



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN INGENIERÍA
INGENIERÍA QUÍMICA - INGENIERÍA DE PROCESOS

DESARROLLO DE UNA METODOLOGÍA PARA LA ESTIMACIÓN DE LA
VISCOSIDAD SANGUÍNEA EN FUNCIÓN DE SUS PARÁMETROS QUÍMICOS

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRA EN INGENIERÍA

PRESENTA:
ÚRSULA MANRÍQUEZ TOLSÁ

TUTOR
DR. OCTAVIO MANERO BRITO
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MATERIALES, UNAM

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. AGOSTO 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO

Presidente: Dra. Corvera Poiré Eugenia

Secretario: Dr. Aguayo Vallejo Juan Pablo

1^{er} Vocal: Dr. Pérez Camacho Mariano

2^{do} Vocal: Dr. López Aguilar José Esteban

3^{er} Vocal: Dr. Manero Brito Octavio

Lugar donde se realizó la tesis: Laboratorio L-T102, edificio T, Instituto de Investigaciones en Materiales

TUTOR DE TESIS:

Dr. Octavio Manero Brito

FIRMA

Agradecimientos

Agradezco a la UNAM por formarme desde la preparatoria y hasta este momento, y por haberme dado tantas experiencias de vida, académicas, deportivas, culturales y humanas. A la Facultad de Química y a todos mis profesores por haberme preparado para la vida profesional y por compartir su pasión y gusto por las materias que enseñaban y mostrarme en las clases su forma particular de ver las cosas.

A mis sinodales por las observaciones y correcciones que me hicieron, por tomarse el tiempo y apoyarme en el proceso a pesar de las circunstancias en contra. Especialmente agradezco a mi tutor, Octavio Manero, por su apoyo para terminar este trabajo pese a las pausas que hubieron; por sus clases tanto en licenciatura como en maestría, las cuales fueron fundamentales para abordar este proyecto; por el apoyo para seguir con mis trámites de graduación y por facilitarme los materiales y espacios para desarrollar mi trabajo de tesis.

También agradezco a las personas que conocí en el laboratorio de reología en el IIM por asesorarme y hacerme pasar buenos ratos durante mi estadía ahí, en especial a Leo, quien además me enseñó a manejar el reómetro, sacar sangre, y me acompañó tantas veces a comer.

Le agradezco mucho a mis amigos Lili y Beto, quienes me han alentado para seguir y terminar durante todo este sube y baja y han estado ahí tanto tiempo. A Monse, Fer, Eli, Memo y Mario, por hacer de mi paso por la Facultad una bella época, y por darme algunos empujoncitos. Especialmente le agradezco a Miguel por su amistad, por haber sido una motivación fundamental para retomar y terminar este trabajo, por toda su asesoría técnica, tecnológica y de vida; por todas las revisiones y discusiones, y por la gran ayuda que ha sido.

Para mis papás no hay palabras suficientes, porque desde siempre me han apoyado y alentado; por todo lo que me han dado y enseñado, y porque son parte fundamental de la persona que soy ahora. A Pati, porque a pesar de ser “chiquita” me enseña muchas cosas, y porque también ha sido motivación, inspiración y amiga desde siempre.

Finalmente, agradezco al proyecto PAPIIT IN 100620 y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, por la beca de maestría otorgada para el presente proyecto de investigación (CVU/Becario: 625416/338241).

Resumen

De acuerdo con el reporte de la Organización Mundial de la Salud en 2017⁽¹⁾, las enfermedades cardiovasculares (ECV) y problemas circulatorios son la principal causa de muerte a nivel mundial. Con la finalidad de ofrecer métodos de detección rápidos y efectivos para prevención, diagnóstico y terapia de ECVs, se han hecho esfuerzos por conocer y comprender la dinámica de flujo y reología de la sangre, para así modelar y predecir su comportamiento dinámico.

A pesar de los esfuerzos, aún se cuenta con pocos resultados experimentales reportados de pruebas de flujo de sangre humana, por lo que se continúa la búsqueda de modelos que describan este comportamiento para las condiciones que se presentan en el sistema circulatorio dentro del cuerpo humano.

Debido a lo anterior, en este trabajo se realizó la caracterización reológica de sangre humana en diferentes pruebas de flujo: en estado estacionario, no estacionario y oscilatorias; para posteriormente describir el comportamiento de la misma mediante el modelo BMP, realizando el ajuste de los parámetros del modelo para las diferentes pruebas experimentales. Asimismo, los valores numéricos de los parámetros obtenidos, se relacionaron con el contenido de células (hematocrito) y colesterol total (CT) en la sangre.

Se ha observado que el contenido de hematocrito y colesterol alteran el comportamiento de flujo de la sangre; por ello, alteran también los parámetros del modelo BMP que se ajustan a este comportamiento, y es posible darles una interpretación relacionada con su variación en función de la cantidad de células y colesterol.

El presente proyecto pretende proporcionar un paso hacia la meta final de determinar indicadores sanguíneos del estado de salud de un individuo a partir de pruebas mecánicas⁽²⁾, ya que sirve como base para poder predecir los valores de CT y hematocrito en sangre mediante diferentes pruebas de flujo, particularmente en estado no estacionario, ya que es el tipo de flujo que se presenta de manera natural dentro del cuerpo humano.

Índice general

Índice de figuras	III
Glosario	I
1. Introducción	1
1.1. Justificación	2
1.2. Hipótesis	3
1.3. Objetivos	3
1.3.1. Objetivo general	3
1.3.2. Objetivos particulares	3
2. Antecedentes	4
2.1. Importancia clínica de la hemorreología	4
2.2. Flujo de sangre	6
2.3. Estado del arte y caracterización reológica	8
2.4. Modelos reológicos de la sangre	9
2.5. Caracterización reológica de la sangre	18
3. Metodología	20
3.1. Selección de voluntarios	20
3.2. Toma de muestras	21
3.3. Bioquímica sanguínea	21
3.4. Caracterización reológica	22
3.4.1. Pruebas en estado estacionario	22
3.4.2. Pruebas en estado no estacionario	23
3.5. Modelado	25

3.5.1. Pruebas en estado estacionario	25
3.5.2. Pruebas en estado no estacionario	26
4. Modelo BMP	28
5. Resultados y discusión	37
5.1. Pruebas bioquímicas	37
5.2. Pruebas experimentales en estado estacionario	38
5.3. Pruebas experimentales en estado NO estacionario	42
5.3.1. Pruebas de histéresis	42
5.3.2. Pruebas oscilatorias	45
5.4. Parámetros de BMP en función del Hct y CT	49
5.4.1. Pruebas en estado estacionario	49
5.4.2. Pruebas en estado NO estacionario	55
Conclusiones	72
Anexo	76
Referencias	84

