

Trabajo Fin de Grado

Grado en Ingeniería Química

Estudios dinámicos del flujo en medios porosos de una disolución sobresaturada en estruvita.

Autora:

Rodriguez Alonso, Alazne

Director:

Dr. Federico Mijangos

Codirectora:

Dra. Arrate Celaya

© 2015, se puede proteger poniendo "nombre y apellidos/izen abizenak" ezarriz babez zaitetzke edo Lizenzia CC batekin babestu/o con una Licencia CC:

<http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 CONCEPTO DE LITIASIS URINARIA.....	1
1.1.1 Clasificación general de los cálculos renales.....	2
1.1.2 Factores de riesgo en la litiasis infecciosa de estruvita.....	4
1.2 OBJETIVOS DEL PROYECTO	4
2. FISIOLÓGÍA RENAL	5
2.1 FILTRACIÓN GLOMERULAR	7
2.2 REABSORCIÓN Y SECRECIÓN TUBULAR.....	7
2.3 COMPOSICIÓN DE LA ORINA.....	8
3. LITOGÉNESIS.....	9
3.1 FACTORES IMPLICADOS EN EL PROCESO DE CRISTALIZACIÓN	10
3.1.1 La sobresaturación	10
3.1.2 Factores promotores de la cristalización	11
3.1.3 Factores inhibidores de la cristalización.....	11
3.2 ETAPAS IMPLICADAS EN EL PROCESO DE CRISTALIZACIÓN	11
3.2.1 Nucleación cristalina	12
3.2.2 Crecimiento cristalino	13
3.2.3 Agregación cristalina	13
3.3 GRADO DE SOBRESATURACIÓN DE LA ESTRUVITA.....	14
3.3.1 Estruvita.....	17
3.3.2 Influencia del pH en la precipitación de estruvita.....	18
4. ULTRFILTRACIÓN.....	19
4.1 TÉCNICAS EXPERIMENTALES DE CARACTERIZACIÓN Y ENSAYO	21
4.1.1 Descripción del equipo de ultrafiltración	21
4.1.2 Procedimiento experimental de uso	22
4.1.3 Selección de la membrana de trabajo.....	22
4.1.4 Filtración con diferentes grados de sobresaturación	23
5. CONCLUSIONES.....	36
6. BIBLIOGRAFÍA	38

1. INTRODUCCIÓN

Uno de los problemas que afectan hoy en día a un porcentaje elevado de la población mundial son los cálculos renales, popularmente conocidos como “piedras”. Se originan principalmente en el riñón, aunque dependiendo del tipo de cálculo y de su composición pueden aparecer en diferentes zonas del sistema urinario. Esta dolencia renal parece que está en aumento en los últimos años, sobre todo se asocia al desarrollo económico posiblemente debido al incremento en la dieta de proteínas y sal, siendo la prevalencia de afección en los hombres el doble que en las mujeres, principalmente en hombres de mediana edad.

Recientemente, se han estimado los costes totales anuales derivados de la urolitiasis en Estados Unidos, llegando a alcanzar la cifra de los 2.000 millones de dólares (Lotan, 2009).

Diversos factores han sido implicados en la epidemiología de la litiasis urinaria entre los que cabe destacar (Trinchieri, 2006):

a) Factores intrínsecos

- 1- Genéticos (enfermedades hereditarias).
- 2- Raza (más frecuente en caucásicos y asiáticos).
- 3- Edad (Adultos mayores de 40 años).
- 4- Sexo (principalmente varones).

b) Factores extrínsecos

- 1- Geográficos (más frecuente en climas tropicales).
- 2- Ambientales (más frecuente en los meses calurosos).
- 3- Alimentarios (ingesta en exceso de proteínas en la dieta y/o restricción de calcio en la dieta).
- 4- Socioeconómicos (más frecuente en profesiones sedentarias).

1.1 CONCEPTO DE LITIASIS URINARIA

La litiasis renal se define como una enfermedad crónica y frecuente, la cual consiste en la precipitación de sustancias cristalinas que normalmente están disueltas en la orina. Actualmente, se considera que la litiasis posee un origen multifactorial en el que participan tanto factores físico-químicos como anatómicos.

La formación de un cristal, y su crecimiento en la orina es un proceso complejo y dinámico influido por diversos factores en el que están implicados las distintas teorías existentes, de la saturación urinaria, de la nucleación matricial, de la ausencia de inhibidores y de la epitaxia.

En definitiva, para que llegue a formarse un cálculo, el riñón debe excretar determinadas sustancias por encima del límite de saturación urinaria y pH adecuado para su cristalización, a su vez, deben existir tanto promotores como facilitadores de la cristalización junto con una ausencia relativa de factores inhibidores de la agregación de los cristales (Grases y cols., 2001).

Los cálculos renales se definen como concreciones sólidas que se forman en el tracto urinario superior. Algunas de las personas que los padecen pueden tener pequeñas piedras que se disuelven sin ningún tipo de medicación. En cambio, otras, debido al tamaño de estas piedras, requieren medicamentos o algún tipo de tratamiento quirúrgico (Connor, 2014).

En primer lugar, tal y como se ha mencionado con anterioridad, cabe decir que en la mayoría de casos de litiasis no se identifica un factor determinante, sino que son varios los factores que deben estar involucrados para que se forme un cálculo. Siendo los mecanismos litogénicos primarios aquellos dependientes del estado de saturación de la orina, del grado del flujo urinario y del estado de las células tubulares renales.

1.1.1 Clasificación general de los cálculos renales

Los riñones mueven los desechos y los líquidos del cuerpo para hacer orina. Algunas veces, cuando se tiene demasiada cantidad de algún deshecho y no suficiente líquidos en sangre, dichos desechos tienden a acumularse y a aglutinarse en el riñón, formando los conocidos cálculos renales.

La composición de la orina se modifica constantemente a través del flujo urinario. El aumento en la concentración de compuestos poco solubles en la orina es un factor importante a tener en cuenta de cara a la formación de piedras en el riñón.

Los cálculos renales, atendiendo a su composición y mecanismo de formación, pueden agruparse en cuatro grandes grupos: cálculos de oxalato cálcico, cálculos de ácido úrico, cálculos de cistina y cálculos de fosfato, tal y como se muestra a continuación en la siguiente tabla.

Tabla 1.1.- Tipos de cálculos renales y sus respectivos porcentajes (Grases y cols, 2001).

TIPOS DE CÁLCULOS RENALES. PORCENTAJE		
	TIPO DE CÁLCULO	%
Cálculos de oxalato de calcio	Cálculos de oxalato cálcico monohidrato papilares	12,9
	Cálculos de oxalato cálcico monohidrato no-papilares	16,4
	Cálculos de oxalato cálcico dihidrato	33,8
	Cálculos mixtos de hidroxapatita y oxalato cálcico dihidrato	11,2
Cálculos de fosfato	Cálculos infecciosos de estruvita	4,1
	Cálculos de hidroxapatita	7,1
Cálculos de ac.úrico	Cálculos de brushita	0,6
	Cálculos de ácido úrico anhidro	3,3
Cálculos de cistina	Cálculos de ácido úrico dihidrato	4,0
	Cálculos de cistina	1,1

Cálculos de oxalato de calcio

En este tipo de cálculos es importante tener en cuenta que, a pesar de que cualquier orina está sobresaturada con respecto al oxalato cálcico, las concentraciones normales de estas sustancias no son suficientes para inducir, por sí mismas, la formación de cristales de oxalato cálcico. De manera que éstos cálculos necesitan de compuestos de composición diferente que sean capaces de formar un núcleo (nucleación heterogénea) sobre el cual los cristales de oxalato cálcico puedan crecer y desarrollarse (Grases y cols 2001).

A su vez, los cálculos de oxalato cálcico, en función de su composición, pueden dividirse en dos grandes grupos: cálculos de oxalato cálcico monohidrato (COM) y cálculos de oxalato cálcico dihidrato (COD).

Mientras que los cálculos COM suelen darse en aquellos casos donde se presenta una calciuria normal y una baja concentración de inhibidores, los cálculos COD se generan en condiciones de calciuria anormalmente elevada y valores de pH superiores a 6 (Grases y cols, 2001).

Cálculos de ácido úrico

Los cálculos compuestos mayoritariamente por ácido úrico representan aproximadamente entre el 8 y el 13% del total de los cálculos renales humanos.

El ácido úrico en solución acuosa a pH inferiores a 5.5 puede cristalizar en forma anhidra, dihidratada o como mezcla de ambas en función de las condiciones de la disolución (Grases, 2001).

Estudios “in vitro” demuestran que el ácido úrico anhidro (AUA) es la forma termodinámicamente estable y que el ácido úrico dihidrato (AUD), el cual se forma con sobresaturaciones muy elevadas, es una fase muy inestable que tiende a transformarse en AUA perdiendo agua y generando estructuras frágiles con grietas y fisuras.

Los cálculos de ácido úrico pueden ser clasificados en función de su estructura en dos tipos diferentes: compactos (generados por un crecimiento cristalino lento o por recristalización) y porosos (formados mediante una combinación de dos procesos, como son el crecimiento cristalino y la sedimentación).

Cálculos de cistina

Los cálculos de cistina son poco frecuentes (representan aproximadamente entre el 1 y el 2% y se caracterizan por su aspecto característico, su dureza y difícil fragmentación (Grases y cols, 2001).

Este tipo de cálculos se dan en aquellas condiciones en las que tiene lugar una eliminación renal anormalmente elevada de cistina debida a una alteración genética y un pH urinario ácido (la cistina es un aminoácido que es muy poco soluble en medio ácido). Estos cálculos no suelen ser papilares y su formación se da básicamente por la combinación de los procesos de sedimentación y crecimiento cristalino.

Cálculos de fosfato

Los cálculos de fosfato pueden dividirse en dos categorías: cálculos de fosfato no infecciosos (los cuales están formados básicamente de hidroxapatita o brushita) y cálculos de fosfato infecciosos (que están formados por estruvita con cantidades variables de hidroxapatita).

Los cálculos no infecciosos presentan un mecanismo de formación distinto, requiriendo la existencia de cavidades renales de baja eficacia urodinámica, combinada con valores de pH urinarios superiores a 6. En el caso de los cálculos de hidroxapatita también es común detectar hipomagnesuria, mientras que en los cálculos de brushita es frecuente detectar un déficit de inhibidores (Grases y cols, 2001).

Por otro lado, encontramos los cálculos de fosfato infecciosos, caracterizados porque siempre contienen estruvita, la cual constituye entre un 20 y un 60% de la masa total del cálculo de fosfato, siendo el resto hidroxapatita.

La infección bacteriana del tracto urinario suele ser la causa más común de este tipo de litiasis. Los gérmenes ureolíticos provocan una notable elevación del pH urinario (pH superior a 7.0) y de la concentración urinaria de amonio favoreciendo la precipitación de estruvita e hidroxapatita.

1.1.2 Factores de riesgo en la litiasis infecciosa de estruvita

Los cálculos infecciosos de estruvita están compuestos en su totalidad por magnesio, amonio y fosfato. Se denominan también cálculos de triple fosfato o infectivos, y representan del 2 al 5% del total (Grases y cols, 2001).

Para que cristalice la estruvita deben existir dos condiciones principales: $\text{pH} > 7,2$ y amoniaco en la orina, las cuales se ven favorecidas por una infección de la orina con bacterias productoras de ureasa, destacando la *Proteus mirabilis* y la *E.coli* por encima de las demás, ya que además de iniciar el proceso litiasico, causan obstrucción de las vías urinarias, nefritis y desórdenes metabólicos.

La infección de la orina con bacterias productoras de ureasa es responsable de la hidrólisis de la urea transformándola en amoniaco y dióxido de carbono. En este proceso, por cada molécula de urea se producen dos moléculas de amoniaco, debido a ello, la neutralización de la base es incompleta, produciéndose así una alta concentración de bicarbonato y una alcalinización del pH (Berg, 1986).

A su vez, es necesario mencionar, que a pesar de que los cálculos infecciosos de estruvita no representan un gran porcentaje del total, tal y como se puede apreciar en la tabla 1.1, son un tipo de cálculos muy dañinos, ya que crecen y se ramifican rápidamente por todo el riñón, llegando a producir insuficiencia renal. Además, es característico que se alojen grandes cálculos en la pelvis renal y se formen cálculos en asta de venado, siendo estos último los más destructivos y difíciles de tratar, ya que mientras el tracto urinario esté infectado, los cálculos se siguen formando.

1.2 OBJETIVOS DEL PROYECTO

Hoy en día, mediante un análisis clínico de la orina se puede controlar cualquier tipo de enfermedad gracias a unos parámetros de control en los que se basan dichos ensayos, esto se debe a que la nefrología es una rama muy estudiada dentro del ámbito médico. Sin embargo, en muchos casos, personas que no son propensas a la formación de cálculos, acaban padeciéndolos, y esto puede ser debido a una interacción química en la pared filtrante del propio riñón.

Lo que se desea conseguir con la experimentación es que una disolución saturada de estruvita en condiciones normales precipite y forme cristales en contacto con una membrana de ultrafiltración, es decir, que se den las condiciones de sobresaturación en la membrana. Esto se debe a que a velocidad de cristalización de estruvita puede verse afectada por el entorno químico donde tiene lugar el proceso de nucleación. Pudiendo evaluar con este trabajo el efecto del microambiente del medio poro sobre el equilibrio y la propia cinética de cristalización.

Para ello, se procederá al estudio de las diferentes zonas de saturación existentes en función de la concentración, realizando ensayos homogéneos, a volumen constante, de la cristalización de estruvita, a partir de distintos valores de concentración para un mismo pH de inicial de aproximadamente 8,5. Siendo la variación del pH, tras un periodo de cristalización de 48 horas, el indicador de la formación de cristales.

Una vez se realizan los ensayos pertinentes, se pasa a la filtración de disoluciones de estruvita con diferente grado de saturación, manteniendo las mismas condiciones de temperatura, presión y pH para cada ensayo. Como parámetro de control, se obtendrá el caudal de permeado, ya que en el momento en el que este empiece a disminuir, significará que empiezan a formarse pequeños cristales en la interfase de la membrana que dificultan el paso del flujo, disminuyendo a su vez la permeabilidad de la membrana.

2. FISIOLÓGÍA RENAL

El sistema urinario es uno de los más completos y a la vez más complejos órganos presentes en el organismo, siendo la función principal de los riñones la de conservar las constantes del medio interno, comúnmente denominado homeostasia corporal, la cual se basa en un equilibrio hídrico (presión osmótica), un equilibrio ácido-base y en un equilibrio de la presión arterial.

Su semejanza con un reactor químico es evidente, en nuestro caso, se va a trabajar con un reactor a presión con filtración tangencial a través de una membrana de origen orgánico, semejando así la pared celular donde se lleva a cabo la filtración principal de la sangre, denominada filtración glomerular.

