componentes celulares principales de la sangre. Al ser el número de glóbulos rojos superior al de los restantes componentes se lo toma como partícula suspendida de referencia en los modelos y simulaciones. Se toma en este trabajo un radio de 4[ $\mu m$ ] para los modelos de células suspendidas.

Tipo celular	Forma	Diámetro [ $\mu m$ ]	Espesor [ $\mu m$ ]	Cantidades [ $\mu l^{-1}$ ]
GR	Disco bicóncavo	8	2,5	5000000
PI	Discoide	1 – 3	-	200000 – 500000
GB	Esférica	8 – 12	-	5000 – 10000

Tabla 3: Parámetros típicos de componentes celulares del tejido sanguíneo (Greer y Arber, 2014; Toner y Irimia, 2005; VanDelinder y Groisman, 2006). GR: Glóbulos rojos. PI: Plaquetas. GB: Glóbulos blancos.



La sangre a tasas de corte elevadas, más de  $100[s^{-1}]$ , se comporta como un fluido newtoniano (Katritsis et al., 2007). A tasas menores que esta los GR forman agrupamientos en forma de rollos que aumentan la viscosidad del tejido haciendo más complejo el modelado y simulación de la dinámica de la suspensión. Por este motivo, se trabaja siempre en condiciones operativas con tasas de corte superiores a este valor a fin de poder despreciar las interacciones complejas entre los componentes celulares. Por otra parte, la hemólisis de células sanguíneas se produce a partir de los  $100[N/m^2]$ . Si se divide este valor por un valor representativo de la viscosidad de la sangre, por ejemplo  $4,0[mPa.s]$  (Katritsis et al., 2007), se obtiene una tasa de corte máxima permitida de alrededor de  $25000[s^{-1}]$ . Sumado a lo anterior, la activación plaquetaria capaz de desencadenar la cascada de la coagulación comienza a producirse a partir de una tensión de corte de  $10[N/m^2]$  (Anderson et al., 1978). Por este motivo, si el propósito del dispositivo tiene finalidades clínicas o de la bioingeniería que requieren evitar esta activación, entonces, la tasa de corte máxima que se debe permitir en los diseños es de  $2500[s^{-1}]$ . Esta tensión de corte máxima es levemente superada por el dispositivo de Yang et al. (2006) que admite un máximo de  $13,4[N/m^2]$  en donde circula el tejido sanguíneo.

### 2.3. Parámetros operativos

En las simulaciones, dado el costo que conlleva la simulación de la interacción fluido-estructura, se trabaja con un número reducido de células a fin de optimizar el tiempo de cálculo para distintas geometrías de interés y en regiones próximas a los sitios en que se produce el fenómeno de fraccionamiento sanguíneo.

Debido a la gran diferencia en las relaciones de aspecto de las medidas de los filtros 1 y 2 cuando se compara el espesor de las ranuras de  $0,5[\mu m]$  con el resto de las longitudes se opta por modelar y simular un único cluster C de ranuras B de ultrafiltración. Las geometrías del cluster que se simula para los filtros 1 y 2 se muestran en la Figuras 5a y 5b.

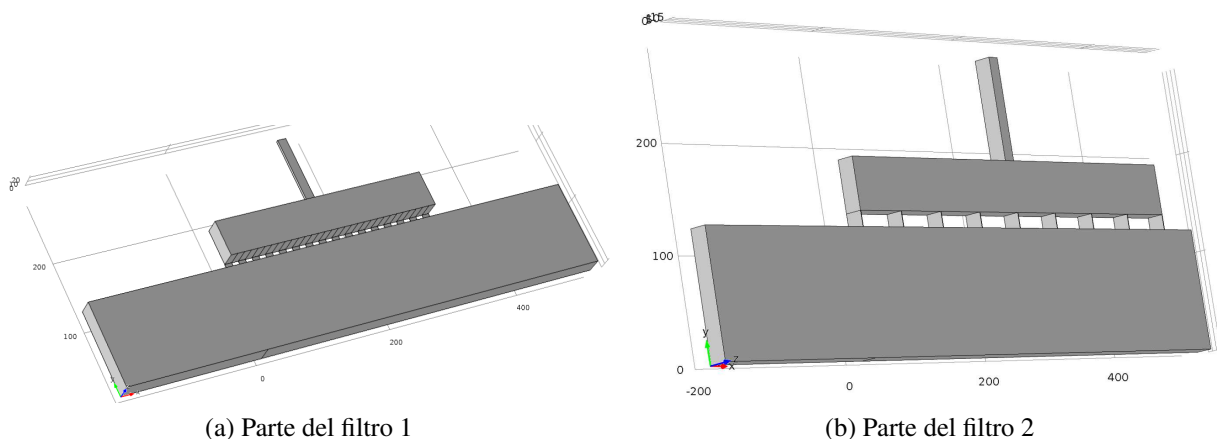


Figura 5: Geometría de un cluster de ranuras B en un canal C colector.

Con respecto a las condiciones de borde que se aplican, en el caso del filtro 1, las mismas se obtienen por extrapolación de datos de VanDelinder y Groisman (2006) del siguiente modo. El filtro 1 está sometido a una diferencia de presión de  $4[psi]$  en el canal A que es de  $3[cm]$  siendo los primeros  $2[cm]$  la zona donde se localiza el filtro. Si se considera lineal la caída de presión en el canal A, entonces, la tasa de caída de presión en este es de  $4/3[psi/cm]$ . Como la longitud

de filtro considerada es de  $710[\mu m]$ , entonces la caída de presión en el segmento de canal A para el cluster considerado es de  $652,7[Pa] \equiv \sim 9,567 \times 10^{-2}[psi]$ . Por simplicidad se asume que la caída de presión en los canales E y D es muy baja dado que el caudal que transportan es del orden del 1 % del que ingresa por el canal A, y así se justifica la colocación de presión 0 en la salida del canal D considerado en esta geometría. En cuanto a la condición de borde en el plano de simetría se impone velocidad con componente nula en sentido perpendicular a este plano.

Para el filtro 2, una vez comprobada la efectividad de las ecuaciones que modelan el fenómeno para reproducir los datos experimentales citados por VanDelinder y Groisman (2006), se procede a modificar la caída de presión en el cluster C de ranuras de ultrafiltración B. Esta modificación en la caída de presión que pasa desde  $652,7[Pa]$  a un valor menor se realiza para mantener bajas las tensiones y tasas de corte por las razones previamente indicadas.