Índice de figuras

1.1. Componentes de la sangre	2
2.1. Esquema obtenido mediante simulaciones numéricas reportadas, de las membranas de los eritrocitos y plaquetas en un canal cilíndrico en el que se muestra Hct=40 de lado izquierdo y Hct=10 de lado derecho.	6
2.2. Cambio de la viscosidad sanguínea con la rapidez de corte para pruebas con sangre normal, sangre con albúmina (disminuye la agregación eritrocitaria) y sangre con albúmina y RBCs rígidos. Fuente: Sequeira ⁽³⁾	11
3.1. Equipo utilizado para las pruebas reométricas	24
4.1. Evaluación del modelo BMP en corte simple y estado estacionario	32
4.2. Evaluación del modelo BMP en prueba de histéresis triangular	34
4.3. Evaluación del modelo BMP en pruebas de relajación de esfuerzos	35
4.4. Evaluación del modelo BMP en pruebas LAOS	36
5.1. Caracterización en corte simple estacionario	39
5.2. Caracterización en corte simple estacionario en rango amplio de rapidez de corte	41
5.3. Viscosidad y esfuerzo cortante en función de rapidez de corte en un intervalo amplio de rapidez de corte	42
5.4. Ajuste del modelo BMP para la prueba <i>a</i> de histéresis triangular	43
5.5. Ajuste del modelo BMP para la prueba <i>b</i> de histéresis triangular	43
5.6. Ajuste del modelo BMP para las pruebas <i>a</i> y <i>b</i> de histéresis triangular	44
5.7. Caracterización reológica en pruebas oscilatorias	47
5.8. Caracterización reológica en pruebas oscilatorias	48

5.9. Módulo elástico (G') y viscoso (G'') en función de la frecuencia de oscilación para una distribución de tiempos de relajamiento de tipo caja.	48
5.10. Corte simple en estado estacionario: φ_0 en función de Hct a diferentes CT	49
5.11. Evaluación del parámetro $k\lambda$ para los datos en estado estacionario de corte simple. El valor de este parámetro se encuentra entre 1 y $10 \text{ s} \cdot \text{Pa}^{-1}$ a excepción de dos valores para la muestra con concentración de colesterol de 142 mg/dL. EL valor de $k\lambda$ disminuye al aumentar el %Hct aunque no notablemente. Se observa también que $k\lambda$ disminuye al aumentar la concentración de colesterol en la muestra.	51
5.12. Evaluación de $\frac{1}{k\lambda}$ en estado estacionario	51
5.13. Evaluación del parámetro φ_∞ para los datos en estado estacionario de corte simple. El valor de este parámetro va de 20 a $650 \text{ Pa} \cdot \text{s}$, siendo siempre mayor a φ_0 (la sangre tiene comportamiento adelgazante). Se observa que φ_∞ disminuye conforme aumenta %Hct, y aumenta conforme aumenta CT.	52
5.14. Parámetros del modelo BMP para pruebas en estado estacionario . . .	54
5.16. Evaluación de λ para pruebas de histéresis triangular	57
5.17. Parámetros del modelo BMP para pruebas de histéresis triangular a . .	59
5.18. Parámetros del modelo BMP para pruebas de histéresis triangular a . .	60
5.19. Evaluación de φ_0 para pruebas de histéresis triangular	61
5.20. Evaluación de φ_0 para pruebas de histéresis triangular 2	62
5.25. Evaluación de φ_∞ en pruebas de histéresis triangular	64
5.21. Evaluación de φ_0 en estado estacionario	66
5.22. Evaluación de k para pruebas de histéresis triangular. Gráfica de barras	67
5.23. Evaluación de k para pruebas de histéresis triangular	67
5.24. Evaluación de φ_∞ en pruebas de histéresis triangular. Gráfica de barras	68
5.26. Evaluación de G_0 para pruebas de histéresis triangular. Gráfica de barras	69
5.27. Evaluación de G_0 para pruebas de histéresis triangular	69
5.28. Evaluación de $k\lambda$ para pruebas de histéresis triangular. Gráfica de barras	70
5.29. Evaluación de $k\lambda$ para pruebas de histéresis triangular	71
5.30. Caracterización reológica en pruebas oscilatorias $CT = 138 \text{ mg/dl}$. . .	77
5.31. Caracterización reológica en pruebas oscilatorias $CT = 142 \text{ mg/dl}$. . .	78

5.32. Caracterización reológica en pruebas oscilatorias $CT = 183mg/dl$. . .	79
5.33. Caracterización reológica en pruebas oscilatorias $CT = 187mg/dl$. . .	80
5.34. Caracterización reológica en pruebas oscilatorias $CT = 162mg/dl$. . .	81

Glosario de términos y símbolos

CFD: Dinámica de fluidos computacional (Computational Fluid Dynamics)

CT: Colesterol total

ECV: Enfermedad cardiovascular

EDTA: Ácido etilendiamintetracético (Ethylenediaminetetraacetic Acid)

Hct: Hematocrito

LAOS: Large Amplitude Oscillatory Shear

RBCs: Glóbulos rojos (Red blood cells)

SAOS: Small Amplitude Oscillatory Shear

$\dot{\gamma}$: Rapidez de corte

φ : Fluidez

φ_0 : Fluidez cero

φ_∞ : Fluidez infinito

τ : Esfuerzo cortante

η : Viscosidad

Capítulo 1

Introducción

La sangre cumple la función de entregar oxígeno y nutrientes a los tejidos dentro del cuerpo, llevándose consigo desechos y defendiendo al organismo de infecciones gracias a los anticuerpos⁽⁴⁾.

La circulación de la sangre dentro de los vasos sanguíneos no depende solamente del correcto funcionamiento del corazón y propiedades mecánicas del sistema vascular (deformación y elasticidad de los vasos sanguíneos), sino también de las propiedades mecánicas de la sangre; factores como la separación del flujo de sangre, la recirculación, y las pequeñas oscilaciones del esfuerzo en la pared juegan papeles importantes en la localización y desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECVs). Por esta razón, la simulación y modelado matemático del sistema vascular puede contribuir al diagnóstico clínico y la planeación terapéutica^(2,5,6).

Desde el punto de vista de la reología, la sangre puede ser definida como una mezcla líquida bifásica, o una solución concentrada de sólidos con características no Newtonianas⁽⁷⁾. La hemorreología, que ha sido una de las áreas de investigación clínica más antiguas⁽⁸⁾, se encarga de estudiar las propiedades de flujo y deformación de la sangre, así como de los elementos que la constituyen⁽⁹⁾.

El creciente interés en el estudio de la reología de la sangre se debe en gran medida a sus aplicaciones clínicas, debido a que muchas ECVs tienen su causa primaria en las patologías del flujo de sangre⁽³⁾, y a que el flujo de la sangre es un factor determinante dentro del cuerpo humano; por ejemplo, para la adecuada irrigación de órganos⁽¹⁰⁾, particularmente los que se han visto afectados por enfermedades como la aterosclerosis⁽⁹⁾.