Existen distintos problemas que causan dolencias en el sistema urinario:

- 1) Prerrenales: Afectan al aporte sanguíneo a los riñones
- 2) Renales: Afectan al propio riñón
- 3) Post-renales: Afectan a cualquier punto que sigue la orina desde el riñón hasta la salida de la uretra.

Los riñones son órganos vitales que realizan muchas funciones con el fin de mantener la sangre limpia y químicamente balanceada. Dichos órganos poseen una forma de guisante del tamaño de un puño y están ubicados hacia el medio de la espalda, justo debajo de las costillas.

Cada día procesan alrededor de 200 litros de sangre para eliminar 2 litros de productos de desecho y de agua sobrante. Los desechos y el agua se convierten en orina que fluye hasta la vejiga, por conductos llamados uréteres, donde se almacena hasta su completa eliminación.

Los desechos en la sangre provienen de la descomposición normal de tejidos activos, como los músculos, y de los alimentos. El cuerpo usa la comida para obtener energía y repararse a sí mismo, después de que el cuerpo toma lo que necesita de los alimentos, los desechos se envían a la sangre. Si los riñones no los eliminan, estos desechos se acumularían en la sangre y dañarían el cuerpo.

Las funciones básicas del riñón son de 3 tipos:

1. Excreción de productos de desecho del metabolismo. Por ejemplo, urea, creatinina, fósforo, etc.

2. Regulación del medio interno cuya estabilidad es imprescindible para la vida. Equilibrio hidroelectrolítico y ácido-básico.
3. Función endocrina. Síntesis de metabolitos activos, etc.

Haciendo alusión a la fisiología básica del riñón cabe destacar que dicho órgano consta principalmente de 3 capas como son la corteza, la médula y la arteria renal. La sangre fluye a la corteza y la médula a través de la arteria renal, la cual se ramifica en arterias cada vez más pequeñas. Posteriormente, cada una de dichas arterias, termina en una unidad de filtración sanguínea denominada “nefrona”, la cual es considerada como la unidad funcional del riñón. A continuación, se muestra un esquema estructural fisiológico tanto del riñón como de la nefrona.

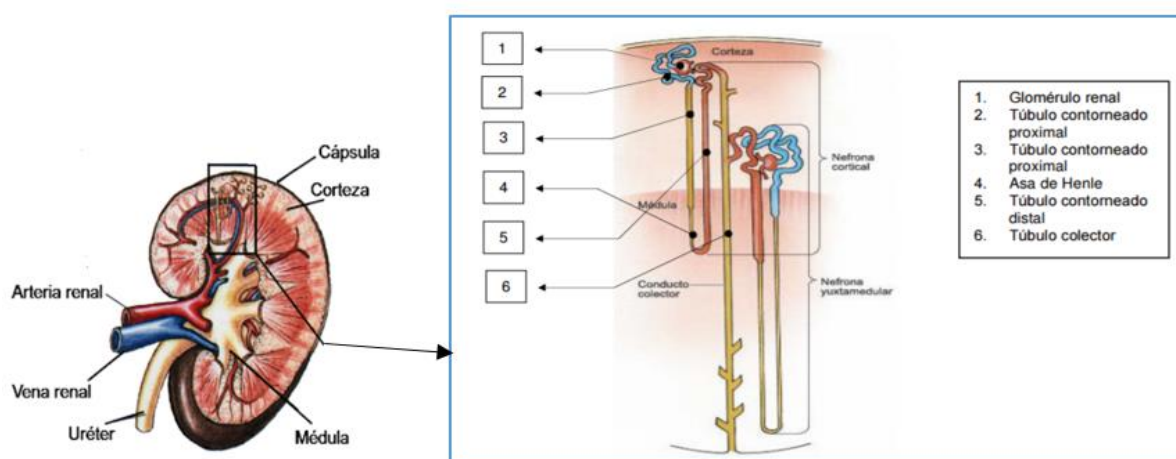


Figura 2.1.- Esquema estructural fisiológico de la nefrona (Guyton y Hall, 2011).

El balance de materia global del riñón se basa principalmente en una filtración glomerular, una reabsorción de sustancia de interés desde el líquido tubular a la sangre y de una secreción de sustancias que deben ser expulsadas desde la sangre al líquido tubular.

De esta forma, la sangre bombeada por el corazón entra al riñón mediante la arteria renal y tras ser procesada, es devuelta al corazón mediante la vena renal, manteniendo así el equilibrio homeostático. A continuación, en la tabla 3.1, se muestra la composición media del plasma sanguíneo recirculado libre de residuos.

Tabla 2.1.- Composición del plasma sanguíneo estándar (Söhnel y cols, 2010).

Compuesto	Concentración (mmol/L)
Na ⁺	142
K ⁺	5
Mg ²⁺	1,5
Ca ²⁺	2,5
HPO ₄ ²⁻	1
Cl ⁻	103
HCO ₃ ⁻	27
SO ₄ ²⁻	0,5

2.1 FILTRACIÓN GLOMERULAR

Este proceso consiste principalmente en la formación de un ultrafiltrado a partir del plasma que pasa por los capilares glomerulares. Se denomina ultrafiltrado, pues solo contiene solutos de pequeño tamaño capaces de atravesar la membrana semipermeable que constituye la pared de los capilares. Los solutos con un Pm inferior a 10.000 atraviesan libremente dicha membrana, mientras que las moléculas de mayor tamaño presentan una difusión restringida, la cual cesa cuando la molécula alcanza un Pm entre 70.000 y 100.000.

La orina primitiva, que se recoge en el espacio urinario del glomérulo, y que a continuación pasa al túbulo proximal, está constituida por agua y pequeños solutos en una concentración idéntica a la del plasma, careciendo de células, proteínas y otras sustancias de peso molecular elevado. Siendo el filtrado el producto únicamente de fuerzas físicas.

En la siguiente figura, se muestra de forma esquematizada, cómo transcurre el proceso de filtración. En el cual una sustancia A es filtrada libremente en los capilares glomerulares.

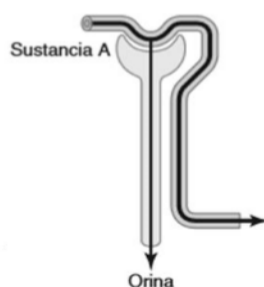


Figura 2.2.- Esquema del proceso de filtración (Guyton y Hall, 2011).

Científicamente, para analizar el funcionamiento de dicha filtración, se recurre a un parámetro característico denominado con las siglas “TFG”, tasa de filtración glomerular, definiéndose como el flujo neto de ultrafiltrado que pasa a través de la membrana en la unidad de tiempo. Este parámetro depende a su vez del coeficiente de filtración y de la presión eficaz de filtración en el organismo (expresada como la diferencia entre las presiones a favor de la filtración y las presiones en contra).

2.2 REABSORCIÓN Y SECRECIÓN TUBULAR

Gran parte del volumen de agua y solutos filtrados por el glomérulo son reabsorbidos en el túbulo renal. Si no fuera así, y teniendo en cuenta el filtrado glomerular normal, el volumen diario de orina excretada podría llegar a 160 L, en lugar del litro y medio habitual.

En el túbulo proximal se reabsorbe del 65 al 70% del filtrado glomerular. Esto se produce gracias a una reabsorción activa de sodio en este segmento, que arrastra de forma pasiva el agua. Además de sodio y agua, en este segmento se reabsorbe gran parte del bicarbonato, de la glucosa y de los aminoácidos filtrados por el glomérulo.

El asa de Henle tiene como función, por sus características específicas, el crear un intersticio medular con una osmolaridad creciente a medida que nos acercamos a la papila renal, en este segmento se reabsorbe un 25% del cloruro sódico y un 15% del agua filtrados, de tal forma que el contenido tubular a la salida de este segmento es hiposmótico respecto al plasma.

Posteriormente, en el túbulo distal, además de secretarse potasio e hidrogeniones (los cuales contribuyen a la acidificación de la orina), se reabsorben fracciones variables del 10% de sodio y 15% de agua restantes del filtrado glomerular.

La secreción es el último de los procesos que se llevan a cabo en la nefrona, elimina cantidades excesivas de ciertas sustancias corporales disueltas y a su vez mantiene la sangre a un pH normal y saludable. La secreción tubular se produce en las células epiteliales que recubren los túbulos renales y los túbulos colectores.

A continuación, en la Tabla 2.2, se muestra un resumen del intercambio iónico que se produce en cada parte de la nefrona una vez finaliza la filtración glomerular.

Tabla 2.2.- Intercambió iónico que se lleva a cabo a lo largo de la nefrona en los procesos de absorción y excreción tubular, previo paso a la eliminación de la orina (Suarez, 2015).

	Absorción	Excreción
Tubo contorneado proximal	Na ⁺ , Cl ⁻ , K ⁺ , HCO ₃ ⁻ , agua	H ⁺ , oxalato, uratos, sales biliares
Asa de Henle descendente gruesa	Agua, urea, Na ⁺	---
Asa de Henle descendente delgada	Agua, urea, Na ⁺	---
Horquilla tubular	---	---
Asa de Henle ascendente delgada	Ca ²⁺ , Mg ²⁺ , HCO ₃ ⁻	H ⁺ , NH ₃
Asa de Henle ascendente gruesa	Na ⁺ , Cl ⁻ , K ⁺ , Ca ²⁺	---
Túbulo contorneado distal, segmento proximal	Na ⁺ , Cl ⁻ , K ⁺	---
Segmento final túbulo contorneado distal y túbulo colector	Na ⁺ (células principales) Agua (ADH)	K ⁺ (células principales)

2.3 COMPOSICIÓN DE LA ORINA

La orina, que se forma a través de los tres procesos mencionados anteriormente, se escurre hacia la pelvis renal. En esta etapa final, apenas un 1% del volumen originalmente filtrado, pero incluye una alta concentración de urea y creatinina, y concentraciones variables de iones.

El riñón produce orina en un volumen que ronda los 500 y 2.000 cc al día, con un pH habitualmente ácido pero que puede oscilar entre 5 y 8, y con una densidad entre 1010 y 1030.

Estas variables, así como la concentración de diversos solutos, variarán en función de las necesidades del organismo en ese momento, siendo las sales minerales más importantes los cloruros, fosfatos, sulfatos y una pequeña cantidad de sales amoniacales, mientras que por otro lado, dentro de las sustancias orgánicas más importantes, podemos encontrar las de tipo nitrogenada como la urea, el ácido hipúrico y la creatinina.

De cara a los ensayos clínicos, la orina es considerada como uno de los principales parámetros de estudio junto con la sangre en la búsqueda de alguna enfermedad en función de la concentración de los componentes presentes en la misma.

A continuación, se muestra una tabla con la composición estándar de la orina, a una temperatura corporal en torno a 37°C y un pH neutro.

Tabla 2.3- Composición de la orina estándar (Söhnel y cols, 2010).

Compuesto	Concentración (mmol/L)
Na ⁺	75
K ⁺	30
Mg ²⁺	1,8
Ca ²⁺	2,5
HPO ₄ ²⁻	5
Cl ⁻	100
NH ₄ ⁺	7
Citrato	2,01
Oxalato	0,165

A la hora de trabajar con disoluciones electrolíticas, es necesario tener en cuenta la llamada ‘*Fuerza iónica*’, la cual se define como una medida del efecto de las interacciones “ión-ión” y “ión-solvente” presentes en dicha disolución, ya que tanto las atracciones interiónicas como el efecto del solvente son, en esencia, la causa de la desviación que sufren los electrolitos del comportamiento ideal.

Dicho parámetro, queda determinado por la siguiente ecuación expuesta por Lewis, el cual se dio cuenta de que el efecto que causaba la disolución de un electrolito en sus propiedades termodinámicas no dependía tanto de la concentración como de la fuerza iónica:

$$I = \frac{1}{2} \sum c_i \cdot (z_i^2) \quad (1)$$

Aquí, el factor $\frac{1}{2}$ se introdujo arbitrariamente para que para que la fuerza iónica de un electrolito univalente (1:1) coincidiese con su concentración, c_i (mol/L), mientras que el valor de z_i representa la carga de los iones en los que se disocia la sal.

Teniendo en cuenta los valores obtenidos por Grases sobre la composición media de iones presentes en la orina (tabla 3.2) y haciendo uso de la ecuación 1, se puede determinar el valor de la fuerza iónica de la orina; 0,134 mol/L.

3. LITOGÉNESIS

La litiasis renal es una patología sumamente frecuente, de tal manera que, aproximadamente, el 5-12% de la población de los países industrializados padece algún episodio sintomático antes de los 70 años de edad.

En condiciones de normalidad, suele existir un balance en la composición de la orina en cuanto a sustancias promotoras e inhibidoras de la cristalización. Si el equilibrio resulta afectado y además existe sobresaturación de alguna sustancia que pueda cristalizar, lo habitual es que se desencadene un episodio litiásico.

3.1 FACTORES IMPLICADOS EN EL PROCESO DE CRISTALIZACIÓN

En general, cualquier proceso de cristalización patológica es consecuencia del desequilibrio entre tres grupos de factores etiológicos: la sobresaturación, los promotores y los inhibidores de la cristalización. Además, estos tres grupos de factores han demostrado estar implicados también en las cristalizaciones fisiológicas (Grases y cols, 2000).

3.1.1 La sobresaturación

La saturación de una sustancia ionizable se define como el cociente de su producto de actividad iónico en solución y su producto de solubilidad termodinámico, es decir, se considera que un sistema está sobresaturado con respecto a un soluto cuando lo contiene en cantidades superiores a la establecida por su producto de solubilidad.

El producto de solubilidad termodinámico provoca que en unas determinadas condiciones de fuerza iónica y temperatura, las concentraciones termodinámicas límite de los iones formadores de la sustancia ionizable en solución sean aquellas correspondientes al estado de equilibrio entre dicha solución y la fase insoluble. Si bien la sobresaturación indica que el proceso de cristalización es posible, no tiene relación directa con la velocidad de cristalización.

La orina, según la concentración de sustancias que existan en ella se puede clasificar en infrasaturada, metaestable e hipersaturada, dependiendo de la solubilidad de la sustancia, pH, temperatura, presencia de complejantes y fuerza iónica:

- 1) *Disolución infrasaturada*: Si la constante de formación del compuesto es menor que el producto de solubilidad ($K_{fp} < K_{ps}$), no se forman cristales o estos deberían disolverse.
- 2) *Disolución metaestable*: Si la constante de formación del compuesto es igual que el producto de solubilidad ($K_{fp} = K_{ps}$), no se desarrolla la nucleación ni la precipitación espontánea a pesar de que la orina esté sobresaturada.
- 3) *Disolución hipersaturada*: Si la constante de formación del compuesto es mayor que el producto de solubilidad ($K_{fp} > K_{ps}$), la disolución es inestable y se produce la formación de cristales.

Cabe destacar que la orina está siempre sobresaturada con respecto al oxalato cálcico y en función del pH, puede encontrarse sobresaturada con respecto al ácido úrico (pH inferior a 5.5) o con respecto al fosfato cálcico (pH superior a 6.0). En cuanto a la sangre, ésta se encuentra permanentemente sobresaturada con respecto al fosfato cálcico.