Un resumen de los parámetros y condiciones operativas empleadas en cada una de las simulaciones se muestra en la Tabla 4 donde se indican datos de interés para cada corrida.

	Filtro	2D/3D	$P_{ent}[Pa]$	$P_{sal}[Pa]$	$P_{sal-ultraf}[Pa]$	Modelo	$N^\circ$ GR
Corrida 1	1	3D	$p_{ref}$	$p_{ref} - 652,7^*$	0**	NS	0
Corrida 2	2	2D	$p_{ref}$	$p_{ref} - 642,4^*$	0**	NS	0
Corrida 3	3	2D	30	0	0	NS	0
Corrida 4	3	2D	30	0	0	FSI	1
Corrida 5	3	2D	30	0	0	FSI	10

Tabla 4: Parámetros y condiciones operativas en filtros 1, 2 y 3. NS significa que se resuelve el modelo de Stokes y FSI significa que se resuelve la interacción fluido-estructura.  $N^\circ$  GR es la cantidad de células en suspensión simuladas.  $p_{ref}$  vale  $4[psi] \equiv 27579[Pa]$  en corrida 1 y  $0,0954[psi] \equiv 658[Pa]$  en corrida 2, y es la presión de entrada al filtro. \*Presión en salida de canales A. \*\*Presión de salida en canal D.

	Filtro	TE	EM	GDL	FF	Solver
Corrida 1	1	Estacionario	Tetraédricos	550400	P1/P1	PARDISO
Corrida 2	2	Estacionario	Triangulares	41862	P2/P1	PARDISO
Corrida 3	3	Estacionario	Triangulares	21336	P2/P1	PARDISO
Corrida 4	3	Temporal	Triangulares	135000 aprox.	P2/P1	PARDISO
Corrida 5	3	Temporal	Triangulares	255000 aprox.	P2/P1	PARDISO

Tabla 5: Tipo de estudio (TE), Elementos de malla (EM), grados de libertad (GDL) resueltos, funciones de forma (FF) y solver monolítico empleado (Solver) por corrida. Los valores aproximados en los GDL de los estudios temporales se deben a que los mismos se modifican en cada remallado.

Los modelados y simulaciones se realizan con el software comercial COMSOL Multiphysics el cual implementa el método de los elementos finitos y el cálculo numérico-computacional para aproximar los campos de velocidad y presión, en las fases líquidas, y de tensión y deformación, en las fases sólidas del modelo de tejido. El software resuelve el modelo de Stokes en la fase líquida, el modelo de material neo-hookeano en las fases sólidas, la deformación de malla empleando el método ALE y el remallado cuando se cumple una condición de calidad mínima



de elemento de malla que es fijada como parámetro a fin de reducir la introducción de errores al MEF por elementos de malla excesivamente deformados. Las corridas se realizan en una PC de escritorio con procesador IntelCore i7 de 3,5GHz de velocidad y 32GB de memoria principal.

Los modelos que se presentan, incluido el método lagrangiano-euleriano arbitrario se resuelven empleando un esquema numérico basado en el método de los elementos finitos implementado en el software comercial COMSOL Multiphysics® para el cual se dispone de una licencia. Los resultados se muestran a continuación para las corridas indicadas en Tabla 4 con funciones de forma cuadráticas en todos los casos para describir los campos de velocidades y de desplazamientos, y lineales para describir el campo de presiones en los modelos 2D. En los modelos 3D se emplean funciones de forma lineales tanto para la presión como para la velocidad a fin de reducir el costo computacional. Para mejorar la estabilidad de las corridas se utiliza la estabilización consistente a lo largo de las líneas de corriente.

### 3. RESULTADOS

En las Figuras 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12 se muestran los campos de presión y velocidad para las corridas 1, 2 y 3. En la Figura 8 se observa con claridad cómo el Filtro 1 establece dos zonas de presión media diferente estando la mayor resistencia al flujo de ultrafiltrado en los canales B de  $0,5[\mu m]$  de profundidad.