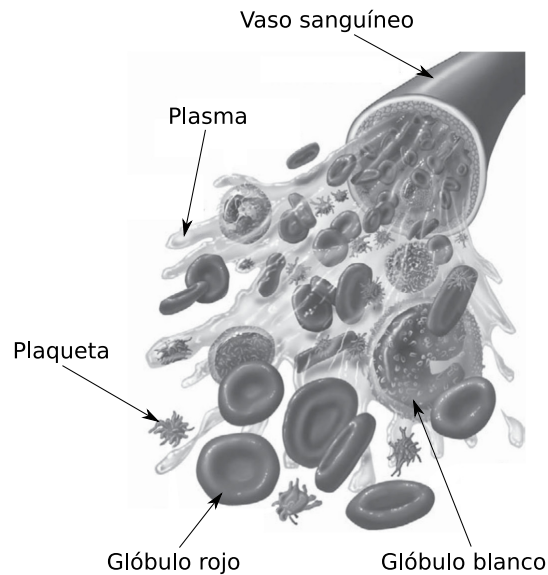


Figura 1.1: Componentes de la sangre⁽⁶⁾

1.1. Justificación

Las ECVs afectan en gran medida a la población mundial. En México, el 18.5 %⁽¹¹⁾ de las muertes se deben a esta causa y aproximadamente el 70.3 % de la población adulta vive con algún riesgo cardiovascular⁽¹²⁾. La detección temprana de los síntomas es fundamental en el tratamiento y recuperación de las ECV. Una de las formas más rápidas de detectar alguna anomalía en el sistema circulatorio es la caracterización mecánica del flujo de la sangre.

La mayoría de los estudios reológicos experimentales reportados, se han realizado en corte simple, con diferentes tipos de viscosímetros. Casi todos a temperatura del cuerpo humano (37°C), con rapidez de corte de entre $1 \text{ s}^{-1} < \dot{\gamma} < 350 \text{ s}^{-1}$ y con hematocrito entre 40 % y 50 %, usando EDTA como anticoagulante⁽³⁾. Un reto importante en el desarrollo de modelos constitutivos es seleccionar modelos relativamente simples que predigan el comportamiento y la dependencia de factores importantes como el esfuerzo cortante, el módulo elástico y viscoso y la viscosidad de los flujos fisiológicamente relevantes, por ejemplo el flujo pulsátil que es dependiente del tiempo⁽¹³⁾.

En este trabajo se realizó la caracterización en pruebas de corte simple en estado estacionario y no estacionario de sangre humana con diferentes valores de contenido de colesterol total (CT) y porcentaje de hematocrito (Hct) (de 10 % a 100 %), y se realizó el ajuste de parámetros del modelo Bautista-Manero-Puig (BMP), los cuales tienen

relación con el CT y Hct de la sangre. Los valores encontrados de los parámetros del modelo BMP podrían ser usados como indicadores del estado de salud de la persona.

1.2. Hipótesis

El comportamiento reológico de la sangre humana puede modelarse como una suspensión concentrada con el modelo BMP, y los parámetros del modelo tendrán una relación con parámetros fisiológicos de la sangre, específicamente porcentaje de hematocrito y concentración de colesterol total.

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo general

Caracterizar y modelar el comportamiento reológico de la sangre con diferentes contenidos de hematocrito y colesterol, y obtener la relación que existe entre éstos y los parámetros estructurales del modelo BMP.

1.3.2. Objetivos particulares

- Tomar muestras de sangre de voluntarios sanos que presenten diferentes niveles de colesterol total en sangre
- Determinar el porcentaje de hematocrito y concentración de colesterol de las muestras de sangre
- Realizar pruebas reométricas a muestras de sangre en flujo estacionario y transitorio
- Ajustar el modelo BMP a las pruebas reométricas realizadas
- Identificar la relación existente entre los parámetros del modelo BMP encontrados y el hematocrito y contenido de colesterol de las muestras de sangre estudiadas

Capítulo 2

Antecedentes

2.1. Importancia clínica de la hemorreología

La hemorreología es de interés para diversas aplicaciones, desde el almacenamiento de la sangre, hasta en bioingeniería, para el diseño de equipos de diagnóstico y modelos de órganos artificiales⁽⁷⁾. Por ejemplo, existen diferentes estudios sobre el daño en la sangre causado por equipo médico que la manipula, u órganos artificiales, ya que debido a la miniaturización de las bombas, puede haber un esfuerzo muy grande o deformación muy elevada, lo que puede dañar las propiedades de flujo de la sangre. Por esta razón, se requieren modelos reológicos que permitan modelar el comportamiento de la sangre tanto en sistemas naturales como en órganos artificiales; de manera que sea posible diseñar y optimizar estos órganos para prevenir el daño estructural que puedan causar en ella⁽¹⁴⁾.

Por otro lado, las propiedades reológicas de la sangre pueden ser alteradas cuando existe alguna patología o condición alterada de salud en los individuos⁽⁹⁾. Desde el punto de vista fisiopatológico, existen estudios clínicos que confirman la relación entre la fluidez de la sangre y problemas severos de circulación, aunque su relación causa efecto no ha sido muy evidente⁽¹⁰⁾. Asimismo, se ha encontrado una diferencia de las propiedades reológicas de la sangre entre personas que abusan del consumo de drogas o aquellas que han sufrido accidentes cerebrovasculares y personas saludables⁽¹⁵⁾.

Las ECVs, incluyendo los micro y macro desórdenes circulatorios, son las mayores causas de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados, y constituyen una parte significativa del costo total del sistema de salud⁽³⁾. Existe evidencia de que diferentes

ECVs tienen su primer causa en el flujo defectuoso de sangre, lo que ha generado un gran impulso a los avances en la hemorreología. Se ha encontrado que las aberraciones hemorreológicas pueden ser consideradas como el resultado o el indicador de una función circulatoria deficiente. Básicamente, enfermedades con origen hematológico como leucemia, anemia hemolítica, talasemia o patologías asociadas con los factores de riesgo de trombosis o aterosclerosis, así como infarto al miocardio, hipertensión, paros cardiacos o diabetes; están principalmente relacionadas con perturbaciones en la homeostasis local.

Por otro lado, una de las mayores causas de los accidentes cardiovasculares es la aterosclerosis. Es una enfermedad que consiste en la formación de una placa en las arterias (ateroma) que eventualmente se rompe y ocluye el vaso sanguíneo, afectando a órganos como el cerebro o los miembros inferiores, y en general el suministro de sangre a órganos. La formación del ateroma comienza con una lesión en la capa endotelial, cuyo origen tiene relación con un flujo sanguíneo con esfuerzo cortante pequeño en la pared. Esto permite una alta concentración de lipoproteínas de baja densidad (LDL) o colesterol “malo”, para moverse desde la corriente de sangre hacia el interior de la pared del vaso, cambiando la permeabilidad de la capa endotelial, lo que conduce a una subsecuente deposición de lípidos en el interior e induce a una serie de eventos bioquímicos perjudiciales.⁽¹⁶⁾

Asimismo, existen pequeñas lesiones que pueden ocurrir espontáneamente en los vasos sanguíneos debido a heridas endoteliales, las cuales son comunes en los vasos pequeños. Pueden resultar en sangrado interno, infecciones o mal funcionamiento irreversible en la microcirculación (por ejemplo en el cerebro) y puede llevar a la muerte.