Por lo tanto, la sobresaturación urinaria de una sustancia, es un factor necesario a tener en cuenta para la nucleación, crecimiento y agregación del cristal, ya que constituye la fuerza conductora fundamental del proceso de cristalización. No obstante, no es el único factor, puesto que individuos con orinas sobresaturadas no forman litiasis, debido a la no existencia de otros factores favorecedores (Massey, 2007).

3.1.2 Factores promotores de la cristalización

Los promotores de la cristalización son sustancias de diferentes características químicas que tienen la capacidad de unirse y combinarse con los componentes urinarios de determinadas fases cristalinas insolubles, catalizando la capacidad precipitante de éstas, haciendo precipitar así dicha fase insoluble sin necesidad de que se verifiquen en orina sobresaturaciones demasiado elevadas.

Estos promotores suelen actuar como nucleantes heterogéneos y conforman el dispositivo estructural sobre el que posteriormente se van a depositar las sustancias cristalinas insolubles que conforman la mayor parte del cálculo, es decir, actúan como un núcleo sobre el cual pueda formarse el futuro cristal.

Algunas sustancias que actúan como promotores de la litogénesis son los glicosaminoglicanos, las mucoproteínas, los uromocoides, las proteínas ácidas y los uratos (Castillo, 1998).

3.1.3 Factores inhibidores de la cristalización

Los inhibidores de la cristalización se pueden definir como todas aquellas sustancias que impiden o dificultan la formación de un determinado material cristalino por intervenir en una o varias de sus etapas de formación, siendo su mecanismo de acción la unión o adsorción sobre la superficie del núcleo o cristal en desarrollo.

La efectividad de un inhibidor no solo depende de su concentración en la orina, sino también de la fuerza impulsora de la cristalización por parte de la sustancia insoluble, de tal manera que a mayor sobresaturación de ésta, mayor será la cantidad del inhibidor requerida para su actividad.

Algunas de las sustancias que se han demostrado que actúan como inhibidores de los fosfatos (precursores de las piedras de estruvita) son el citrato, el pirofosfato y el nefrocalcinamagnesio (Castillo, 1998).

3.2 ETAPAS IMPLICADAS EN EL PROCESO DE CRISTALIZACIÓN

Tal y como se ha mencionado con anterioridad, los diversos solutos presentes en la orina se mantienen en un equilibrio entre la cristalización y la solubilización.

Sin embargo, debido a alteraciones físico-químicas de la orina, se rompe ese equilibrio hacia la cristalización, formándose así los cálculos en el riñón.

La cristalización, desde un punto de vista físico, se define como un cambio de estado que conduce, a partir de una fase líquida o gaseosa, a un sólido de estructura organizada, llamado cristal. Corresponde a un desplazamiento hacia el estado de equilibrio en unas condiciones dadas de temperatura, presión y concentración. Se trata de un proceso cinético, y como tal, necesita de una fuerza impulsora que en este caso recibe el nombre de sobresaturación, concepto que se definirá más adelante.

A continuación, en la siguiente figura, se puede apreciar claramente la influencia de la sobresaturación sobre la nucleación y el crecimiento de los cristales:

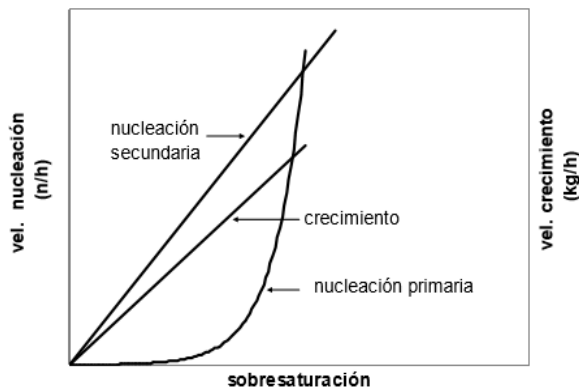


Figura 3.1.- Influencia de la sobresaturación sobre las velocidades de nucleación y crecimiento (Grases, 2000).

Observando la figura 4.1, se puede apreciar que los procesos de nucleación y crecimiento son procesos que ocurren simultáneamente compitiendo por el soluto disponible en la solución. No obstante la influencia de la sobresaturación sobre las velocidades de nucleación y crecimiento de los cristales es distinta. La velocidad de nucleación primaria es una función casi exponencial de la sobresaturación. En cambio, la nucleación secundaria y el crecimiento presentan funciones casi lineales. Dependiendo del grado de sobresaturación, las velocidades relativas de estos procesos pueden ser muy diferentes, influyendo así sobre el tamaño de partícula.

3.2.1 Nucleación cristalina

Se define como nucleación cristalina la formación de una fase sólida a partir de una disolución homogénea, es decir, una fase líquida. Es el proceso de nacimiento del cristal, y debido a ello, condiciona el carácter de la cristalización posterior.

Se supone que el número de cristales queda definido en esta etapa, al igual que el tamaño promedio de las partículas, siendo de gran tamaño si se forman pocos núcleos, y de menor tamaño si se forman muchos núcleos.

Cuando un núcleo alcanza un tamaño crítico va a aumentar su volumen en el sistema sobresaturado, se hace más insoluble y con el tiempo alcanza una dimensión macroscópica tras la combinación de otras fases como la de crecimiento y agregación cristalina.

A su vez, dentro de la etapa de nucleación cristalina podemos encontrar dos fases bien diferenciadas como son la nucleación homogénea y la nucleación heterogénea, las cuales se diferencian en su principio de formación.

Nucleación homogénea

El fenómeno básico de nucleación recibe el nombre de *nucleación homogénea*, la cual está restringida a la formación de nuevas partículas dentro de una fase no influenciada por ningún tipo de sólidos, es decir, la partícula mínima se constituye por las mismas especies que van a formar el futuro cristal. Este tipo de nucleación se considera un proceso muy difícil y poco probable en nuestro caso, ya que necesita una sobresaturación muy elevada.

Nucleación heterogénea

Precisamente, una variable de la nucleación homogénea tiene lugar cuando las partículas sólidas de sustancias extrañas influyen sobre el proceso de cristalización, catalizando la nucleación primaria para una sobresaturación dada. A este caso se le llama *nucleación heterogénea*, siendo un proceso mucho más simple que el anterior, ya que exige únicamente la presencia de partículas sólidas que sean capaces de atraer y retener en la su superficie las especies que van a constituir el futuro cristal.

3.2.2 Crecimiento cristalino

El crecimiento cristalino supone la incorporación gradual de las unidades que van a constituir el futuro cristal sobre las caras del mismo en lugares especialmente favorecidos.

Dicho crecimiento tiene lugar a través de tres procesos:

- 1) *Transporte de materia*, desde la disolución sobresaturada hacia el cristal por difusión o convección.
- 2) *Reacción superficial*, que supone la incorporación gradual de las unidades al cristal.
- 3) *Evacuación del calor* de cristalización desde el cristal hasta el seno de la disolución

Las unidades constructivas se van incorporando al cristal según un orden energético decreciente, ocupándose primero los efectos de superficie, luego los defectos de posibles escalones y finalmente las fracturas de escalón hasta ir completando el proceso e ir conformando planos cristalinos completos (Grases y cols, 2001)

En las disoluciones sobresaturadas este proceso es muy favorable y se da con facilidad. Aquí es donde actúan los inhibidores del crecimiento cristalino, adsorbiéndose sobre la superficie del cristal ya formado, impidiendo o dificultando la incorporación de nuevas unidades cristalinas al mismo.

3.2.3 Agregación cristalina

A diferencia de la nucleación y el crecimiento, la agregación cristalina no es un fenómeno que ocurra en todos los procesos de cristalización. Ocurre si los cristales se juntan para generar partículas nuevas, más grandes. La agregación puede ser de dos tipos.

Agregación primaria

La agregación primaria implica la formación de nuevos cristales sobre las caras de los ya existentes. Este tipo de agregación se da con más o menos facilidad en función de la naturaleza de los cristales de manera que en el caso del oxalato cálcico éste es un proceso muy favorable.

Agregación secundaria

La agregación secundaria consiste en la unión de cristales ya formados mediante enlaces débiles. En ocasiones existen sustancias que actúan como puente de unión entre cristal y cristal favoreciendo dicha unión.

La agregación secundaria tiene un papel importante en aquellos medios donde existe una gran cantidad de cristales, por ejemplo, la litiasis infecciosa o de fosfatos cálcicos.

3.3 GRADO DE SOBRESATURACIÓN DE LA ESTRUVITA

Tal y como se ha mencionado con anterioridad, el parámetro más importante a tener en cuenta en la cristalización, ya que actúa como fuerza impulsora, es la sobresaturación.

Debido a ello, si la sobresaturación es pequeña, la nucleación primaria se evita, y el crecimiento del cristal es lento. Si por el contrario el proceso se lleva a cabo bajo condiciones controladas, como es nuestro caso, pueden crecer grandes cristales.

En este tipo de procesos es muy importante el equilibrio químico, sobre todo de cara al diseño de un cristalizador, sin embargo, en este caso, el cristalizador es orgánico, ya que simulamos las condiciones de operación idóneas bajo las que se propiciaría la formación de cálculos renales.

Para entender lo que es la sobresaturación, es importante familiarizarse con el concepto de *solubilidad*, que se define como la cantidad de una sustancia disuelta, o que se disuelve, en un volumen dado de disolución, a una temperatura dada. Estos dos términos están relacionados de tal forma que para alcanzar una sobresaturación máxima se necesita una solubilidad mínima y viceversa.

En el estudio de solubilidades es necesario considerar dos posibilidades:

- 1) Cuando la reacción química da lugar a una molécula X, más o menos soluble que cristaliza. En estos casos, la solubilidad del componente X se puede describir como la concentración molar C_x de X en la solución en equilibrio termodinámico sólido-líquido. Esta concentración generalmente aumenta con la temperatura.
- 2) Cuando la reacción química no da lugar a una especie soluble intermedia, y el sólido cristaliza directamente por la reacción, apareciendo una sal escasamente soluble, entre un catión A^+ y un anión B^- .



En este caso es necesario cuantificar el efecto de las concentraciones de las dos especies iónicas $[A^+]$ y $[B^-]$, y el equilibrio termodinámico se describirá por el producto de solubilidad K_{sp} :

$$K_{sp} = a_{Ae}^x \cdot a_{Be}^y \quad (2)$$

Donde la actividad del ión A^+ y B^- en el equilibrio viene dada por las siguientes ecuaciones:

$$a_{Ae} = \gamma_z [A^+]_e \quad (3)$$

$$a_{Be} = \gamma_z [B^-]_e \quad (4)$$

Donde:

- $[A^+]_e$ y $[B^-]_e$ son las concentraciones molares de los dos iones en las condiciones de equilibrio.
- γ_z , γ_z son los coeficientes de actividad de los iones A^+ y B^- .

La solubilidad, s , del electrolito $AxBy$ se puede expresar por una concentración C_e en el equilibrio termodinámico, calculado como:

$$s = Ce = \left[\frac{[A^+]_e}{x} \right] = \left[\frac{[B^-]_e}{x} \right] \quad (5)$$

La representación de esta concentración es una función de la temperatura y se llama curva de solubilidad, la cual generalmente aumenta con la temperatura, tal y como se aprecia a continuación:

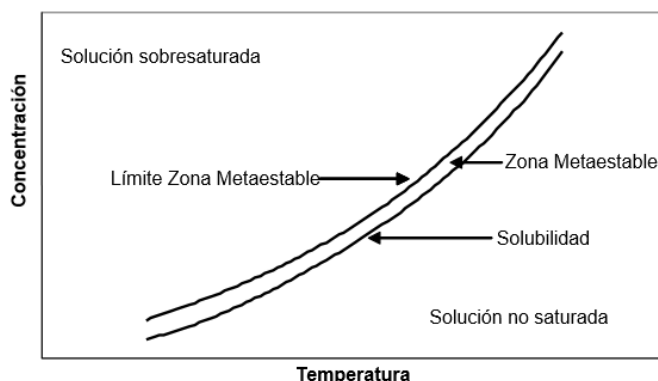


Figura 3.2.-Evolución de la saturación en función de la concentración y la temperatura (Mijangos y cols, 2008).

Una de las expresiones más comunes de la sobresaturación se define como la sobresaturación absoluta, ΔC , siendo una medida de la desviación entre la concentración real de un soluto, C , y su solubilidad:

$$\Delta c = C - Ce \quad (6)$$

La verdadera fuerza impulsora para la cristalización es la diferencia entre el potencial químico del soluto en la fase líquida sobresaturada y en el sólido. En condiciones de equilibrio estos dos potenciales químicos son iguales.

El potencial químico del soluto en el cristal se puede expresar como el potencial del soluto en la solución en el equilibrio, μ_e :

$$\mu_o = \mu_e * RT \ln(a_e) \quad (7)$$

Donde $T(K)$ es la temperatura absoluta, μ_o es el potencial químico estándar del producto de la cristalización y a_e es su actividad iónica en la solución en el equilibrio.

El potencial químico del soluto en la solución sobresaturada, μ , viene expresado mediante la siguiente ecuación:

$$\mu = \mu_o * RT \ln(a) \quad (8)$$

Donde a es su actividad iónica en la solución sobresaturada.

Por lo tanto, la fuerza impulsora de la cristalización se puede escribir de la forma mostrada en la siguiente ecuación:

$$\Delta\mu = \mu - e = RT \ln\left(\frac{a}{a_e}\right) = RT \ln\left(\frac{\gamma C}{\gamma_e C_e}\right) \quad (9)$$

Asumiendo $\gamma \approx \gamma_e$ (aproximación razonable si la sobresaturación no es muy elevada), la razón de sobresaturación (S) queda finalmente definida como:

$$S = \frac{c}{ce} \quad (10)$$

En el caso de un compuesto iónico, han de considerarse los dos iones con su estequiometría, calculándose el potencial químico como:

$$\mu = x\mu_a + y\mu_b \quad (11)$$

Donde μ_A y μ_B son respectivamente los potenciales químicos de los iones A^{z+} y B^{z-} , los cuales quedan definidos en las siguientes ecuaciones:

$$\mu_a = \mu_{a_0} * RT \ln(a_A) \quad (12)$$

$$\mu_b = \mu_{b_0} * RT \ln(a_B) \quad (13)$$

La fuerza impulsora para la cristalización en este viene expresada como:

$$\Delta\mu = x(\mu_A - \mu_{Ae}) + y(\mu_B - \mu_{Be}) = RT \ln \left(\frac{a_A^x a_B^y}{a_{Ae}^x a_{Be}^y} \right) \quad (14)$$

En esta expresión, $\Delta\mu$ es la diferencia en el potencial químico para la molécula A_xB_y , y la sobresaturación se puede definir como:

$$S = \frac{a_A^x a_B^y}{K_a} \quad (15)$$

Esta sobresaturación también puede ser definida en relación a la variación del potencial químico para un ión, $\Delta\mu'$:

$$\Delta\mu' = \frac{\Delta\mu}{x+y} = RT \ln(S') \quad (16)$$

Siendo S' una nueva expresión de la sobresaturación expresada por la siguiente ecuación:

$$S = \left[\frac{(a_A^x a_B^y)}{K_{sp}} \right]^{\frac{1}{x+y}} = \left(\frac{Kap}{K_{sp}} \right)^{\frac{1}{v}} \quad (17)$$

Donde ' K_{sp} ' hace referencia al producto de solubilidad del producto en cuestión, en este caso la estruvita (siendo este un valor bibliográfico), mientras que ' Kap ' hace referencia el producto termodinámico en función de la actividad del componente en disolución antes de la precipitación, la cual, para el caso de la estruvita, se podría calcular utilizando la siguiente fórmula:

$$Kap = [CMg^{+2} \cdot \gamma_{Mg^{+2}}] \cdot [CNH_4^+ \cdot \gamma_{NH_4^+}] \cdot [CPO_4^{-3} \cdot \gamma_{PO_4^{-3}}] \quad (18)$$

Siendo:

- $[CMg^{2+}]$, $[CNH_4^+]$ y $[CPO_4^{3-}]$ la concentración en mol/l de los iones Mg^{2+} , NH_4^+ y PO_4^{3-} respectivamente.
- $\gamma_{Mg^{2+}}$, $\gamma_{NH_4^+}$, $\gamma_{PO_4^{3-}}$ el coeficiente de actividad de los iones Mg^{2+} , NH_4^+ y PO_4^{3-} respectivamente.