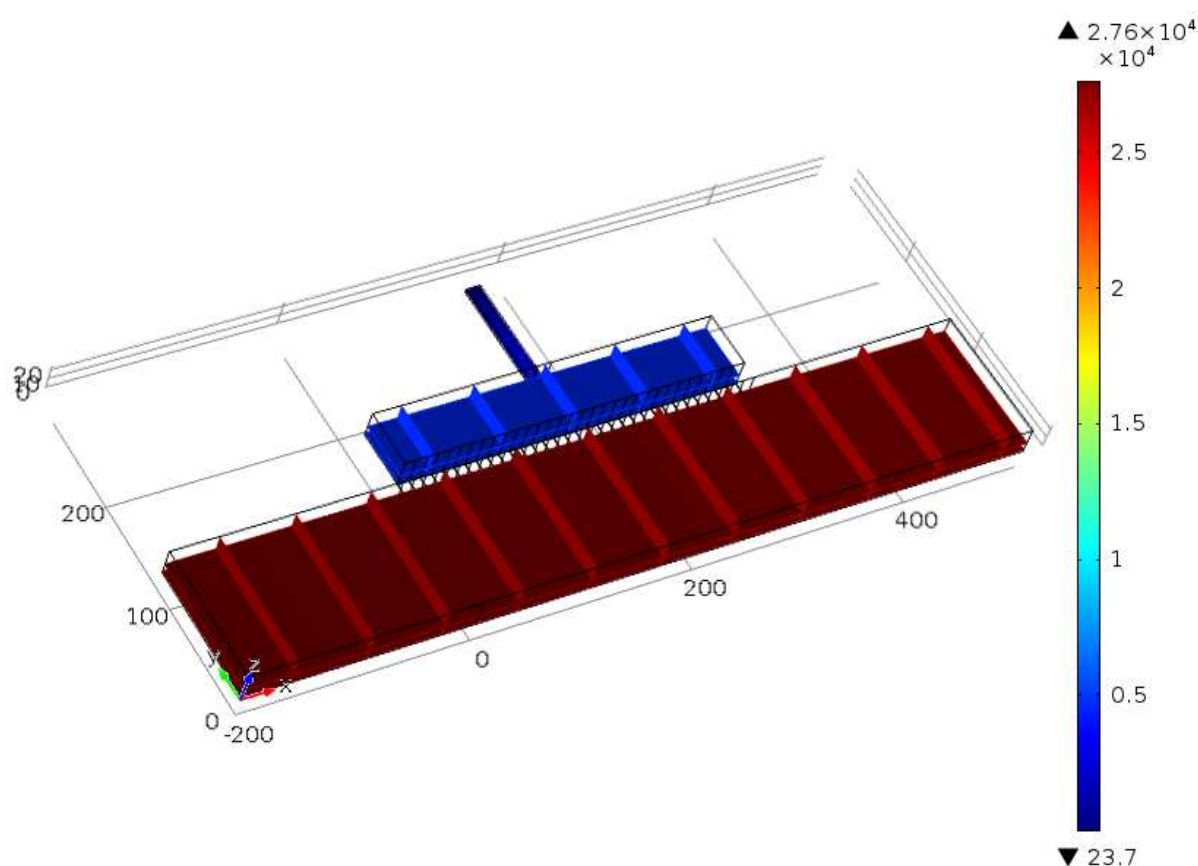


Figura 6: Campo de presiones en el filtro 1. La barra de colores se encuentra en pascales.

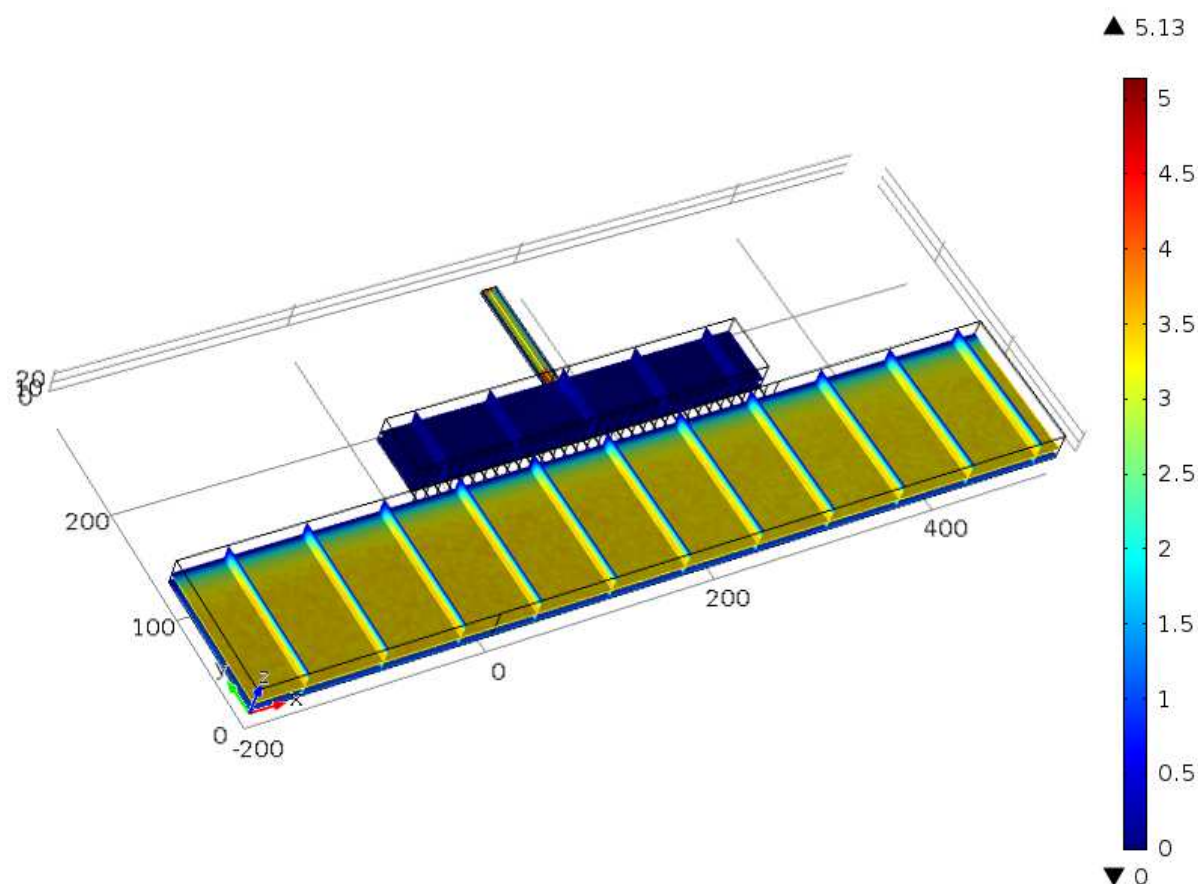


Figura 7: Campo de velocidades en el filtro 1. La barra de colores se encuentra en centímetros por segundo.

En las Figuras 13 y 14 se muestran los campos de presión y velocidad para las corridas 4 y 5 en secuencias de imágenes que corresponden a los tiempos 0, 83, 167 y 250 milisegundos para la corrida 4, y 0, 55, 110 y 165 milisegundos para la corrida 5.

Las velocidades máximas alcanzadas en los filtros son de  $3,44[cm/s]$  en filtro 1,  $7,91[cm/s]$  en filtro 2 y  $2,48[cm/s]$  en el filtro 3. El valor de velocidad máxima de  $5,13[cm/s]$  que aparece en la barra de referencia en la Figura ?? se debe a un valor espúreo arrojado por el software en el momento de graficar los datos ya que cuando se consulta directamente por el valor máximo del módulo de la velocidad proveniente de los datos de la solución el valor de velocidad máxima es el esperado y se encuentra en el centro del canal A. Probablemente, esto se deba al empleo de elementos de con funciones de forma P1-P1 en lugar de P2-P1 ya que esta situación no se replica en las corridas donde se emplean estas últimas.

Con excepción del filtro 1, en todos los casos las tasas de corte y tensiones de corte máximas se encuentran dentro del valor de diseño de  $10[N/m^2]$ . Esto se logra luego de realizar corridas paramétricas sobre el parámetro operativo  $p_{ent}$  en los filtros 2 y 3. La tensión de corte máxima en el filtro 1 es  $393[N/m^2]$  superando ampliamente la tensión de diseño. Por este motivo el filtro 1 es inviable para ultrafiltrar tejido sanguíneo de manera continua en aplicaciones clínicas que requieran preservar su integridad.