Teniendo en cuenta lo anterior, se ha determinado que los resultados de las pruebas mecánicas del flujo de sangre de una persona pueden clasificarse como normales o anormales; es decir, los valores anormales de las pruebas mecánicas, pueden ser un indicio de sintomatología de una ECV. Esto podría ayudar al diagnóstico de enfermedades, a predecir las consecuencias de intervenciones quirúrgicas, o a identificar regiones del sistema vascular propensas a la formación y crecimiento de plaquetas ateroscleróticas o aneurismas.

2.2. Flujo de sangre

La complejidad de la sangre como fluido es muy elevada, ya que presenta comportamientos diferentes en las diferentes zonas del cuerpo: las venas presentan vasos sanguíneos de baja presión con flujo lento y sus paredes son delgadas en contraste con las arterias⁽³⁾. Una de las características no newtonianas más importantes de la sangre es su viscosidad adelgazante, característica que puede observarse en regiones del sistema venoso o arterial en el que cambia la geometría de los vasos (por ejemplo, bifurcaciones).⁽³⁾

Adicionalmente, la sangre posee, como todo fluido viscoelástico, capacidad para almacenar y liberar energía. La energía elástica se debe a las propiedades de la membrana de los eritrocitos (Figura 2.1), la cual consiste en una bicapa lipídica y una red conectada por proteínas⁽¹⁷⁾. Esta membrana y otras proteínas presentes en la sangre, propician la aparición de estructuras tridimensionales dadas por cierta fuerza de interacción entre los eritrocitos. Además, los glóbulos rojos muestran una alta deformabilidad, debido a la ausencia de un núcleo y a las propiedades elásticas y viscosas de su membrana, así como a su forma geométrica y la relación entre su volumen y área superficial⁽³⁾.

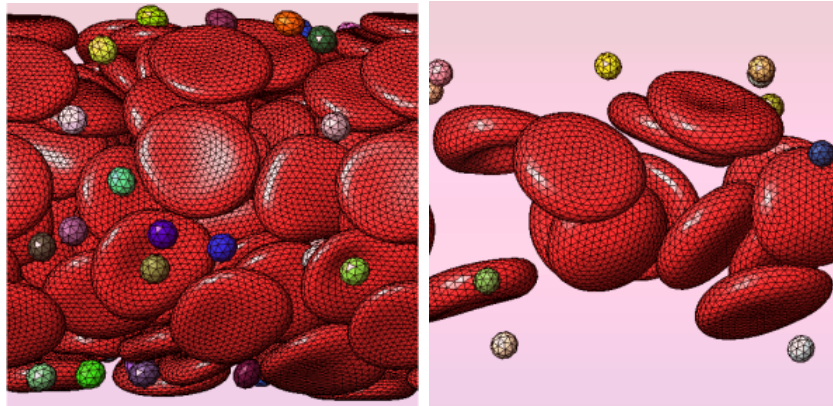


Figura 2.1: Esquema obtenido mediante simulaciones numéricas por Bessonov, Nikolay, Sequeira et. al.⁽¹⁸⁾, de las membranas de los eritrocitos y plaquetas en un canal cilíndrico en el que se muestra $Hct=40$ de lado izquierdo y $Hct=10$ de lado derecho.

Como se ha mencionado, la viscoelasticidad de la sangre se atribuye principalmente a la deformación reversible de las microestructuras tridimensionales de los eritrocitos, aunque también a factores como la temperatura corporal y su contenido de Hct ⁽³⁾. Se ha reportado que la respuesta de los glóbulos rojos al flujo se puede clasificar en tres

regímenes de flujo⁽³⁾:

- A bajas velocidades, y en presencia de fibrinógeno y globulinas grandes (proteínas que se encuentran en el plasma), los eritrocitos forman una microestructura tridimensional compleja conocida como “rouleaux”.
- A velocidades moderadas, las estructuras “rouleaux” se pierden, y la migración radial inducida por el flujo conduce a una distribución homogénea de eritrocitos.
- A altas velocidades, los eritrocitos pueden deformarse y adquirir una forma alargada, que modificará la viscosidad aparente de la sangre.

El plasma sanguíneo también juega un papel en las características de flujo de la sangre. Aunque en estudios hemorreológicos no se ha puesto mucha atención en el efecto del plasma, se ha visto que el desnatado de éste es otro efecto que resulta en la disminución de viscosidad cuando la sangre fluye de vasos grandes hacia vasos de diámetro menor⁽³⁾.

Otro factor importante es el endotelio (la capa de los vasos sanguíneos que está en contacto con la sangre), ya que tiene propiedades elásticas, y se deforma con el flujo y presión de la sangre que pasa por el vaso, o por acumulaciones de grasa en las venas o arterias. El contacto de la sangre con las células endoteliales también influye en su comportamiento en flujo dentro del cuerpo humano⁽¹⁶⁾, como se observa en enfermedades como la aterosclerosis.

Debido a la multiplicidad de condiciones de flujo del cuerpo y a la complejidad de la sangre, ésta puede estudiarse como un fluido newtoniano o no newtoniano, dependiendo del tamaño del vaso sanguíneo y de su comportamiento en flujo. Por ejemplo en las arterias con diámetros mayores a 100 micrómetros, donde las medidas de la viscosidad aparente muestran que varía de 0.003 a 0.004 Pas, y el número de Reynolds típico es cerca de 0.5, la sangre es considerada newtoniana. Por esta razón, muchos estudios CFD para flujo de sangre la consideran como un fluido newtoniano, sin embargo, esta aproximación no es buena para flujos que también son fisiológicamente relevantes. Por ejemplo, el efecto tixotrópico es más evidente a bajas rapideces de corte, con una gran escala de tiempo, sin embargo, la tixotropía en el flujo de sangre es menos pronunciada que otros efectos no newtonianos, y esto puede explicar los estudios limitados dedicados a esta propiedad⁽³⁾.

2.3. Estado del arte y caracterización reológica

Debido a la complejidad de la caracterización reológica de la sangre, existen pocos resultados experimentales reportados hasta el momento, en comparación con los modelos que se han propuesto. La mayoría de estos experimentos han sido realizados en estado estacionario, lo que limita el análisis del comportamiento del flujo sanguíneo en función del tiempo, y propicia la pérdida de información de algunas de sus características, como la tixotropía.

Algunos de los reportes experimentales de pruebas en estado no estacionario incluyen pruebas oscilatorias de larga amplitud (LAOS) y pruebas triangulares de histéresis y de relajación de esfuerzos; sin embargo, generalmente se utilizan pocas muestras de donadores, y en muchos casos no se reportan otras características de la sangre como contenido de Hct o CT. Por otro lado, se ha reportado que el plasma sanguíneo tiene características elásticas al hacer pruebas en microfluídica de viscosidad extensional, y aunque hay muy pocos trabajos al respecto, es importante tener esto en cuenta para futuras investigaciones⁽¹⁹⁻²²⁾.