Cuando se disuelve un electrolito en agua, en una concentración muy diluida, se observa que su comportamiento se corresponde con el esperado a partir del valor de su concentración, es decir, que tiene un comportamiento práctico ideal. Sin embargo, al aumentar la concentración comienzan a ser importantes las interacciones electrostáticas ión-ión e ión-disolvente, lo que hace que el soluto presente una actividad diferente. Debido a ello, para determinar los coeficientes de actividad, es necesario conocer previamente la fuerza iónica que presenta la disolución.

Para la determinación de dichos coeficientes, se desarrolló la ley límite de Debye-Huckel, la cual idealiza el comportamiento de los iones suponiendo, entre otras cosas, que los iones se comportan como masas puntuales, no deformables y sin tamaño, y que las interacciones ión-ión e ión-disolvente son únicamente electrostáticas de largo alcance.

Para una fuerza iónica inferior a 0,02 se podrían calcular los coeficientes de actividad siguiendo la siguiente ecuación:

$$\log \gamma_i = -0,512 \cdot z_i^2 \cdot \sqrt{I} \quad (19)$$

Donde 'zi' hace referencia a la carga del ión mientras que 'I' hace referencia a la fuerza iónica de la disolución.

Para un valor de fuerza iónica entre 0,02 y 0,2 se utiliza la ley ampliada de Debye-Huckel, en la cual ya no se consideran los iones como masas puntuales, sino que también se tiene en cuenta su tamaño efectivo:

$$\log \gamma_i = -0,512 \cdot z_i^2 \cdot \frac{\sqrt{I}}{1 + \sqrt{I}} \quad (20)$$

3.3.1 Estruvita

La estruvita es el nombre por el que se conoce normalmente al fosfato de magnesio y amonio hexahidratado. En ocasiones recibe el nombre de MAP ("magnesium ammonium phosphate"). La morfología de los cristales de estruvita es ortorrómbica, sin embargo, también se puede encontrar en forma esférica o dendrítica, se da en casos de infección bacteriana, siendo su reacción de formación la siguiente:



La estruvita normalmente precipita en una relación molar 1:1:1.

Dicha precipitación se puede separar en dos etapas bien diferenciadas, siendo la formación de núcleos de cristalización la primera etapa, donde los iones se combinan para formar un pequeño cristal, mientras que en la segunda etapa podemos encontrar un crecimiento de los cristales, el cual continúa hasta alcanzar el equilibrio (Ohlinger y cols., 1999).

Dicha precipitación está controlada por el pH, el grado de sobresaturación, la temperatura, y la presencia de otros iones en la solución, en concreto calcio. Ocurre cuando las concentraciones de los iones magnesio, amonio y fosfato exceden el producto de solubilidad (Kap) para la estruvita, la cual viene determinada en la ecuación (18).

La solubilidad de la estruvita varía según el pH debido a la dependencia de la especiación de los componentes respecto a este parámetro.

Se considera que el pH óptimo para la precipitación de estruvita está comprendido entre valores de pH 8,2 y 9,4, tal y como se muestra en la figura 3.3, mientras que a pH inferior a 5,5 la estruvita se disuelve rápidamente (Booker y cols., 1999).

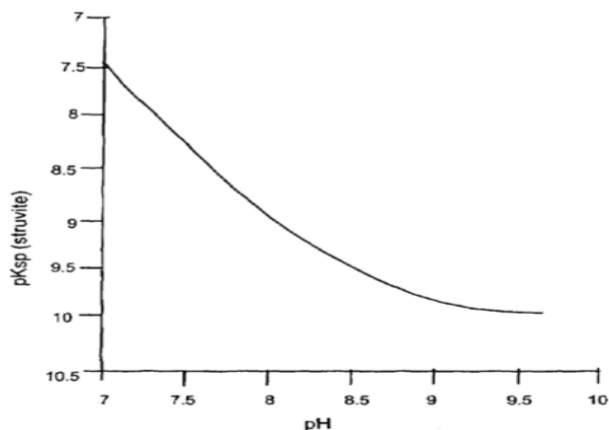


Figura 3.3.- Solubilidad de la estruvita en un rango de pH 7 a 9,5 (Koch y cols., 2009).

La formación de estruvita también depende de la interacción entre los iones calcio y magnesio. Dependiendo de las concentraciones relativas de estos iones se puede inhibir la formación del fosfato de calcio o de la estruvita y dar lugar a la formación de hidroxiapatita en lugar de estruvita en pH comprendidos entre 8 y 10 (Battistoni, 2000).

La proporción de la disponibilidad de las especies que conforman la estruvita puede ser determinante en la composición del producto.

Excesos de magnesio pueden afectar negativamente a la pureza del producto, mientras que proporciones en exceso de amonio favorecen la formación de estruvita de mayor pureza (Stratful et al., 2001).

3.3.2 Influencia del pH en la precipitación de estruvita

Haciendo uso del programa de simulación “MEDUSA”, se ha obtenido un diagrama de especiación del magnesio para una concentración equimolecular de 5 mM (próxima a la concentración experimental) teniendo en cuenta que en la disolución se introduce el doble de amonio que de fosfato, ya que en el laboratorio, de cara a la experimentación, se han elegido dos únicos reactivos como son el cloruro de magnesio y el fosfato de diamonio.

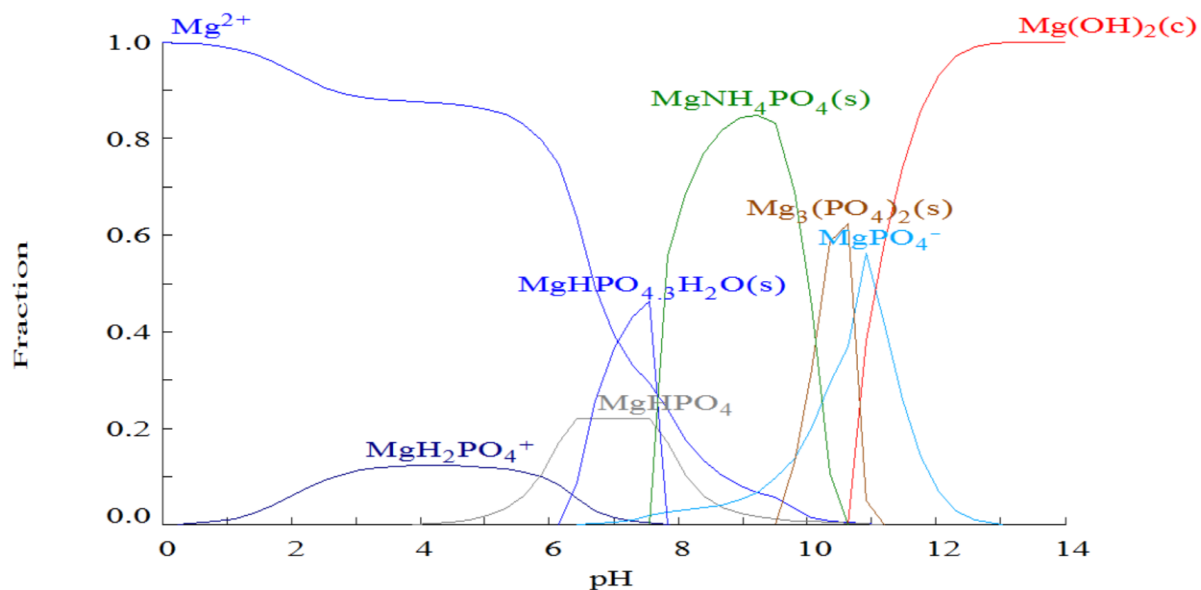


Figura 3.4.- Diagrama de especiación de magnesio para la formación de estruvita a diferentes valores de pH con una concentración equimolecular de 5 mM de amonio, fosfato y magnesio a una temperatura de 25°C.

La solubilidad de la estruvita varía según el pH debido a la dependencia de la especiación de los componentes según dicho parámetro. Tal y como se puede apreciar en la figura 3.4, el pH óptimo para que la precipitación de estruvita sea máxima está comprendido entre valores de 8,5 y 9,5 mientras que a pH inferior a 7,5 la estruvita se disuelve rápidamente. Otro compuesto de menor interés como la newberyta, la cual requiere altas concentraciones de Mg^{2+} y PO_4^{3-} , precipita a pH inferiores a 7,8. Mientras que a un pH superior a 8,5 se favorece la precipitación tanto de trifosfato de magnesio como de hidróxido de magnesio.

Por otro lado, cabe destacar que la proporción de la disponibilidad de las especies que conforman la estruvita puede ser determinante en la composición del producto, ya que excesos de magnesio pueden afectar negativamente a la pureza del producto, mientras proporciones en exceso de amonio favorecen la formación de estruvita de mayor pureza (Stratful y cols., 2001).

4. ULTRAFILTRACIÓN

El dispositivo utilizado en el laboratorio durante la experimentación sigue los principios de la ultrafiltración, la cual se define como un tipo de filtración que utiliza membranas para separar diferentes tipos de sólidos y líquidos usando como fuerza impulsora una diferencia de presión aplicada sobre la propia membrana.

Haciendo alusión a lo citado anteriormente, cabe destacar que una membrana se puede definir como un film delgado que separa fases y actúa como una barrera selectiva al transporte de materia, donde el término “selectivo”, hace referencia a que ciertas sustancias pueden travesarla mientras que otras quedan retenidas en ella. En la actualidad, existe una gran variedad de membranas sintéticas que han ido evolucionando en función de los materiales y las técnicas utilizadas en su fabricación, con el fin de ir mejorando su productividad para una determinada operación de separación.

En el caso de la ultrafiltración, se trabaja con diferencias de presión entre 1 y 10 bares, y los materiales que atraviesan la membrana son los iones, las moléculas de bajo peso molecular y las partículas pequeñas, más específicamente, las de menos de 0,3 μm de diámetro.

Los tamaños de poros de las membranas de ultrafiltración están caracterizados normalmente por el MWCO, molecular weight cutt off (peso molecular de corte), siendo esta una de las mayores discrepancias en la industria de membranas.

Dentro de la ultrafiltración se pueden diferenciar dos tipos de flujo; el flujo directo y el flujo cruzado. Estando el primero limitado porque la membrana se tapa con mayor rapidez que en la filtración por flujo cruzado. En nuestro caso, se trabaja con una celda agitada que aproxima la experimentación al flujo cruzado, en la cual el fluido circula de forma paralela a la membrana, la cual, a su vez, actúa como una barrera selectiva en función de sus características.

En el caso de los riñones, el filtrado obtenido está compuesto por agua, glucosa, urea, aminoácidos, sales minerales y otras pequeñas moléculas. Si este filtrado se eliminase directamente sería perjudicial para el organismo, debido a ello, para mantener un equilibrio homeostásico casi todas las sales, glucosa, aminoácidos, vitaminas y el agua son reabsorbidos, pasando de nuevo a la sangre, la cual circula libre de residuos.

Uno de los parámetros principales a controlar durante el proceso va a ser el caudal de permeado del dispositivo, ya que nos servirá como parámetro de control sobre la formación de precipitado.

A medida que disminuye dicho parámetro, significará que se están formando pequeños cristales que obstruyen los canales de paso a través de la membrana, disminuyendo a su vez la permeabilidad de la misma, la cual se define como la facilidad de las moléculas para atravesarla (dependiendo principalmente de la carga eléctrica y, en menor medida, de la masa molar de la molécula).

La relación existente entre el flujo de permeado (J_p) y la permeabilidad de la membrana (k), está relacionado con la presión transmembranaria que se produce, y esto viene definido por la ley de Darcy como:

$$J_p = \frac{k \cdot P_{TM}}{\mu \cdot L} \quad (22)$$

Teniendo en cuenta que en la ecuación 13, el flujo de permeado se define por unidad de superficie y que puede calcularse experimentalmente, despejando, se obtiene la ecuación para el cálculo de la permeabilidad, la cual variará paulatinamente con el tiempo en función de la selectividad de la membrana, tal y como se ha mencionado con anterioridad:

$$k = \frac{J_p \cdot \mu \cdot L}{A \cdot \Delta P} \quad (23)$$

Donde " J_p " hace referencia al flujo de permeado en (m^3/s), " A " es la superficie de filtración de la membrana en (m^2), " μ " es la viscosidad del fluido en ($\text{kg} \cdot \text{s}/\text{m}^2$), " L " es el espesor de la membrana en (m) y " ΔP " es la presión transmembranaria en (kg/m^2).

4.1 TÉCNICAS EXPERIMENTALES DE CARACTERIZACIÓN Y ENSAYO

4.1.1 Descripción del equipo de ultrafiltración

El dispositivo utilizado para la experimentación sigue los principios de la ultrafiltración, los cuales, tal y como se ha citado anteriormente, se basan en la purificación de un fluido tras el contacto con una membrana selectiva.

Su manejo es sencillo, considerándose esto una importante ventaja tanto en la puesta en marcha como en la parada.

A continuación, se muestra un esquema de la instalación completa utilizada en el laboratorio para la realización de los ensayos experimentales.