La tasa de corte máxima en el filtro 3 es de  $3973[s^{-1}]$  y la tasa de corte mínima es de  $0,46[s^{-1}]$ . En la Figura 15 se muestra la distribución de tasas de corte en el dominio del filtro 3 y se resaltan aquellas zonas donde esta variable adopta valores menores que  $100[s^{-1}]$ . En

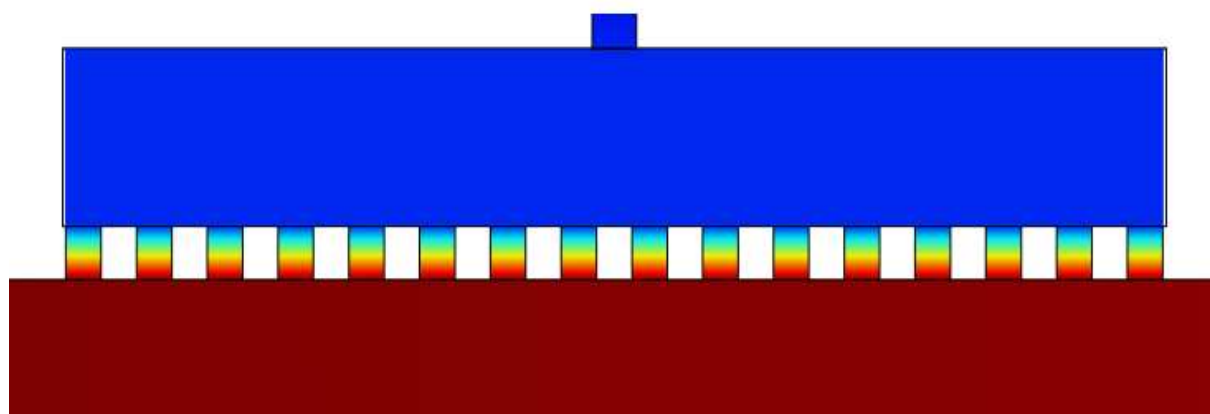


Figura 8: Campo de presiones en canales B del filtro 1. La referencia de presión es igual que en Figura 6.

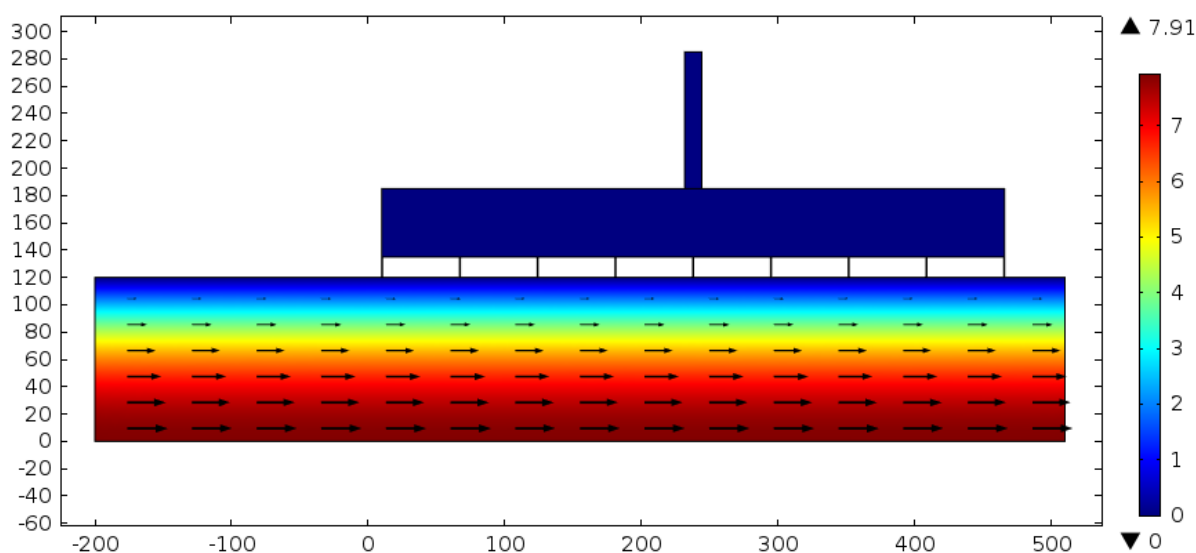


Figura 9: Campo de velocidades en el filtro 1. La barra de colores se encuentra en centímetros por segundo.

estas zonas el tejido sanguíneo puede mostrar su comportamiento de fluido no newtoniano volviéndose más viscoso respecto a las zonas con tasas de corte mayores. En las áreas verdes de la Figura 15 el tejido sanguíneo se comportará como fluido newtoniano.

Los caudales de entrada, salida de desecho y ultrafiltrado se muestran en la Tabla 6.

De la Tabla 6 se observa que el filtro 3, además de cumplir con la restricción de la máxima tensión de corte admitida, extrae ultrafiltrado plasmático cerca de 37 veces más rápido que el filtro 2.

La presión de referencia en el filtro 2, a fin de no dañar el tejido sanguíneo o estimular la cascada de la coagulación, debe disminuirse en un factor alrededor de  $42^2$ . Con este valor en

<sup>2</sup>Se obtiene del cociente  $4[psi]/0,0954[psi]$ .