Los cambios que dependen del tiempo son importantes en el estudio de la sangre, ya que su flujo natural dentro del cuerpo depende del tiempo, cambiando cíclicamente con cada latido del corazón; esto adquiere particular importancia en la cercanía de este órgano, donde el estímulo en los vasos es mayor y hay rapidez de corte más bajas. La propagación del pulso de sangre en el sistema vascular tiene relación con la viscoelasticidad de la sangre. Asimismo, aunque hay muy pocos estudios al respecto, en el microflujo de sangre que se encuentra en capilares, es de relevancia para conocer propiedades extensionales de la sangre como el tiempo de relajación; siendo esta una prueba complementaria que sugiere que, para sangre de viscosidades iguales en pruebas de corte, pueden existir diferencias en el flujo extensional^(2,23).

Además de las características del sistema vascular y el flujo pulsátil en el cuerpo debido al bombeo del corazón, algunas propiedades de la sangre como su contenido de células rojas, colesterol, triglicéridos y algunas proteínas, tienen influencia en su flujo dentro y fuera del cuerpo humano. Existen diversos estudios que muestran la dependencia de la viscosidad aparente de la sangre en función de su Hct, sin embargo, aunque también se ha observado una relación entre el contenido de CT y algunas proteínas como el fibrinógeno con los parámetros reométricos de la sangre, hay pocos estudios al

respecto y únicamente en estado estacionario^(24,25).

En cuanto a los métodos de caracterización reológica, se han usado desde viscosímetros capilares, hasta reómetros con geometrías de platos paralelos, de cono y plato y de cilindros concéntricos o Couette. En estos casos, se ha observado que diferentes geometrías arrojan valores diferentes de parámetros para modelar la sangre en los modelos de Cross y Ley de potencia en estado estacionario⁽²²⁾. Por esta razón, es de suma importancia elegir la geometría adecuada para realizar pruebas reológicas consistentes.

Del mismo modo, un aspecto importante a considerar durante la caracterización experimental, es la adición de anticoagulante a la sangre, proceso necesario para evitar su coagulación durante las pruebas. En la mayoría de los casos, se utiliza ácido etilendiaminotetracético (EDTA), ya que se ha observado que esta adición no causa alteraciones apreciables en las pruebas reométricas^(22,26).

2.4. Modelos reológicos de la sangre

Debido a la importancia de describir el flujo sanguíneo, se han realizado numerosos esfuerzos por encontrar modelos constitutivos apropiados para describir este flujo, tanto a las condiciones dentro del cuerpo humano como fuera de él. Estos modelos podrán acoplarse con métodos computacionales de dinámica de fluidos (CFD), para simular el flujo de sangre en el sistema circulatorio. Debido a lo anterior, los modelos constitutivos que describan el flujo de sangre, deben ser suficientemente sencillos para ser tratados; y a la vez, para ser útiles, deben describir suficientemente bien la compleja naturaleza de la sangre⁽⁵⁾.

Debido a que existen alteraciones en las propiedades del flujo de la sangre bajo diferentes patologías, a que el tamaño de las venas y arterias en el sistema circulatorio va del orden de centímetros en las arterias más largas, a micrómetros en algunos capilares⁽⁵⁾, a que existen bifurcaciones y ensanchamientos en los canales de flujo de sangre dentro del cuerpo, y a las condiciones flexibles de las paredes de éstos, la variedad de modelos usados hasta el momento para describir el comportamiento en flujo de la sangre es extensa. Estos modelos han sido propuestos desde una aproximación newtoniana, pasando por la de un fluido pseudoplástico, hasta modelos viscoelásticos tipo Oldroyd o Maxwell, y modelos que predicen un comportamiento tixoviscoelastoplástico de la sangre, con bases termodinámicas o utilizando ecuaciones empíricas de evolución estructural. Por estas

razones, generalmente se consideran diferentes casos para el modelado hemorreológico:

- En algunas regiones del sistema arterial de individuos sanos, es razonable tratar la viscosidad de la sangre como una constante, dadas las altas velocidades de corte que hay en ellas (ver la Tabla 2.1), ya que la sangre presenta una viscosidad prácticamente constante en estos valores de rapidez de deformación (Figura 2.2).
- En regiones de rapidez de corte moderadas, predomina el comportamiento adelgazante de la sangre.
- Existen vasos de diámetros muy pequeños (aproximadamente $7 \mu m$) en los que se presenta el efecto Fahraeus y el efecto Fahraeus-Linqvist, en los que la sangre tiene un comportamiento de flujo a dos fases, y disminuye la concentración de Hct en la fase que actúa como lubricante⁽²⁷⁾.
- Existen secciones del sistema vascular en donde es importante la formación de estructuras tridimensionales de los eritrocitos, ya que la sangre adquiere un comportamiento más elástico y con esfuerzo de cedencia; comportándose como una suspensión concentrada⁽⁵⁾. Asimismo, se vuelven más importantes los efectos no estacionarios del bombeo pulsátil del corazón.
- En algunas enfermedades, la estabilidad de las estructuras tridimensionales que forman los eritrocitos se ve incrementada, o la geometría de las arterias es alterada, y en estos casos se vuelven más importantes los efectos viscoelásticos de la sangre⁽⁵⁾.

Además, es importante tener en cuenta que la mayoría de las propiedades no newtonianas y los parámetros reológicos son, hasta el momento, obtenidos *in vitro*, y se utilizan como estimadores para los valores *in vivo* reales. No obstante, la experimentación con sangre fuera del cuerpo trae consigo muchos obstáculos, dentro de los que se encuentran principalmente los siguientes⁽³⁾:

- El aparentemente simple proceso de extraer la sangre del cuerpo, puede aplicar altos esfuerzos, alterando las propiedades reológicas originales.
- La coagulación parcial, particularmente en la ausencia de flujo, puede influir severamente en los valores de los parámetros de la viscosidad, viscoelasticidad y esfuerzo de cedencia.

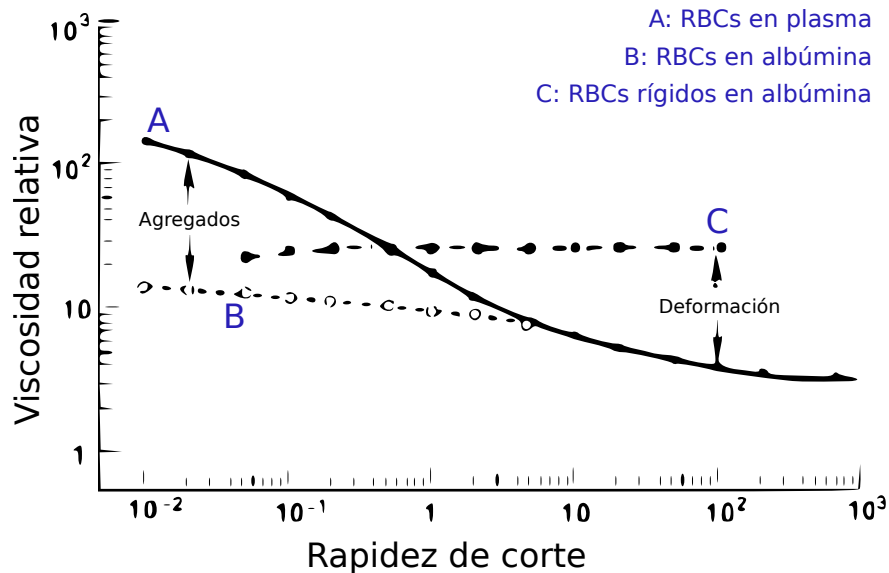


Figura 2.2: Cambio de la viscosidad sanguínea con la rapidez de corte para pruebas con sangre normal, sangre con albúmina (disminuye la agregación eritrocitaria) y sangre con albúmina y RBCs rígidos. Fuente: Sequeira⁽³⁾