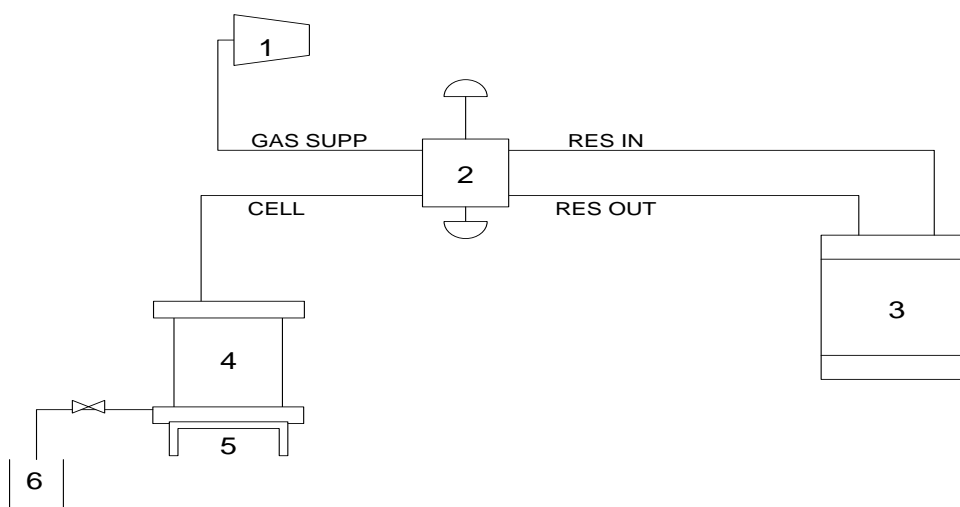


Figura 4.1.-Esquema del equipo de ultrafiltración utilizado en el laboratorio.

Los elementos que se aprecian en la Figura 6.1 son los siguientes:

- 1- Sistema de aire a presión
- 2- Válvula CDS10
- 3- Tanque de alimentación hermético con soporte auxiliar de cierre
- 4- Celda agitada
- 5- Agitador magnético
- 6- Recipiente de almacenamiento

Válvula CDS10. Es un tipo de válvula conectora utilizada en sistemas de ultrafiltración de forma que se puede regular el volumen de líquido en la celda agitada. Posee cuatro conexiones: dos de salida y otras dos de entrada:

- GAS SUPP: Suministro de gas
- RES IN: Entrada de gas en el tanque de almacenamiento
- RES OUT: Salida del fluido del tanque
- CELL: Entrada de fluido a la celda agitada

Tanque de alimentación. Es un depósito auxiliar hermético de 800 mL de capacidad, el cual soporta una presión máxima de operación de 5 bares. Está conectado a dos conductos, uno de ellos (el de entrada) aporta el aire a presión para crear un gradiente en el interior del tanque, mientras que por el otro (el de salida) asciende el fluido debido a dicho gradiente impulsor. Para soportar los distintos grados de presiones posee un cierre auxiliar en la parte externa que evita que la tapa superior se abra. En caso de fallo, en la tapa superior, a su vez, se dispone de una válvula para dejar salir el aire presente en el interior del tanque y eliminar la presión generada.

Celda agitada. La celda agitada es donde se va a llevar a cabo el proceso de ultrafiltración. En la base, se encuentra la membrana de 76 mm de diámetro, a través de la cual pasa el permeado para ser almacenado. Está construida de vidrio de borosilicato sobre una estructura de acero, y al igual que el tanque de alimentación, soporta una presión máxima de 5 bares. La agitación presente en la celda es constante para mantener la homogeneidad sobre la membrana, evitando así que el retenido se acumule de forma incorrecta sobre la superficie de la membrana creando diferencias de concentración.

4.1.2 Procedimiento experimental de uso

El procedimiento experimental de uso del dispositivo es sencillo. Para comenzar, se coloca la membrana seleccionada en la base de la celda agitada y se llena el tanque de alimentación (3) con la disolución saturada de estruvita con la que se desea trabajar en cada caso.

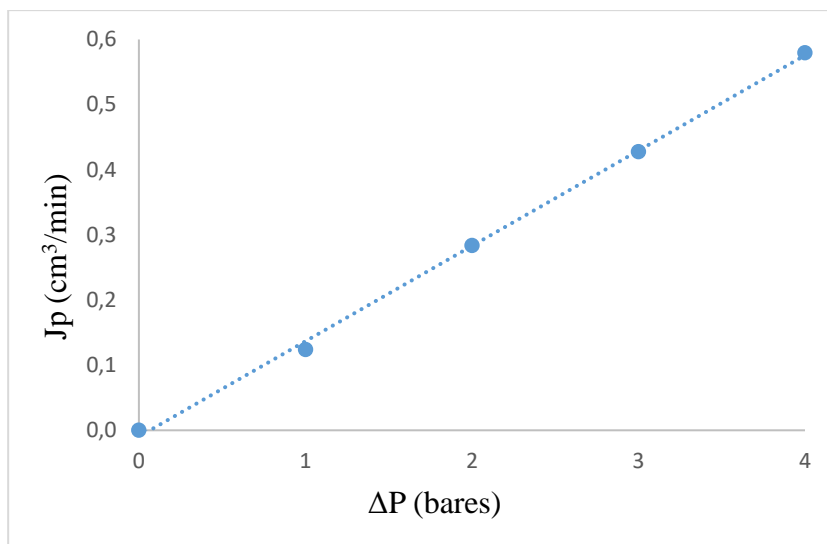
A continuación, se selecciona la presión de trabajo que se va a aportar al sistema mediante una válvula reguladora que presenta el sistema de aire a presión, el cual posee un rango ascendente de presiones desde 0 bar hasta 5 bares. Posteriormente, en la válvula CDS10 (2), se selecciona el paso de líquido, tal y como se aprecia en la figura 6.1, para que comience a fluir desde el tanque de alimentación (3) hasta la celda agitada (4). Antes de que comience el proceso de ultrafiltración, es necesario poner en marcha el agitador magnético (5) para mantener el flujo homogéneo (con la agitación al mínimo para evitar desestabilizar la disolución antes del contacto con la membrana). Por último, el permeado obtenido se recoge en un recipiente volumétrico (6), controlándose así el flujo de permeado por unidad de tiempo.

4.1.3 Selección de la membrana de trabajo

Basándonos en datos obtenidos anteriormente en el laboratorio sobre el comportamiento de distintas membranas (Real Sainz, 2003), se ha decidido operar con una membrana orgánica de acetato de celulosa regenerada (PLAC), con un peso molecular de corte de 1000 Daltons y un rango de pH que oscila entre un valor de 3 y 13.

La membrana de acetato de celulosa regenerada es considerada una membrana de ultrafiltración de alta recuperación, la cual puede ser utilizada tanto para concentrar como para dializar soluciones extremadamente diluidas. La microestructura hidrófoba de la membrana asegura la retención más alta posible con la menos adsorción de proteínas, ADN u otras macromoléculas. Sin embargo, el uso de la membrana PLAC no está recomendado con ácido acético, ácido fórmico y con las aminas, debido a problemas de compatibilidad química.

Para observar mejor el comportamiento de dicha membrana, se ha realizado un ensayo inicial con agua ultrapura variando el gradiente impulsor del proceso (el cual en nuestro caso va a ser la diferencia de presión), para observar el efecto que produce en el caudal de permeado.



Gráfica 4.1.- Estudio del efecto de la presión en el flujo de permeado final de la membrana de acetato de celulosa regenerada (PLAC). Ensayo realizado con agua ultrapura.

Tal y como se puede observar en la gráfica 7.1, el caudal de permeado de la membrana aumenta de forma lineal al gradiente de presión en el intervalo ensayado. Esto era de esperar, ya que al trabajar con una disolución libre, no debería de existir ningún impedimento para que vaya aumentando de forma proporcional el caudal (ya que no se produce ningún bloqueo de los poros de la membrana), dato que resulta de gran interés para el trabajo con membranas durante largos periodos de tiempo, ya que se puede conseguir el aumento del caudal de filtrado con un aumento de la presión. Sin embargo, en nuestro caso, como deseamos simular un proceso biológico que mantiene una presión constante, para obtener datos más significativos en la experimentación, ya que se desea trabajar con disoluciones que poseen distinto grado de saturación, se ha decidido que la presión óptima de trabajo será la más elevada; 4 bares.

4.1.4 Filtración con diferentes grados de sobresaturación

Un sólido iónico en agua, comienza a disolverse desde la superficie, y por lo tanto, aumenta continuamente la concentración de iones en la solución. Sin embargo, al moverse los iones en la solución pueden aproximarse a la superficie del sólido lo suficientemente cerca como para ser reincorporados en el cristal. Hay que tener en cuenta que la sobresaturación es un estado *metaestable* y puede pasar a un estado estable por agitación, o por el agregado de cristales de soluto, u otras partículas pequeñas que pueden actuar como centros de nucleación.

Debido a ello, las etapas involucradas en la formación de un sólido se pueden definir en tres: formación de pares de iones, formación de agrupaciones de iones y formación de núcleos capaces de crecer en presencia de concentraciones de iones cuyo producto iónico supere al producto de solubilidad.

Los pares iónicos y las agrupaciones se pueden formar en soluciones en las cuales las concentraciones no son lo suficientemente grandes como para formar un precipitado, pues no se formarán los núcleos hasta que sea excedido el producto de solubilidad, donde el periodo que implica la formación de núcleos se denomina periodo de inducción, el cual varía de acuerdo con el precipitado y las condiciones de la precipitación, siendo en este caso muy largo para la formación de estruvita.

Para determinar la precipitación de estruvita se puede asumir el equilibrio. Para ello, en el laboratorio, se va a proceder a trabajar con una concentración equimolecular entre todos los componentes utilizados para la preparación de la disolución, ya que se dispone de 3 reactivos como son el NaCl (el cual actuará de medio iónico), el MgCl₂ y el (NH₄)₂HPO₄.

Para comprobar donde se encuentran los límite de saturación de la estruvita se preparan disoluciones homogéneas de 25 mL con distinta concentración, todas ellas ajustadas a un pH de partida de (aproximadamente) 8,5, el cual, basándonos en los datos bibliográficos obtenidos, es el valor medio más adecuado para la formación del compuesto deseado.

Con el fin de que se den las condiciones óptimas de cristalización, es necesario seguir unos pasos a la hora de preparar las disoluciones, ya que en este caso, el orden de los reactivos sí que afecta a la formación del producto. Para ello, al realizar las disoluciones, primero se añade agua destilada, posteriormente, el medio iónico seguido del difosfato amónico, al mismo tiempo que se ajusta el pH adicionando unas gotas de NaOH concentrado, y por último, mientras se homogeniza la disolución por agitación, se adiciona el cloruro de magnesio.

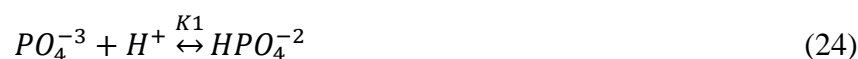
Tras un periodo de cristalización de 48 horas, se tomaron muestras del pH, el cual sirve como indicador de la cristalización, ya que cuando mayor sea la disminución de dicho parámetro significará que mayor es la masa formada de precipitado.

A continuación, se muestra una tabla con los datos obtenidos sobre la variación de pH para cada disolución.

Tabla 4.1.- Resultados experimentales obtenidos, tras un periodo de cristalización de 48 horas sobre la variación del pH en disoluciones estequiométricas 1:1:1 de amonio, magnesio y fosfato, preparadas con distinta concentración en cada caso.

Concentración (mM)	pH _{inicial}	pH _{final}	ΔpH
5	8,47	7,61	0,86
4	8,51	7,68	0,83
3	8,5	7,72	0,78
2,5	8,51	7,79	0,72
2	8,6	7,96	0,64
1,5	8,49	7,92	0,57
1	8,5	7,97	0,53
0,95	8,5	8,05	0,45
0,9	8,55	8,19	0,36
0,81	8,48	8,25	0,23
0,8	8,54	8,41	0,13
0,79	8,5	8,49	0,01
0,7	8,5	8,5	0
0,4	8,5	8,5	0
0,1	8,5	8,5	0

Tal y como se puede comprobar en la tabla 6.3, al formarse la estruvita, es decir, cuando se lleva a cabo la cristalización, el pH disminuye. Esto se debe, a que en ese rango de pH, lo que se obtiene no es fosfato como tal (PO₄⁻³), sino un ácido fosfatado (HPO₄⁻²), cuyo equilibrio de formación se puede representar como:



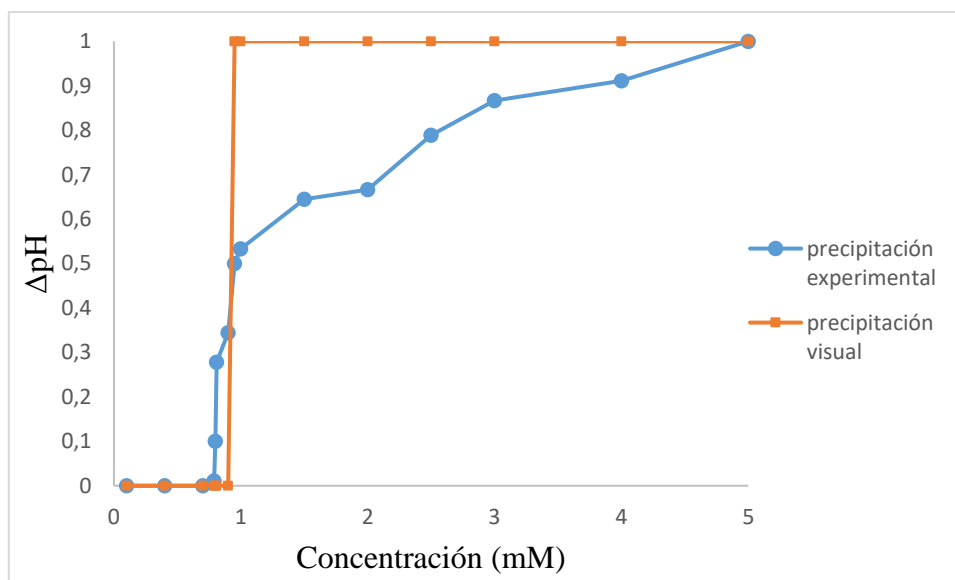
La liberación de esos protones de hidrógeno es lo que consigue acidificar la disolución, y por lo tanto disminuir el pH de la disolución electrolítica. En función de esa variación, se puede obtener la concentración de estruvita precipitada y por diferencia, lo que queda en disolución.

En este caso, para el cálculo de la concentración de fosfato en disolución, es necesario realizar un balance de materia teniendo en cuenta que la constante de equilibrio (K_1) para dicha reacción a 25°C es de $10^{12,36}$.

$$[PO_4^{-3}] = \frac{[HPO_4^{-2}]}{[H^+] \cdot K_1} \quad (25)$$

$$[H^+] = 10^{-pH} \quad (26)$$

Por otro lado, cabe destacar que a medida que disminuye la concentración de los reactivos, disminuye a su vez la cantidad de estruvita precipitada, hasta que llega un punto en el que no se forma nada. En función de los datos obtenidos, se puede hacer una estimación experimental sobre las distintas zonas sobresaturadas, tal y como se muestra a continuación.