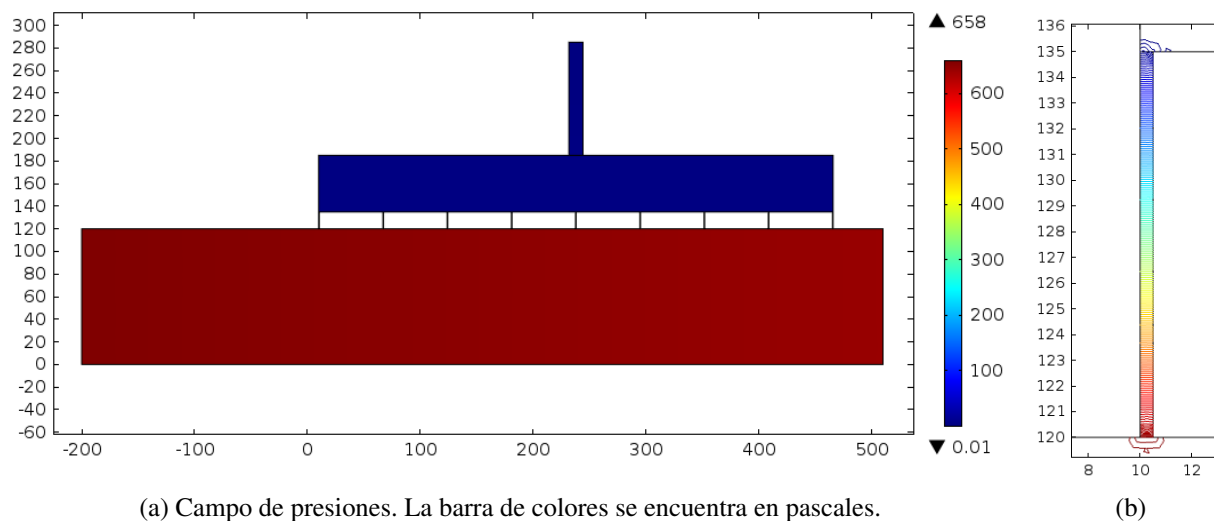


Figura 10: Campo de presiones en el filtro 2.

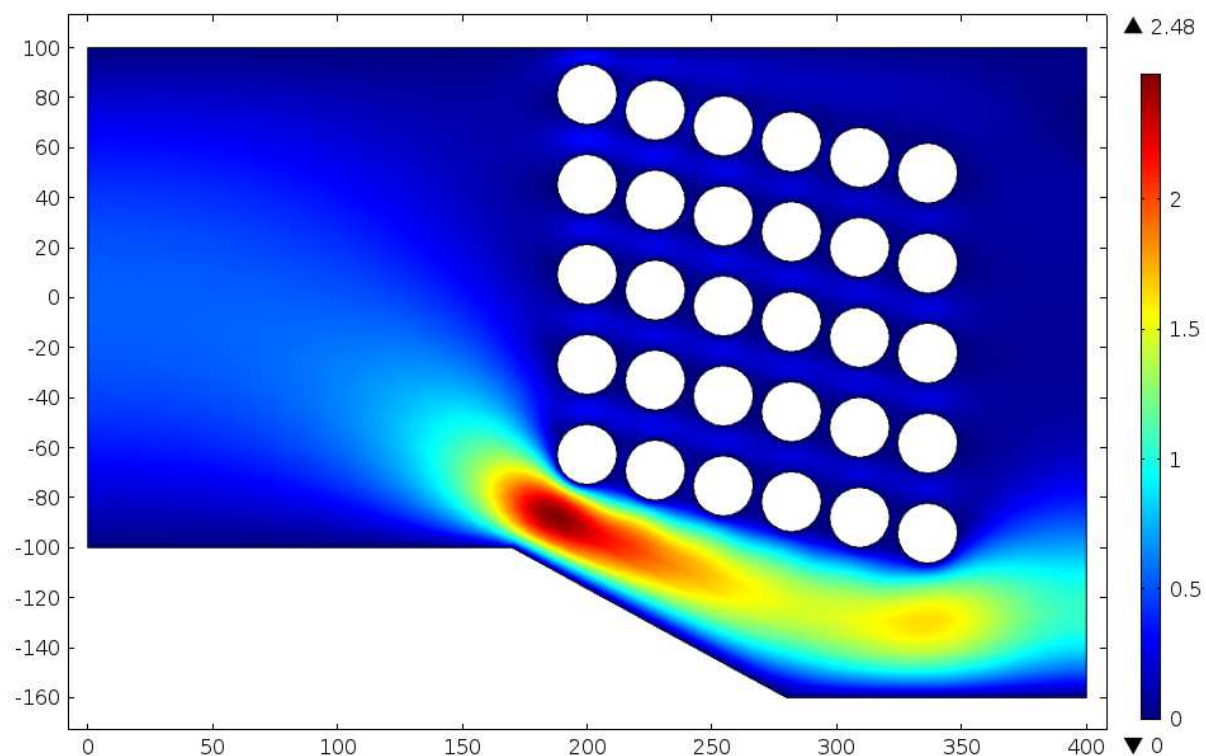


Figura 11: Campo de velocidades en el filtro 3. La barra de colores se encuentra en centímetros por segundo.

la presión a la entrada del filtro 2, la caída en el tramo simulado casi no cambia pasando de  $652,7[Pa]$  a  $642,4[Pa]$ , pero el caudal en la salida de ultrafiltrado plasmático es prácticamente nula, y esta es la razón por la cual se emplea una presión tan elevada en el filtro 1. Por lo tanto, este tipo de soluciones donde se requieren valores elevados de presión para procesar el tejido sanguíneo son inviables si se tiene como restricción de diseño la biocompatibilidad mecánica. Al respecto, probablemente soluciones al problema de ultrafiltración artificial que se asemejen