- La consistencia de las aproximaciones de los modelos depende de la información acerca de las condiciones experimentales y del individuo. Complementariamente, es necesario realizar estudios de análisis de sensibilidad y cualificación incierta, especialmente cuando estos valores son utilizados para simulaciones de personas específicas.

Cabe mencionar que, en los modelos reológicos aplicados para sangre mencionados en este trabajo, se asume que todas las longitudes macroscópicas y escalas de tiempo son suficientemente grandes comparadas con la longitud y escalas de tiempo al nivel de un eritrocito individual, por lo que la hipótesis del medio continuo prevalece⁽³⁾. Teniendo esto en cuenta, los modelos presentados aquí no son apropiados para la red de capilares.

Modelos newtonianos generalizados o no viscoelásticos

Como se ha mencionado, muchos de los modelos constitutivos usados para sangre hasta el momento, por más simples que sean, tienen aplicación en la descripción de su flujo. Por ejemplo, la aproximación newtoniana es mejor para zonas de rapidez de corte más alta. Sin embargo, para flujos fisiopatológicos, el modelo newtoniano se vuelve

Tabla 2.1: Rapideces de corte en el sistema circulatorio humano sano⁽⁵⁾

Sistema	Rapidez de corte en la pared (s^{-1})
Aorta ascendente	40 - 300
Arteria femoral	300
Carótida común	250
Seno carotídeo	240
Carótida externa	330
Capilares	400 - 1600
Venas largas	120 - 320
Vena Cava	44 - 64
Torácica inferior	43 - 64

inconsistente incluso en estas zonas; ya que se ha observado que en algunas fisiopatologías, el efecto no newtoniano del flujo de sangre muestra influencia en venas y arterias de todos los tamaños⁽²⁸⁾. En estos casos, se han utilizado los modelos newtonianos generalizados, los cuales incluyen modelos basados en la ecuación de Newton para viscosidad, en los que se hace alguna modificación para que describan el comportamiento adelgazante de la sangre o el esfuerzo de cedencia.

Por otro lado, incluso los modelos newtonianos generalizados han presentado inconsistencias para algunas condiciones de flujo. Si se hace una comparación con datos experimentales de algunos modelos existentes que se han usado para sangre, modelos como el de *Walburn-Scheck* y el de *Herschel-Bulkley*, mostrados en la Tabla 2.2, presentan consistencia sólo para ciertos rangos de rapideces de corte. Sin embargo, algunos otros como el de *Casson* y el de *Carreau*, también mostrados en la Tabla 2.2, parecen ser mejores para representar el esfuerzo en la pared y viscosidad de la sangre en rangos de flujo más amplios, todo ello en estado estacionario⁽²⁸⁾.

Debido a su sencillez, la mayoría de las simulaciones computacionales, tanto en geometrías simplificadas como en geometrías próximas a la realidad, se han realizado utilizando modelos newtonianos y newtonianos generalizados⁽³⁾. No obstante, para algunas zonas del sistema vascular y para flujos fisiopatológicos de sangre, estas aproximaciones se desvían de la realidad, por lo que se pierde información relevante.

Modelos viscoelásticos

En el cuerpo humano, debido a la manera en la que el corazón bombea la sangre, así como a la vasodilatación, vasoconstricción, entre otros fenómenos; ocurren diferentes fenómenos dependientes del tiempo. Por esta razón, es necesario considerar a la sangre como un fluido viscoelástico, teniendo en cuenta su viscosidad no estacionaria. Las características elásticas de la sangre adquieren mayor relevancia entre más estructuras tridimensionales existan, es decir, entre más eritrocitos agregados haya en la sangre. Esto sucede a bajas velocidades y como consecuencia de algunas enfermedades. Una vez que una estructura se rompe, la capacidad de la sangre para almacenar energía se ve disminuida, y se comienzan a presentar características adelgazantes debido a la deformación de los eritrocitos. Las características no newtonianas y viscoelásticas de la sangre juegan un papel importante en algunas partes del sistema venoso, debido a la geometría y rapidez de corte que se alcanza⁽⁵⁾.

Las funciones viscoelásticas lineales son útiles como una medida del estado de los componentes de la sangre, sin embargo, muchos de los movimientos en el sistema circulatorio no se encuentran en el régimen lineal. Por esto, mientras los parámetros elásticos lineales son indicativos de los aspectos estructurales de la sangre, los modelos viscoelásticos no lineales se necesitan para modelar su comportamiento viscoelástico. En la Tabla 2.2 se muestran algunos modelos reológicos de la sangre que incluyen efectos viscoelásticos.

Debido a lo anterior, y en vista de la evidencia experimental disponible, se ha intentado desarrollar modelos no newtonianos para la sangre, capaces de predecir, además del comportamiento adelgazante, la relajación de esfuerzos, dependiendo de la velocidad de corte. No obstante, las propiedades viscoelásticas de la sangre son de magnitud relativamente pequeña, y generalmente sólo se han medido en el contexto de la viscoelasticidad lineal. Asimismo, el comportamiento viscoelástico de la sangre depende de la rapidez de corte: para velocidades de corte del orden de 10 s^{-1} , la naturaleza elástica de la sangre es insignificante; sin embargo, en condiciones de mayor rapidez de corte, el comportamiento viscoelástico deja de ser insignificante, por lo que se debe considerar en los modelos.⁽³⁾

Para predecir este tipo de fenómenos, se han utilizado modelos dependientes del tiempo, los cuales permiten describir el comportamiento de la sangre. Tal es el caso de los siguientes modelos, cuyas ecuaciones se muestran en la Tabla 2.2:

- Anand-Kwack-Masud (AKM)
- Horner-Armstrong-Beris-Warner (HABW)
- Exold-Blackwell TEV
- Bautista-Manero-Puig (BMP)
- Enhanced Apostolidis-Armstrong-Beris (EAAB)

Las ecuaciones que al parecer modelan mejor los datos experimentales simultáneamente en pruebas de estado estacionario y de histéresis triangular son HABW y EAAB. Sin embargo, fallan al predecir parámetros como el módulo elástico G' y el módulo viscoso G'' . Además, estos modelos requieren ajustar 11 y 7 parámetros respectivamente, lo cual resulta en dificultades para el modelado y poca interpretación física de los parámetros⁽²¹⁾.