Gráfica 4.2.- Estudio experimental del pH sobre la precipitación de estruvita de forma estequiométrica 1:1:1 amonio, magnesio y fosfato en disoluciones con distinta concentración.

En la gráfica 7.1, se puede observar una doble representación. Por un lado, se encuentran los marcadores redondeados, los cuales hacen alusión a los datos experimentales obtenidos para cada disolución. Dichos datos muestran una apreciación más clara de cómo a partir de una concentración 0,79 mM comienza a formarse precipitado, el cual aumenta su proporción en masa a medida que aumenta la concentración inicial de reactivos adicionada en cada ensayo. Por otro lado, se encuentran los marcadores cuadrados, los cuales simplemente hacen alusión a la apreciación visual. En este último caso, aunque se forme precipitado a partir de una concentración 0,79 mM, no es apreciable a simple vista hasta llegar a una concentración de 0,95 mM, a partir de la cual, la cantidad de precipitado aumenta de forma visible.

Al preparar las disoluciones para formar estruvita es necesario tener cuidado con las variaciones del pH inicial, ya que a valores por encima de 9 se propicia la formación de hidróxido de magnesio en estado sólido, mientras que por el contrario, a valores inferiores a 7 se propicia la aparición de newberyta, tal y como se ha mencionado en el apartado 3.3.2.

La estruvita, a diferencia de otros cálculos renales que suelen poseer una estructura física redondeada común, presenta una estructura alargada en forma de filamentos. Al analizar la disolución de estruvita 5mM tras la cristalización, se ha podido observar que los cristales formados cumplen con la estructura predeterminada, como se puede apreciar en la siguiente imagen.

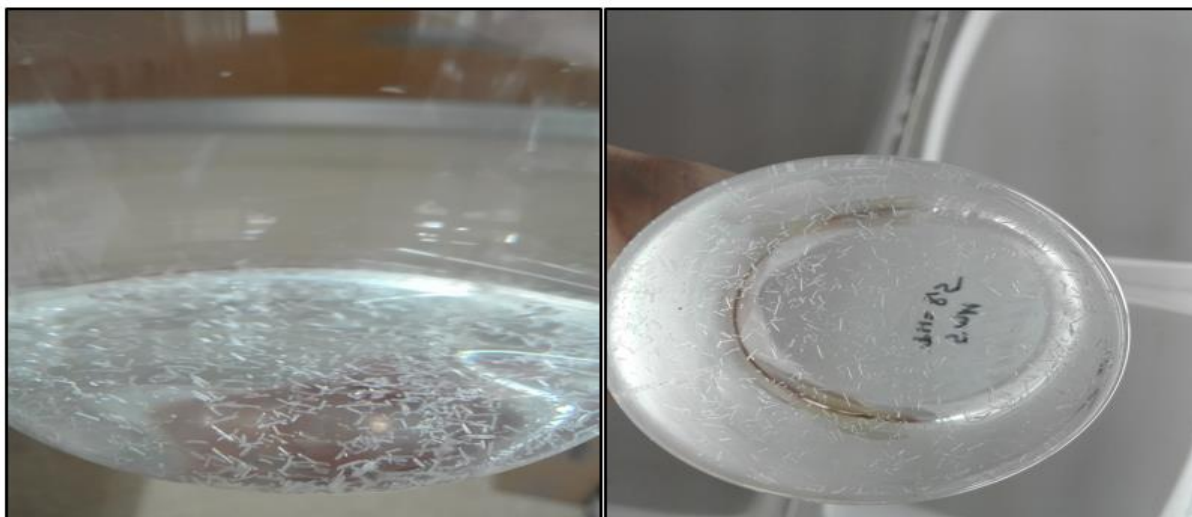
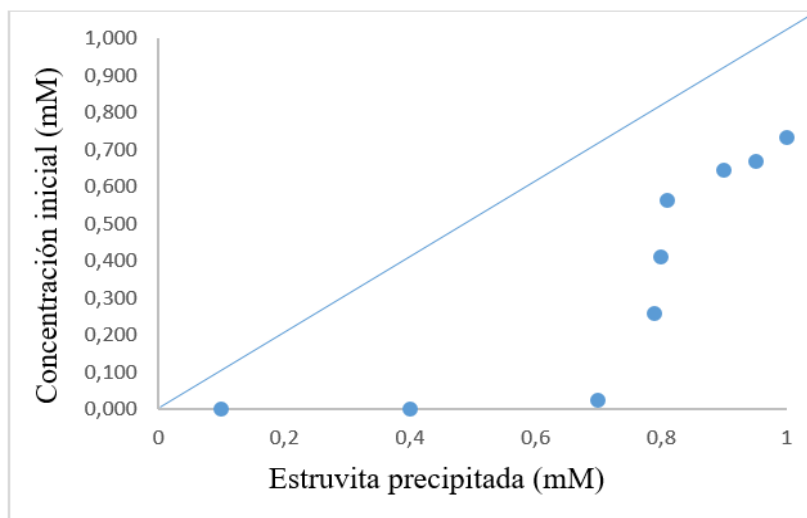


Imagen 4.1.- Imagen obtenida sobre los filamentos de estruvita formados al cabo de un periodo de cristalización de 48 horas para una disolución equimolecular 1:1:1 de fosfato, amonio y magnesio con una concentración 5mM.

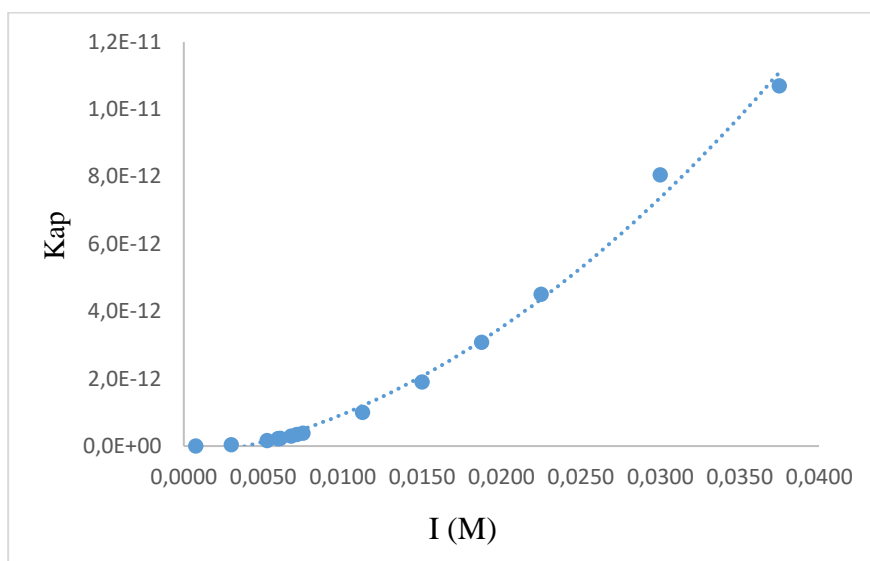
Para que se den las condiciones de precipitación, es necesario que la constante de formación de estruvita sea igual o superior a su constante de solubilidad. Una vez se da esta situación, la cantidad que precipita va aumentando progresivamente hasta que llega un punto en el que precipita de forma lineal en función de lo que se añade, caso que ocurre una vez se supera la zona 'metaestable', es decir, a partir de una concentración 0,81 mM, tal y como se observa en la gráfica mostrada a continuación.



Gráfica 4.3.- Estudio del efecto de la concentración inicial en la precipitación molar de estruvita en función del producto de solubilidad tras un proceso de cristalización de 48 horas.

Para poder calcular los grados de saturación en cada caso y realizar un estudio de filtración sobre cada uno de ellos, es necesario conocer la evolución de la constante termodinámica aparente, la cual, tal y como está definida en la ecuación (18), depende tanto de las concentraciones de los iones en disolución como de los coeficientes de actividad de los mismos. Mientras que la constante de equilibrio termodinámica (K_{sp}) es función de la presión y la temperatura, la constante termodinámica aparente (K_{ap}), es puramente experimental, siendo igual a la constante termodinámica en condiciones ideales, es decir, cuando el valor de los coeficientes de actividad es igual a la unidad, caso que nunca se llega a cumplir en condiciones experimentales reales.

A continuación, se muestra una gráfica en la que se representa la evolución de la constante termodinámica aparente inicial para cada disolución en función de la fuerza iónica, antes de que se lleve a cabo la cristalización.



Gráfica 4.4.- Estudio experimental sobre el efecto del medio iónico en la evolución de la constante termodinámica aparente en disoluciones equimoleculares 1:1:1 de fosfato, magnesio y amonio, antes de que se lleve a cabo la cristalización.

Como se puede observar, se cumple que la ‘ K_{ap} ’ es función de la fuerza iónica. Debido a ello, cuanto mayor sea la concentración de los iones en disolución, mayor será la fuerza iónica, por lo tanto, a su vez, mayor será la actividad de los iones, aumentando así el valor de la constante termodinámica aparente.

Durante la experimentación, el método analítico utilizado para estudiar el avance de la cristalización va a ser la medición pH de la disolución, el cual indica la concentración de iones hidrógeno desprendidos, los cuales, se pueden relacionar mol a mol con la estruvita formada. Siendo de interés en nuestro caso no el pH final alcanzado tras la cristalización, sino la variación de pH entre el inicio y el final del proceso. Una vez conocido ese dato, se puede conocer la masa de cristales, y con ello las concentraciones de los iones que quedan en disolución.

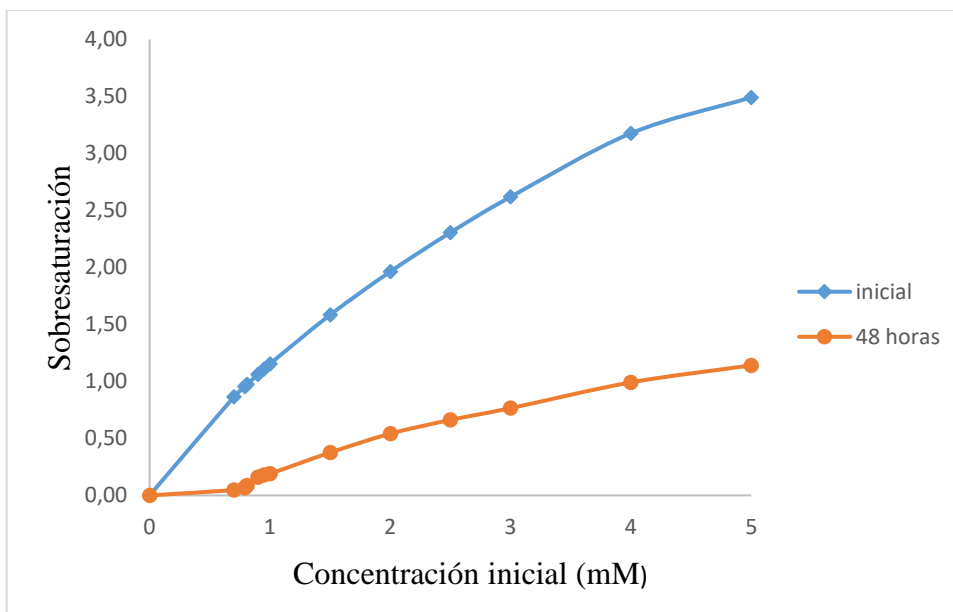
Haciendo uso de la ecuación (18), se calcula primero la constante termodinámica aparente en cada caso, y posteriormente, sabiendo el valor bibliográfico de la constante termodinámica para la formación de estruvita (Ohlinger, 1998), se puede calcular el grado de sobresaturación para cada disolución.

Tabla 4.2.- Datos experimentales obtenidos sobre la saturación de cada disolución equimolecular 1:1:1 de amonio, fosfato y magnesio a tiempo cero y tras un periodo de cristalización de 48 horas.

Concentración inicial (mM)	Sinicial	[H+] (mM)	Estruvita (mM)	Estruvita precipitada (mg)	Sfinal
5	3,49	0,865	0,865	42,39	1,14
4	3,18	0,852	0,852	41,75	0,99
3	2,62	0,834	0,834	40,87	0,77
2,5	2,31	0,809	0,809	39,66	0,66
2	1,96	0,800	0,800	39,22	0,54
1,5	1,58	0,731	0,731	35,81	0,38
1	1,15	0,669	0,669	32,77	0,29
0,95	1,11	0,645	0,645	31,61	0,28
0,9	1,06	0,563	0,563	27,61	0,26
0,81	0,97	0,411	0,411	20,15	0,19
0,8	0,96	0,259	0,259	12,68	0,17
0,79	0,93	0,023	0,023	1,12	0,12
0,7	0,65	0	0	0	-
0,4	0,54	0	0	0	-
0,1	0,15	0	0	0	-

En la tabla 4.2 se corrobora lo mencionado anteriormente en la gráfica 4.2, en la cual se marcan las distintas zonas de saturación obtenidas en el ensayo homogéneo con disoluciones de distinta concentración. Para un valor de concentración 0,79 mM, el nivel de saturación se encuentra muy próximo a la unidad, mientras que a partir de 0,9 mM se supera dicho valor, pasando de una zona ligeramente infrasaturada a una zona sobresaturada de estruvita a partir de la cual se empieza a hacer visible la precipitación. La cantidad de protones liberados se calculan mediante la ecuación (26) a partir de los datos obtenidos sobre la variación del pH, y tal y como se ha mencionado anteriormente, se relacionan mol a mol con la estruvita formada, por lo tanto, sabiendo el peso molecular de la estruvita (245 g/mol) y el volumen de operación (200 ml), se puede saber la masa de estruvita precipitada. Por otro lado, cabe destacar la variación que existe en el grado de saturación a tiempo cero y tras 48 horas de cristalización, ya que al comienzo de la reacción, la sobresaturación alcanzada en cada disolución es la real, es decir, la necesaria en cada caso para que se dé la precipitación. Sin embargo, al final de la cristalización, los valores de dicho parámetro disminuyen considerablemente, esto se debe a que la reacción ya ha finalizado, y la concentración en disolución de los iones no es la suficiente para superar el producto de solubilidad y seguir con el proceso de cristalización. Un dato significativo es el obtenido con el ensayo a concentración 5mM, ya que el grado de sobresaturación final es superior a la unidad, lo que indica que a la hora medir el pH aún seguía cristalizando, por otro lado, también cabe destacar que a valores inferiores a 0,79, la saturación inicial de la disolución es igual su valor final, ya que al no existir precipitación, la concentración de los iones en la solución electrolítica se mantiene constante.

A continuación, se muestra una gráfica comparativa sobre cambio en el nivel de saturación de las diferentes disoluciones antes y después de que se lleve a cabo la cristalización.