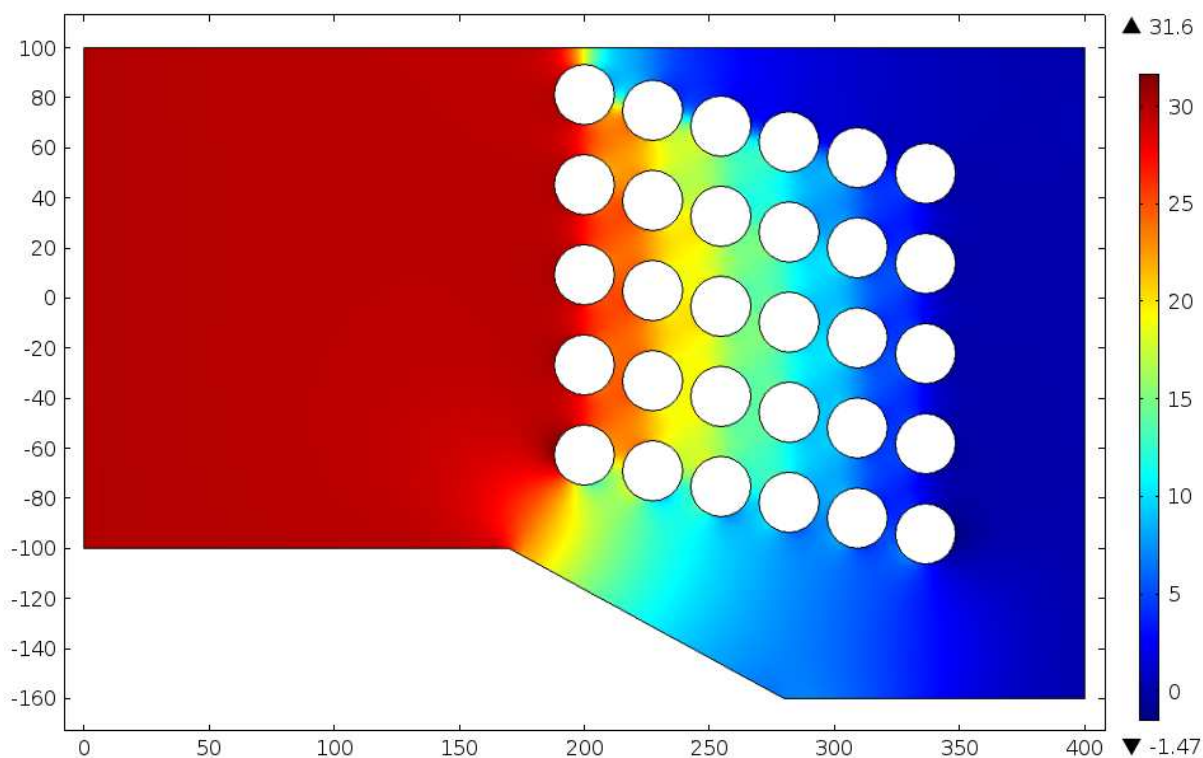


Figura 12: Campo de presiones en el filtro 3. La barra de colores se encuentra en pascales.

	Filtro	$Q_{ent}$	$Q_{sal}$	$Q_{sal-ultraf}$
Corrida 1	1	8,03[ $\mu\text{l}/\text{min}$ ]	7,89[ $\mu\text{l}/\text{min}$ ]	0,144[ $\mu\text{l}/\text{min}$ ]
Corrida 2	2	2,87	2,87	0*
Corrida 3**	3	0,0433	0,0430	$3,11 \times 10^{-4}$

Tabla 6: Caudales de entrada, salida de desecho y ultrafiltrado plasmático en los filtros analizados. Donde no se indica unidad considérese [ $\mu\text{l}/(\text{min}.\mu\text{m})$ ]. \*El valor arrojado es de  $8,22 \times 10^{-6}$ [ $\mu\text{l}/(\text{min}.\mu\text{m})$ ]. \*\* Resultados similares de caudales se obtienen en las corridas 4 y 5.

más a dispositivos de DLD o de efecto de Zweifach-Fung, como es el caso del filtro 3 mostrado en este trabajo, representan una posibilidad empleada hoy en día para fraccionamiento continuo de sustancias.

#### 4. CONCLUSIONES

Los resultados para el filtro 1 son comparables a los indicados en [VanDelinder y Groisman \(2006\)](#) tanto en caudales como en caídas de presión a lo largo del dispositivo. Este modelo se extiende luego a una situación similar en el modelado y simulación del filtro 2.

Se realizó el modelado y simulación de tres propuestas de filtros potencialmente capaces de producir ultrafiltrado plasmático a partir de tejido sanguíneo. Con respecto al desempeño global de los filtros estudiados, puede concluirse que el filtro 1 muestra ser eficiente para aplicaciones donde el daño al tejido sanguíneo no es relevante. El filtro 2 satisface la condición de no dañar el tejido sanguíneo circulante pero el volumen de ultrafiltrado que produce es escaso para la mayoría de las aplicaciones de interés. El filtro 3 satisface la condición de no dañar el tejido

sanguíneo y provee un caudal de ultrafiltrado decenas de veces mayor que el filtro 2. Si bien deben realizarse ajustes de parámetros y optimización al filtro 3, claramente muestra su potencial para llevar adelante el proceso de ultrafiltración con biocompatibilidad mecánica.

La fortaleza de estos modelos aproximados consiste en ser indicativos de parámetros físicos y operativos, para las geometrías dadas, a fin de obtener un mejor rendimiento en el fraccionamiento. Asimismo, proveen información sobre aquellas combinaciones de parámetros a evitar para limitar las posibilidades de taponamiento de los poros o ranuras micrométricas y el estancamiento de componentes celulares dentro de las regiones de estudio con el consecuente estímulo de la cascada de la coagulación. La información provista por estos modelos resulta de utilidad, y se suma a las estrategias de heparinización y recubrimiento de superficies de contacto con el tejido sanguíneo que ya son una realidad y acercan cada vez más la posibilidad fabricar dispositivos biomédicos de mejor desempeño que los actualmente empleados para procesos de ultrafiltración continua.

Finalmente, se destaca la importancia de la combinación de técnicas de simplificación así como la aplicación de rutinas automáticas de cómputo y modelado provistas por softwares de hoy en día necesarias para modelar procesos multifísicos de complejidad moderada donde la secuenciación de tareas globales de modelado y simulación, como los son las secuencias geométricas, las secuencias de post-procesado, la automatización de corridas paramétricas, entre otras, resultan sumamente útiles en la reducción de los tiempos de ensayos *in-silico*.