Otro modelo importante que representa a la sangre como un fluido viscoelástico es el modelo de Owens (mostrado en la Tabla 2.2). Este modelo representa las estructuras tridimensionales de la sangre como un polímero, aunque los agregados de RBCs no tienen enlaces químicos entre ellos y son estructuras más débiles. En este modelo, los RBCs están representados por pesas, entre las cuales se describe una relación de resorte, lo que lleva a un modelo viscoelástico multimodal generalizado de Maxwell⁽²⁹⁾. Las ecuaciones que describen este modelo son las siguientes:

$$\tau + \mu \left(\frac{\partial \tau}{\partial t} - \nabla v \cdot \tau - \tau \cdot \nabla v^T \right) = N_0 k_B T \mu \dot{\gamma}$$

$$\mu = \frac{n \lambda_H}{1 + g_n n \lambda_H}$$

$$\frac{dn}{dt} = -\frac{1}{2} b(\dot{\gamma}) (n - n_{st}) (n + n_{st} - 1)$$

$$b(\dot{\gamma}) = \frac{a(\dot{\gamma}) N_0}{n_{st} (n_{st} - 1)}$$

$$n_{st} = \frac{\eta_0}{\eta_\infty} \left(\frac{1 + \theta \dot{\gamma}^m}{1 + \beta \dot{\gamma}^m} \right) \left(1 + \frac{3}{2} a(\dot{\gamma}) N_0 \lambda_H \right)$$

En donde n se refiere al tamaño promedio de los agregados celulares, N_0 es el número de RBCs por unidad de volumen, β y θ son parámetros del modelo de Cross, η_0 y η_∞ son la viscosidad de las RBCs a rapidez de corte cero y rapidez de corte infinita respectivamente, T es la temperatura absoluta, λ_H es el tiempo de relajación de Maxwell para una célula roja y k_B es la constante de Boltzman⁽²⁹⁾.

A pesar de que el modelo de Owens predice cualitativamente algunas de las curvas de histéresis reportadas para sangre hasta el momento, la elevada cantidad de parámetros implicados (once), dificulta su interpretación física, además de que no se ha reportado el valor de estos parámetros ajustados para pruebas experimentales con sangre.

Otro modelo que se ha considerado importante en el desarrollo de ecuaciones viscoelásticas para sangre es el modelo de Quemada (ver Tabla 2.2), que describe el comportamiento tixotrópico y viscoelástico de la sangre con una ecuación de tipo Maxwell. Este modelo plantea que el comportamiento de la sangre como fluido es similar al que presentan algunos sistemas de suspensiones, debido principalmente a que en ellos se forman microestructuras. Se propone una versión simplificada del modelo no lineal de Maxwell (modelo NLM) con una ecuación de evolución estructural, en la que el esfuerzo cortante en la ecuación Maxwelliana es la diferencia entre el esfuerzo y el esfuerzo de cedencia, lo que da como resultado las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned}\tau' &= \tau - \tau_y \\ \frac{1}{G} \frac{d\tau'}{dt} + \frac{1}{\eta\tau'} &= \dot{\gamma} \\ \eta(t) &= \eta_\infty \left[1 - \left(1 - \left(\frac{\eta_\infty}{\eta_0} \right)^{\frac{1}{2}} \right) S(t) \right] \\ t_A \frac{dS}{dt} &= 1 - \frac{S}{S_{eq}} \\ S_{eq} &= \frac{1}{(t_c \dot{\gamma})^p}\end{aligned}$$

En este modelo se incluye el esfuerzo de cedencia τ_y como otro parámetro, además de los tiempos t_A y t_C , que representan tiempos de relajación característicos para la formación de los agregados, y el exponente p , que representa el comportamiento adelgazante en estado estacionario. Este modelo presenta 8 parámetros por ajustar⁽³⁰⁾.

Otros modelos

Uno de los modelos específicos para la sangre más recientes es el modelo de Moyers, que se ha desarrollado para estado estacionario y para pruebas oscilatorias. Este modelo incluye el efecto Fahraeus-Lindqvist y el flujo de sangre no homogéneo. ^(27,31,32)

Tabla 2.2: Modelos empleados para describir el flujo de sangre ^(2,3,21,29,33,34).

Modelo	Ecuación	Parámetros
Potencia	$\tau = k\eta^n$	k, n
Carreau	$\frac{\mu(\dot{\gamma}) - \mu_\infty}{\mu_0 - \mu_\infty} = (1 + (\lambda\dot{\gamma})^2)^{(n-1)/2}$	$\mu_0, \mu_\infty, \lambda, n$
Carreau-Yasuda	$\frac{\mu(\dot{\gamma}) - \mu_\infty}{\mu_0 - \mu_\infty} = (1 + (\lambda\dot{\gamma})^a)^{(n-1)/a}$	$\mu_0, \mu_\infty, \lambda, n, a$
Cross	$\frac{\mu(\dot{\gamma}) - \mu_\infty}{\mu_0 - \mu_\infty} = \frac{1}{1 + (\lambda\dot{\gamma})^m}$	$\mu_0, \mu_\infty, \lambda, m$
Cross modificado	$\frac{\mu(\dot{\gamma}) - \mu_\infty}{\mu_0 - \mu_\infty} = \frac{1}{(1 + (\lambda\dot{\gamma})^m)^a}$	$\mu_0, \mu_\infty, \lambda, m, a$
Casson	$\dot{\gamma} = \begin{cases} 0 & \text{si } \tau < \tau_y \\ \frac{\tau}{2} \left(\sqrt{\mu_N} + \sqrt{\tau_y/\tau} \right)^2 & \text{si } \tau \geq \tau_y \end{cases}$	N, τ_y
Powell-Eyring	$\frac{\mu(\dot{\gamma}) - \mu_\infty}{\mu_0 - \mu_\infty} = \frac{\sinh^{-1}(\lambda\dot{\gamma})}{\lambda\dot{\gamma}}$	$\mu_0, \mu_\infty, \lambda$
Quemada	$\mu(\dot{\gamma}) = \mu_F \left(1 - \frac{1}{2} \cdot \frac{k_0 + k_\infty \sqrt{\dot{\gamma}/\dot{\gamma}_c}}{1 + \sqrt{\dot{\gamma}/\dot{\gamma}_c}} \cdot \varphi \right)^{-2}$	$\mu_F, k_0, k_\infty, \dot{\gamma}_c$
Quemada viscoelástico	$\frac{1}{G} \frac{d\tau'}{dt} + \frac{1}{\eta\tau'} = \dot{\gamma}$ $\eta = \eta_\infty \left[1 - \left(1 - \left(\frac{\eta_\infty}{\eta_0} \right)^{\frac{1}{2}} \right) S \right]$	$\eta_\infty, \eta_0, p_c, S_{eq},$ τ_y, t_A, t_c, G
Owens	$\tau + \mu \left(\frac{\partial \tau}{\partial t} - \nabla v \cdot \tau - \tau \cdot \nabla v^T \right) = N_0 k_B T \mu \dot{\gamma}$	$N_0, k_B, k_\infty, \dot{\gamma}_c,$ $\lambda_H, g_m, m, \theta_0,$ θ_∞, b, a

Generalidades sobre el modelo BMP

El modelo Bautista-Manero-Puig (BMP) describe la viscoelasticidad y tixotropía de los materiales, además del comportamiento adelgazante o engrosante de los fluidos en estado estacionario. Este modelo fue desarrollado principalmente para suspensiones concentradas, y también ha sido utilizado para describir la reología de polímeros en solución⁽³⁴⁾. En algunos estudios ha sido propuesto para describir el flujo de sangre en estado estacionario^(21,24).