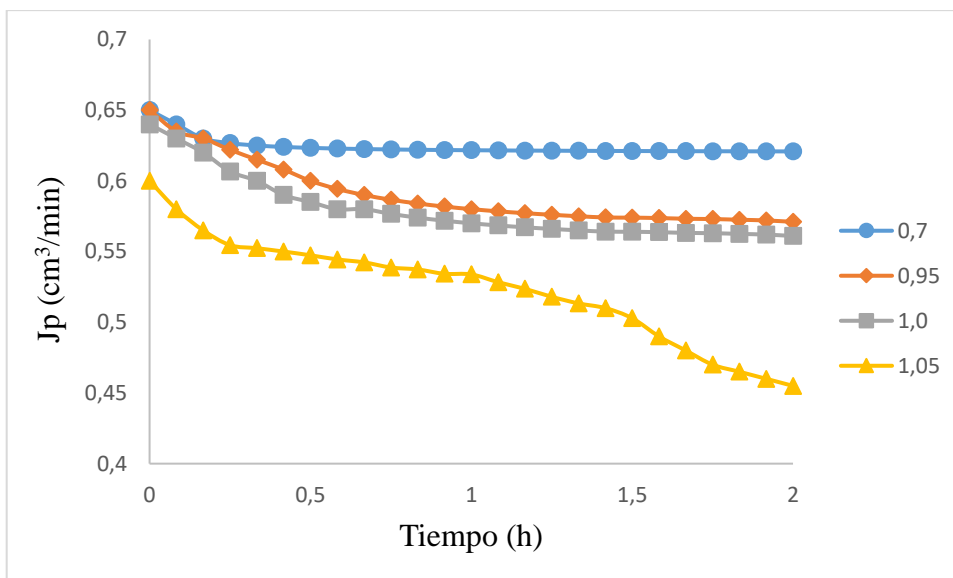
Gráfica 4.5.- Estudio experimental sobre la evolución del grado de saturación en disoluciones equimoleculares 1:1:1 de fosfato, magnesio y amonio, antes de que se lleve a cabo la cristalización y tras un periodo de 48 horas de cristalización.

Una vez comprobado el efecto tanto de la concentración como del pH durante la cristalización para formar estruvita, se pasa a los ensayos en la célula de ultrafiltración con membrana. En este apartado del proyecto, se pretende estudiar la influencia de un medio poroso sobre la cinética de cristalización. Para ello, se van a llevar a cabo cuatro filtraciones con distintos grados de saturación. Empezando por una disolución infrasaturada a 0,7, pasando a una disolución ligeramente infrasaturada a 0,95, siguiendo con una disolución metaestable a 1,0, para finalizar con una disolución ligeramente sobresaturada a 1,05.

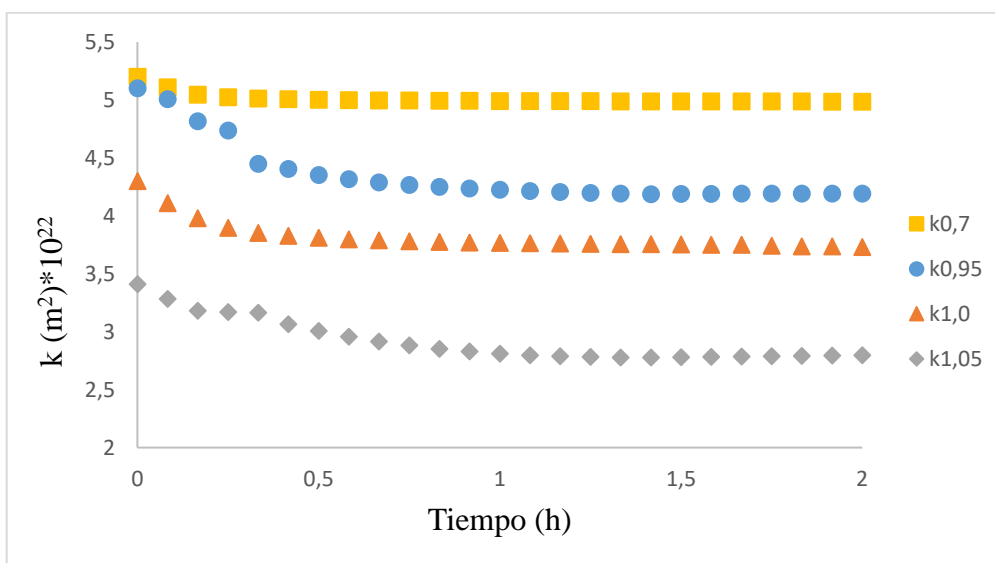
La membrana utilizada en la experimentación se trata de una de acetato de celulosa regenerada de 1000 Daltons de tamaño de corte molecular, tal y como se ha descrito en el apartado 4.1.3. Las disoluciones se preparan en el momento del filtrado para evitar un cambio inicial en el grado de saturación. Por otro lado, en el momento de la operación, se decidió trabajar sin agitación en la celda para evitar desestabilizar la disolución antes del contacto con la membrana.

Teóricamente, al filtrar las disoluciones, el caudal de permeado debería de ir disminuyendo paulatinamente con el tiempo debido a la obstrucción de los poros de la membrana por la formación de precipitado. Este hecho, debería de ser más significativo a medida que se trabajan con disoluciones con un mayor grado de saturación en las que hay más probabilidades de que se forme la estruvita.

A continuación, se muestran dos gráficas en las que se puede apreciar el cambio tanto en el caudal de permeado como en la permeabilidad de la membrana al cabo de dos horas para cada ensayo, utilizando una membrana nueva en cada caso para mantener las mismas condiciones de operación.



Gráfica 4.6.- Estudio experimental sobre la evolución del caudal de permeado para disoluciones con distinto grado de saturación (0,7 ; 0,95; 1,0 ; 1,05) en un dispositivo de ultrafiltración con una membrana de acetato de celulosa regenerada bajo un gradiente impulsor de presión de 4 bares. Tiempo de cada ensayo; 2 horas.



Gráfica 4.7.- Estudio experimental sobre la evolución de la permeabilidad de la membrana para disoluciones con distinto grado de saturación (0,7 ; 0,95; 1,0 ; 1,05) en un dispositivo de ultrafiltración con una membrana de acetato de celulosa regenerada bajo un gradiente impulsor de presión de 4 bares. Tiempo de cada ensayo; 2 horas.

A modo de discusión entre ambas gráficas, cabe destacar, que se cumple lo citado anteriormente sobre el comportamiento esperado de cada uno de los ensayos.

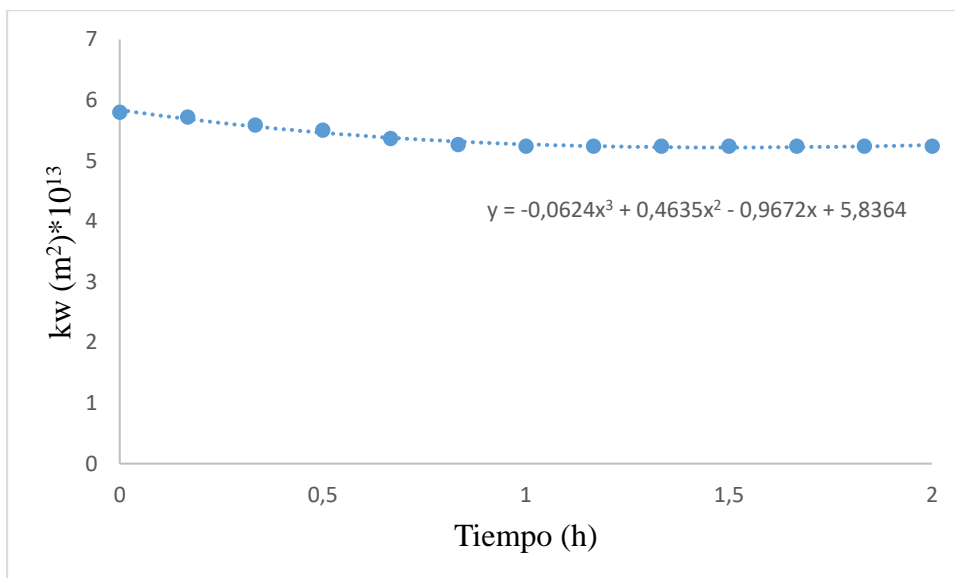
En la gráfica 4.6, se estudia la evolución del flujo de permeado para cada caso, el cual es prácticamente constante para una disolución infrasaturada, ya que es la condición que más se asemeja a la ideal, es decir, a una disolución libre.

Por el contrario, a medida que aumenta dicho grado de saturación, se observa que la variación en el caudal de permeado de forma descendente es mayor hasta la primera media hora de ensayo, a partir de la cual, empieza a disminuir en menor proporción y de forma constante. Donde se puede apreciar un mayor cambio es en último ensayo con una disolución ligeramente sobresaturada (1,05), ya que se observa una tendencia decreciente irregular, esto puede deberse a las condiciones de la disolución, ya que al comienzo del ensayo, el caudal de permeado disminuye de forma equitativa a las anteriores, sin embargo, si dividimos la evolución del flujo en función de los cambios de pendiente, se obtienen 3 zonas bien diferenciadas, en las cuales se puede apreciar la paulatina obstrucción que sufre la membrana a medida que pasa el tiempo debido a la formación de microcristales de estruvita que taponan los poros de la membrana.

La caída del caudal de permeado en cada caso se debe a una reestructuración de la propia membrana, debido a la obstrucción de los poros por la formación de microcristales. Sin embargo, es una modificación reversible, ya que si se somete a la membrana a un tratamiento de regeneración, recupera los valores iniciales de flujo cuando el proceso de ultrafiltración se reinicia.

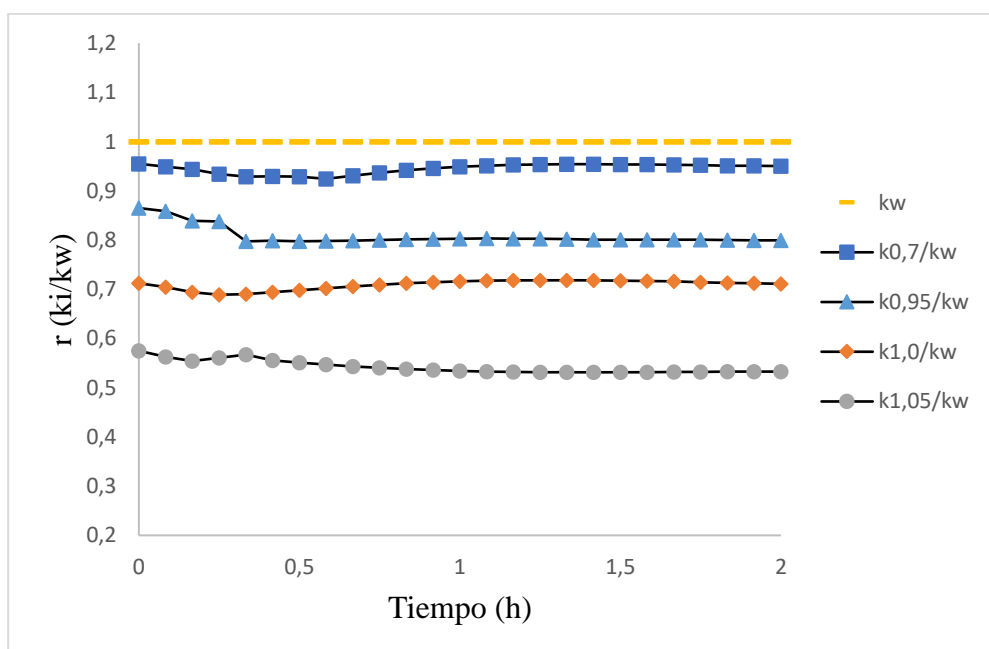
En la gráfica 4.7 ocurre algo parecido, solo que en este caso se estudia la permeabilidad de la propia membrana. Dicho parámetro, tal y como se muestra en la ecuación (23), es directamente proporcional al flujo de permeado por unidad de superficie, a la viscosidad del fluido y a la presión transmembranaria existente (la cual se basa en la diferencia de presión entre la aplicada al sistema, 4 bares, y la presión de salida, 1 bar). Con una disolución infrasaturada la permeabilidad de la membrana apenas varía. Sin embargo, a medida que aumenta dicho valor, se puede observar un mayor cambio en la permeabilidad, la cual disminuye hasta que llega un punto en el que se empieza a mantener constante, esto se debe a la obstrucción de los poros de la membrana. A un grado de sobresaturación de 0,95, la pendiente de caída inicial es mayor que con la disolución saturada metaestable, esto se debe a la cristalización es menos propensa en el primer caso que en el segundo, debido a ello, la obstrucción de los poros será más progresiva en el primer caso. Por el contrario, al igual que en el estudio del caudal de permeado, cabe destacar la variación en la permeabilidad de la membrana cuando se trabaja con una disolución ligeramente sobresaturada, ya que ocurre un caso semejante, donde al principio del ensayo la permeabilidad disminuye y se mantiene constante, hasta que llega un punto, a partir de la media hora de ensayo, en el que se vuelve a producir una bajada progresiva en el valor de la permeabilidad.

Para observar mejor el comportamiento en la permeabilidad de la membrana a medida que cambia el grado de saturación, se realiza una representación del ratio para cada ensayo en función del valor obtenido de la permeabilidad hidráulica del agua, cuyo valor en función del tiempo viene representado en la siguiente gráfica.



Gráfica 4.8.- Estudio experimental sobre la evolución de la permeabilidad hidráulica del agua en un dispositivo de ultrafiltración con una membrana de acetato de celulosa regenerada bajo un gradiente impulsor de presión de 4 bares. Tiempo de ensayo; 2 horas.

Con la ecuación obtenida sobre la evolución de la permeabilidad hidráulica del agua, se calcula el valor de dicha constante para el intervalo de tiempo deseado, y posteriormente, se representan los cocientes de permeabilidad para cada una de las disoluciones filtradas, tal y como se muestra a continuación en la siguiente gráfica.



Gráfica 4.8.- Representación gráfica sobre la evolución de la permeabilidad de la membrana para cada ensayo en función de la permeabilidad hidráulica del agua (ratio), en un dispositivo de ultrafiltración con una membrana de acetato de celulosa regenerada bajo un gradiente impulsor de presión de 4 bares. Tiempo de ensayo; 2 horas.