## REFERENCIAS

- Al-Fandi M., Al-Rousan M., Jaradat M.A.K., y Al-Ebbini L. New design for the separation of microorganisms using microfluidic deterministic lateral displacement. *Robot. Cim Int. Manuf.*, 27:237–244, 2011.
- Anderson G.H., Hellums J.D., Moake J., y Alfrey C.P. Platelet response to shear stress: Changes in serotonin uptake, serotonin release, and ADP induced aggregation. *Thrombosis Research*, 13(6):1039–1047, 1978.
- Greer J. y Arber D. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins Health, 2014.
- Hackett R.M. *Hyperelasticity Primer*. Springer International Publishing, Cham, 2016.
- Hou H.W., Bhagat A.A.S., Lee W.C., Huang S., Han J., y Lim C.T. Microfluidic Devices for Blood Fractionation. *Micromachines*, 2(3):319–343, 2011.
- Katritsis D., Kaiktsis L., Chaniotis A., Pantos J., Efstathopoulos E.P., y Marmarelis V. Wall Shear Stress: Theoretical Considerations and Methods of Measurement. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 49(5):307–329, 2007.
- Secomb T.W. y Pries A.R. Blood viscosity in microvessels: experiment and theory. *C R Phys*, 14(6):470–478, 2013.
- Souli M. y Benson D.J., editores. *Arbitrary Lagrangian-Eulerian and fluid-structure interaction: numerical simulation*. ISTE ; Wiley, London : Hoboken, NJ, 2010.
- Toner M. y Irimia D. Blood-on-a-chip. *Annu Rev Biomed Eng*, 7:77–103, 2005.
- VanDelinder V. y Groisman A. Separation of plasma from whole human blood in a continuous cross-flow in a molded microfluidic device. *Anal. Chem.*, 78(11):3765–3771, 2006.
- Whitaker S. *Introduction to Fluid Mechanics*. Krieger Publishing Company, Malabar, Fla., 2nd revised edition edición, 1992.
- Yang S., Ñeendar A., y Zahn J.D. A microfluidic device for continuous, real time blood plasma separation. *Lab Chip*, 6(7):871–880, 2006.
- Zeming K.K., Salafi T., Chen C.H., y Zhang Y. Asymmetrical Deterministic Lateral Displace-



ment Gaps for Dual Functions of Enhanced Separation and Throughput of Red Blood Cells.  
*Scientific Reports*, 6:22934, 2016.

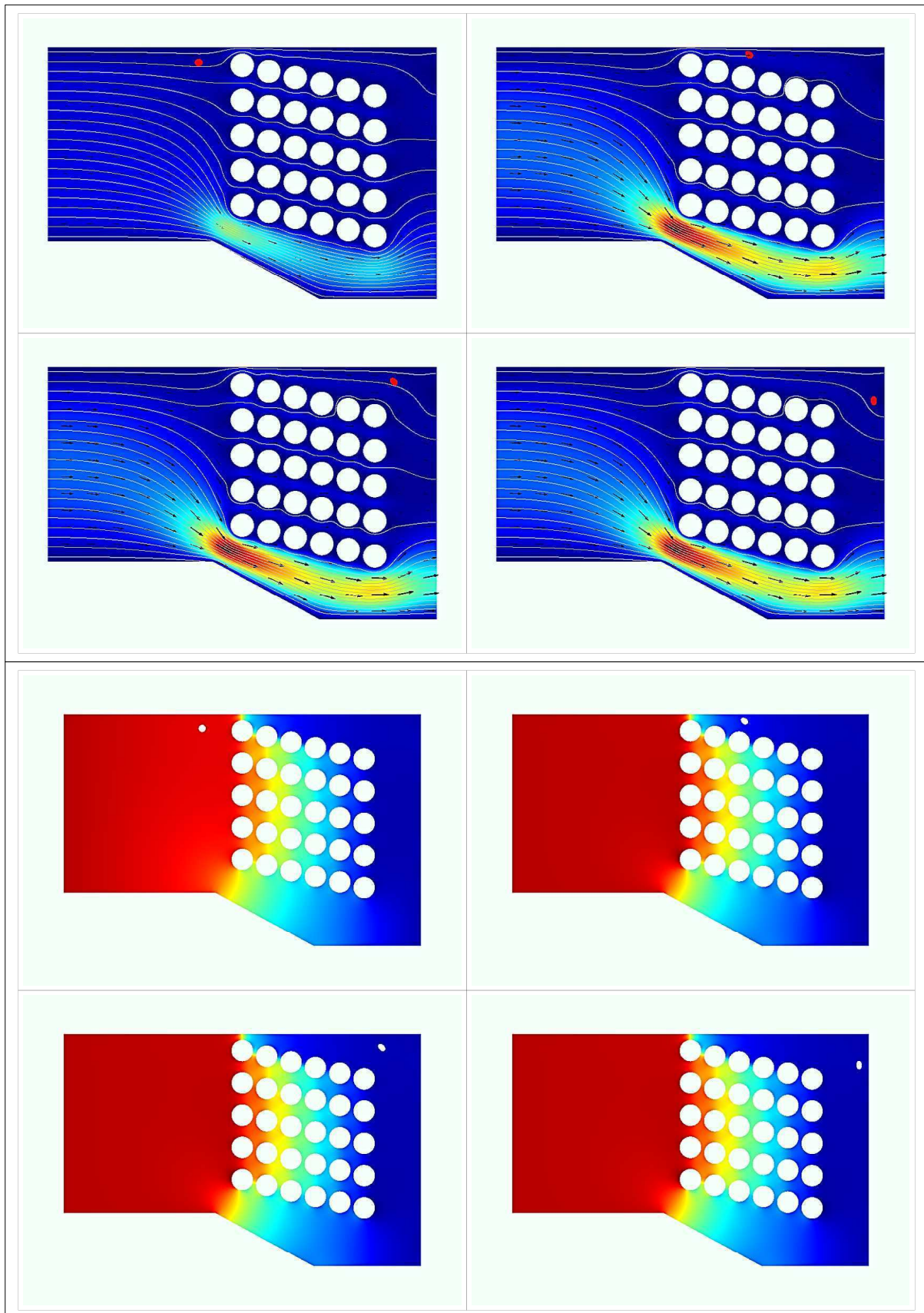


Figura 13: Secuencia de tiempos 0, 83, 167 y 250[ms] para corrida 4 con el filtro 3 conteniendo un elemento figurado suspendido.