De cara al comportamiento de la permeabilidad de la membrana podrían existir cuatro hipotético casos:

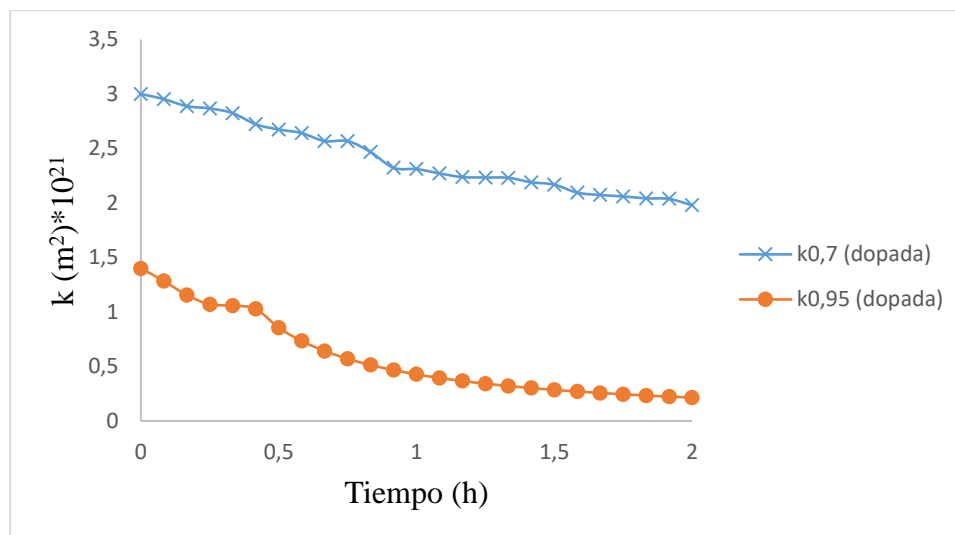
- 1) *Ensayo con agua ultrapura*: En el cual se observaría una evolución de la permeabilidad prácticamente constante, tal y como se puede apreciar en la gráfica 4.8.
- 2) *Ensayo con una disolución verdadera (infrasaturada)*: En este caso, la permeabilidad disminuiría paulatinamente al comienzo del ensayo hasta llegar a un punto en el que se alcanzaría un valor constante.
- 3) *Ensayo con una suspensión cristalina*: Debido a la presencia inicial de cristales en la disolución, al principio del ensayo, la membrana se vería sometida a una variación estructural por el efecto de los cristales sobre los poros de la misma. Debido a ello, el valor de la permeabilidad fluctuaría hasta que llegar a un punto en el que la pendiente de la permeabilidad disminuiría considerablemente en proporción a la masa de precipitado acumulada en la superficie de la membrana, hasta llegar a un punto de obstrucción máxima.
- 4) *Ensayo con una disolución sobresaturada*: Este es el caso deseado, en el que se producirían pequeñas fluctuaciones en la permeabilidad de la membrana debido a la desestabilización de la disolución en el contacto con la misma. A medida que se van formando microcristales que obstruyen la membrana, la permeabilidad disminuye, al igual que el caudal de permeado, hasta llegar un punto en el que se mantendría constante.

Tal y como se puede apreciar en la gráfica 4.8, tanto cuando se trabaja con disoluciones próximas a la unidad como con disoluciones sobresaturadas, se cumple el caso 4), ya que la variación de la permeabilidad al comienzo del ensayo varía de forma descendente e irregular hasta alcanzar un valor estable.

Para comprobar mejor el efecto del potencial electroquímico de contacto disolución-membrana sobre la cinética de cristalización, se ha decidido realizar un ensayo de filtración con una membrana dopada. Con este ensayo, se pretende comprobar el efecto de los principios de nucleación sobre un medio poroso y cómo influye sobre el grado de saturación de una disolución a la hora de formar cristales. Para ello, previo paso a la filtración, se somete a la membrana a un reacondicionamiento:

- 1) Lavado con HCl 0,1 M durante un periodo de aproximadamente una hora.
- 2) Tres lavados con agua ultrapura.
- 3) Lavado con NH_4OH 0,1 M durante un periodo de aproximadamente una hora.
- 4) Tres lavados con agua ultrapura.

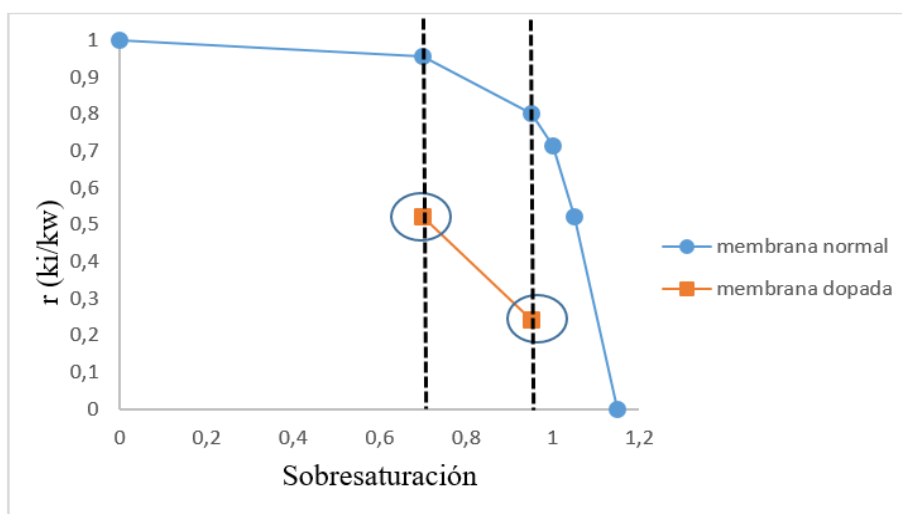
Una vez se prepara la membrana dopada, se da paso a los ensayos de filtración, comenzando por una disolución infrasaturada (0,7), pasando por una disolución ligeramente infrasaturada (0,95), para terminar en una disolución metaestable (1,0). Todos los ensayos se realizan con la misma membrana, obteniendo los siguientes resultados de permeabilidad.



Gráfica 4.9.- Representación gráfica sobre la evolución de la permeabilidad de la membrana dopada para cada disolución saturada, en un dispositivo de ultrafiltración con una membrana de acetato de celulosa regenerada bajo un gradiente impulsor de presión de 4 bares. Tiempo de ensayo; 2 horas.

Tal y como se observa en la gráfica 4.9, al dopar la membrana, lo que se consigue es reducir la permeabilidad de la misma, esto se debe a que se acelera la cinética de cristalización debido a la existencia de centros nucleantes en la interfase de la membrana, lo que provoca un aumento en la cinética de cristalización, propiciando que una disolución infrasaturada acabe formando cristales. Se realizó un primer ensayo con una disolución infrasaturada (0,7), y la permeabilidad disminuyó considerablemente con respecto a la obtenida en la filtración con una membrana normal, tal y como se puede comprobar en la gráfica 4.7. Como la membrana seguía filtrando, se realizó un segundo ensayo con una disolución ligeramente sobresaturada (0,95), consiguiendo una obstrucción casi total de la misma al cabo de 2 horas de experimentación.

A continuación, para una mayor aclaración de los hechos, se muestra una gráfica en la cual se comparan los ratios de permeabilidad obtenidos para cada disolución filtrada con una membrana normal, con los ratios obtenidos utilizando la membrana dopada.



Gráfica 4.10.- Representación gráfica sobre la evolución del ratio de permeabilidad para las distintos ensayos de filtración realizados, variando el grado de saturación (0,7; 0,95; 1,0; 1,05), en una membrana normal y en una membrana dopada.

En la gráfica 4.10, lo que se representa exactamente es el ratio de permeabilidades para cada ensayo, el cual se calcula como el cociente entre el valor máximo de permeabilidad obtenido para cada disolución filtrada (con distinto grado de saturación) y el valor máximo de permeabilidad hidráulica del agua. Los marcadores redondos representan los datos experimentales obtenidos en los ensayos realizados con la membrana normal, mientras que los marcadores cuadrados representan los obtenidos en los ensayos realizados con la membrana dopada. A modo de comparación entre ambos, cabe destacar que para un mismo grado de saturación, con la membrana dopada, se obtiene un ratio de permeabilidades menor, esto se debe a la interacción entre el medio poroso dopado y la disolución, ya que se consigue un aumento en la cinética de cristalización, y por lo tanto, una mayor obstrucción de la membrana debido a la formación de cristales, tal y como se ha mencionado en la gráfica 4.9.

Por lo tanto, a modo de finalización, cabe destacar que experimentalmente se han obtenido datos significativos de cara a la investigación sobre la cinética de crecimiento de este tipo de cristales en contacto con un medio poroso. Podría existir un símil entre el comportamiento obtenido en el sistema de ultrafiltración con membrana y el que se produce en un riñón infectado, ya que la pared del riñón enfermo podría actuar como una fuente nucleante, propiciando así el avance tanto de la formación como del crecimiento de cristales. Debido a ello, se acaba produciendo una obstrucción de las vías renales, y la necesidad de un tratamiento clínico para su eliminación.

5. CONCLUSIONES

La litiasis renal es una enfermedad que llega a afectar aproximadamente al 12 % de la población mundial. En este trabajo, haciendo alusión al estudio litogénico, se centra en un tipo de cálculo renal en concreto, la estruvita, la cual, se encuentra dentro del grupo de cálculos infecciosos y está formada por amonio, fosfato y magnesio.

Para comprender mejor el comportamiento de este cristal, se ha dividido la experimentación en dos partes. Por un lado, se han realizado distintas disoluciones variando la concentración de los reactivos, para calcular el punto exacto en el que la constante de la estruvita supera a su producto de solubilidad y por lo tanto, precipita. Se ha obtenido la variación del pH, tras un proceso de cristalización de 48 horas, como parámetro de control, el cual es un indicador claro de la presencia de precipitación en la disolución. Como era de esperar, el grado de sobresaturación va disminuyendo a medida que disminuye la concentración, marcando así las diferentes zonas de trabajo: infrasaturada, metaestable, sobresaturada.

Tras la cristalización, los protones liberados acidifican la disolución electrolítica, provocando así un cambio en el pH. Tal y como se ha podido comprobar, cuando la disolución se encuentra infrasaturada no ocurre nada, pero a medida que va aumentando y empieza a superar al valor de su constante de solubilidad, se va formando precipitado, hasta que llega un punto de sobresaturación total a partir del cual aumenta progresivamente, en función de lo que se añade es lo que se obtiene.

Una vez conocidos tanto los distintos grados de saturación como el comportamiento de la constante termodinámica aparente durante la cristalización, se ha dado paso a la segunda parte, la ultrafiltración de disoluciones con distinto grado de sobresaturación, a través de una membrana orgánica. Se han realizado cuatro ensayos distintos, estudiando el comportamiento de cada disolución al desestabilizarse debido a la presencia de un medio poroso. A medida que aumenta el nivel de saturación de las disoluciones, la membrana sufre pequeños cambios estructurales, lo que produce una disminución tanto en el caudal de permeado como en la permeabilidad de la propia membrana. Este hecho se debe a la obstrucción de los poros de la membrana producido por la formación de microcristales de estruvita. Dichos cambios, son más notables con disoluciones que presentan una sobresaturación igual o superior a la unidad, ya que son más propensas a precipitar.

La caída del caudal de permeado en cada caso se debe a una reestructuración de la propia membrana, debido a la obstrucción de los poros por la formación de microcristales, sin embargo, es una modificación reversible, ya que si se somete a la membrana a un tratamiento de regeneración, recupera los valores iniciales de flujo cuando el proceso de ultrafiltración se reinicia

La disolución, en contacto con un medio poroso se desestabiliza, cambiando así su cinética de cristalización, esto se debe al microambiente presente en la propia membrana, ya que a medida que va pasando el fluido este se va acumulando en la interfase de la membrana, actuando como agente nucleante, favoreciendo así la cristalización.

Para finalizar con la experimentación, se ha realizado un último ensayo con una membrana dopada, ya que los cálculos renales de estruvita aparecen debido a una infección provocada por la bacteria *P. Miriabilis*, la cual provoca un aumento del nivel de amoniaco. La disolución sobresaturada en amoniaco infecta la pared del riñón, provocando un aumento en la cinética de cristalización de la estruvita. Tal y como se ha podido comprobar en los ensayos con la

membrana dopada, la permeabilidad de la membrana disminuye de forma más agresiva que en los ensayos realizados con una membrana normal. Consiguiendo que disoluciones infrasaturadas acaben precipitando, hasta que llega un punto en el que la obstrucción de la membrana es completa.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Battistoni, P., Pavan, P., Prisciandaro, M., Cecchi, F. 2000. Struvite crystallization: a feasible and reliable way to fix phosphorus in anaerobic supernatants. *Water Research*. Vol. 34, No. 11, pp. 3033-3041.
- Berg, C., Tiselius H.G., 1986. The effect of Ph on the risk of calcium oxalate crystallization in urine. *Eur Urol*. 12, 59-61.
- Boocker, N.A., Priestley, A.J., Frasher, I.H. 1999. Struvite formation in wastewater treatment plants: opportunities for nutrient recovery. *Environmental Technology*. Vol. 20, No. 7, pp. 777-782.
- Castillo JM., 1998. Litiasis renal, en: Luis Hernando Avendaño., (Eds.). *Nefrología Clínica*, Editorial médica Panamericana., Madrid, pp. 47-137.
- Connor, H., 2014. Kidney Stones Guide with treatment and prevention tips. *N.Y Times Health Report*. 10, 4-5.
- Grases F., Costa-Bauzá A., Sohnel O., 2000. *Cristalización en disolución; Conceptos básicos*. Ed Reverté, S.A. Barcelona.
- Grases, F., Conte, A., Costa-Bauzá, A., Ramis, M., 2001. Tipos de cálculos renales. Relación con la bioquímica urinaria. *Arch. Exp. De Urol*. 54, pp. 861-871.
- Guyton W., Hall J., 2011. *Tratado de fisiología médica*. Unidad V: Los líquidos corporales y los riñones. 12th ed. Elsevier, Madrid.
- Koch, F.A., Mavinic. D.S., Yonemitsu, N., Britton, A.T. 2009. Fluidized bed wastewater treatment. U.S. Patent No. 7.622.047.
- Lotan Y., 2009. Economics and cost of care of Stone disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 16, 5-10.
- Massey Lk., 2007. Food oxalate: factors affecting measurement, biological variation, and bioavailability. *J Am Diet Assoc*. 107, 1191-1194.
- Mijangos, F., Celaya, A., Ortueta, M., García, E., Elizalde, M. P., 2008. Estudios de estabilidad y cinética de crecimiento de cristales (estruvita) a partir de disoluciones supersaturadas metaestables. Universidad del País Vasco.
- Olhinger, K.N., Young T.M., Schroeder, D. 1998. Predicting struvite formation in digestion. Ed Elsevier. Madrid, pp. 3607-3614.
- Real Sainz, E. 2003. Separación de colorantes orgánicos de aguas residuales mediante procesos de membrana (Ultrafiltración). Proyecto de fin de carrera. Ref. 138/02. Leioa.
- Stratful, I., Scrimshaw, M.D., Lester, J.N. 2001. Conditions influencing the precipitation of magnesium ammonium phosphate. *Water Research*. Vol. 35, No. 17, pp. 4191-4199.
- Söhnel, O., Grases, F., 2010. Supersaturation of body fluids, plasma and urine, with respect of biological hydroxyapatite. *Urol res*. 39, 427-430.
- Stratful, I., Scrimshaw, M.D., Lester, J.N. 2001. Conditions influencing the precipitation of magnesium ammonium phosphate. *Water Research*. Vol. 35, No. 17, pp. 4191-4199.

Trinchieri A., 2006. Epidemiological trends in urolithiasis: impact on our health care systems. *Urol Res.* 34, 151-156.