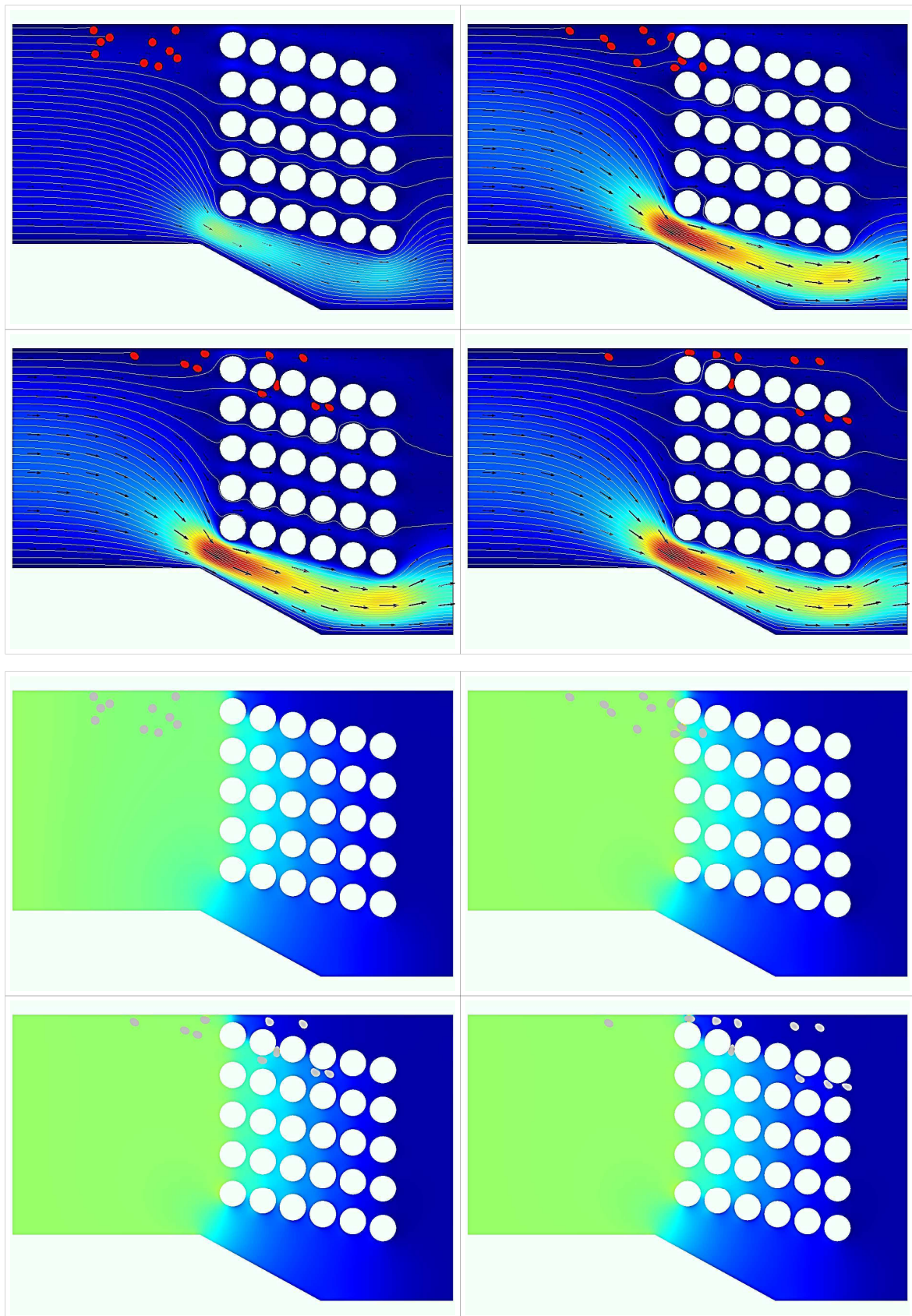


Figura 14: Secuencia de tiempos 0, 55, 110 y 165[ms] para corrida 5 con el filtro 3 conteniendo 10 elementos figurados suspendidos.

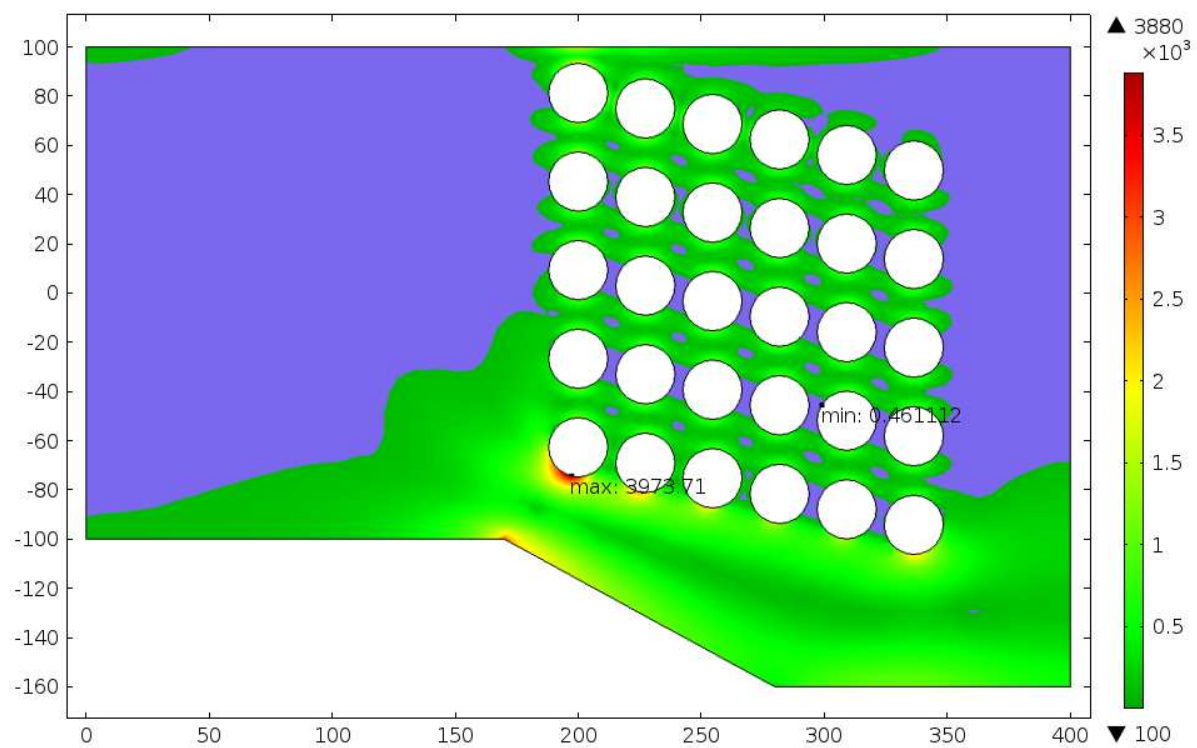


Figura 15: Distribución de la tasa de corte en el filtro 3. En color violeta se muestran las zonas donde la tasa de corte es inferior a  $100[s^{-1}]$ . La barra de color está en  $[s^{-1}]$ .