La ecuación de Maxwell representa a la viscoelasticidad de los materiales como un resorte y un amortiguador en serie, en donde el resorte aporta la parte elástica, y el amortiguador la parte viscosa. El modelo BMP acopla una ecuación de este tipo a una de evolución cinética de la fluidez del material.

El modelo BMP para flujo de corte simple se puede resumir en las siguientes ecuaciones:

$$\frac{d\varphi}{dt} = \frac{\varphi_0 - \varphi}{\lambda} + k(\varphi_\infty - \varphi)\tau\dot{\gamma} \quad (2.1)$$

$$\tau + \frac{1}{G_0\varphi} \frac{d\tau}{dt} = \frac{\dot{\gamma}}{\varphi} \quad (2.2)$$

$$N_1 + \frac{1}{G_0\varphi} \frac{dN_1}{dt} = 2 \frac{\tau\dot{\gamma}}{G_0\varphi} \quad (2.3)$$

$$N_2 + \frac{1}{G_0\varphi} \frac{dN_2}{dt} = 0 \quad (2.4)$$

En donde τ es el esfuerzo cortante, N_1 y N_2 son las diferencias del primer y segundo esfuerzo normal respectivamente y φ_0 , φ_∞ , k , λ y G_0 son parámetros del modelo⁽³⁴⁾, a los cuales se les asociará un significado físico en relación con la sangre humana en este trabajo. Las ecuaciones (2.1) y (2.2) serán usadas en este proyecto para modelar las pruebas de flujo en corte simple realizadas, mientras que las ecuaciones (2.3) y (2.4) no se utilizarán debido a que N_1 y N_2 son muy pequeños.

Se darán más detalles sobre el modelo BMP en la sección 4 de este trabajo.

2.5. Caracterización reológica de la sangre

Uno de los aspectos importantes en el estudio de la hemorreología es la experimentación en pruebas de flujo con sangre, ya que es mediante estos resultados que se podrá validar un modelo reológico, ajustar sus parámetros, y posteriormente utilizar para predecir o diagnosticar alguna anomalía en la sangre de los individuos.

Según la literatura, para el caso de la toma de muestras de sangre con fines de su caracterización reológica, es importante tener especial cuidado en cumplir con los siguientes requerimientos⁽²⁾:

- Utilizar volúmenes pequeños de sangre, de manera que sea sencillo recolectar muestras del donador.
- Asegurar que la sangre no se coagule durante la recolección y las mediciones, pero minimizando en lo posible el uso de anticoagulantes.
- Se recomienda realizar las mediciones manteniendo un control de temperatura constante a 37 °C, ya que es la temperatura normal del cuerpo humano.

Por otro lado, respecto a los equipos de medición, los reómetros rotacionales se encuentran entre los dispositivos más versátiles y utilizados para la caracterización reológica. Este tipo de reómetros ha tenido importantes mejoras a lo largo de los años, pero también presenta algunas desventajas para medir las propiedades reológicas de la sangre, especialmente si se usa en un contexto médico. Estos sistemas son, en general, voluminosos, complejos de usar y los estudios requieren tiempos prolongados; por esta razón, al estudiar sangre, se presentan inconvenientes relacionados con la sedimentación de las células, y con la formación de una capa sin células cerca de las paredes. Este tipo de fenómenos se deben monitorear cuidadosamente para evitar mediciones erróneas. Además de los reómetros rotacionales, otros dispositivos utilizados en mediciones reológicas de sangre incluyen los reómetros de flujo extensional, viscosímetros de esfera descendente y micro-reómetros.

La mayoría de los sistemas de medición clásicos requieren un volumen de sangre relativamente alto; generalmente más de 1 mL es necesario, dependiendo del dispositivo utilizado. A fin de superar esta limitante y reducir el tiempo de medición, se han propuesto viscosímetros de torsión oscilantes, lo que hace que las pruebas reológicas en sangre sean más rápidas y factibles; incluso se ha reportado el desarrollo de un

viscosímetro oscilante basado en un capilar de vidrio, que solo requiere $7 \mu L$ de sangre para medir su viscosidad.

Por otra parte, algunas propiedades de viscosidad compleja, como el módulo de almacenamiento (G') y de pérdida (G''), o alternativamente los componentes viscoso (η') y elástico (η''); generalmente se miden en flujo de corte oscilatorio de pequeña amplitud (SAOS, por sus siglas en inglés). En este tipo de experimento, una parte de la geometría de medición oscila a un valor predeterminado (con una amplitud típicamente pequeña), y se mide la respuesta dependiente del tiempo. La tensión impuesta es pequeña para no afectar la microestructura de la muestra, lo que permite sondear el comportamiento viscoelástico en régimen lineal. Otro método para medir este tipo de propiedades y parámetros es mediante el uso de medios porosos.

Las pruebas de flujo de corte oscilatorio, tanto de pequeña amplitud (SAOS) como de gran amplitud (LAOS), se pueden utilizar en la medición de la respuesta viscoelástica no lineal de la sangre, que puede asociarse con su estructura interna. En este tipo de pruebas, se impone un esfuerzo o rapidez de corte a la muestra, y el otro se controla; es decir, si se impone la rapidez se mide el esfuerzo y viceversa; y posteriormente se cuantifican los componentes viscoso y elástico de la muestra. En estos casos, generalmente la variable impuesta sigue una evolución sinusoidal en el tiempo y, para LAOS, la respuesta correspondiente ya no es sinusoidal, y en su lugar contiene contribuciones armónicas más altas. Los armónicos impares están relacionados con la respuesta reológica de muestra, mientras que los armónicos pares se deben a deficiencias experimentales.

Otro tipo de medición de las propiedades elásticas del plasma sanguíneo es mediante pruebas de flujo extensional uniaxial. En estos casos, un reómetro extensional de ruptura capilar, se utiliza para medir el tiempo de relajación característico de la sangre en flujo extensional. En esta técnica, se coloca una muestra de fluido entre dos placas circulares, que están separadas por un pequeño espacio. Las placas se separan luego a un espacio final más grande y el hilo líquido se adelgaza de manera espontánea hasta que ocurre la ruptura, bajo la acción combinada de las fuerzas de resistencia capilares y extensionales, que son esencialmente fuerzas viscoelásticas. En estas pruebas, el diámetro del filamento se monitorea en función del tiempo; y se ha encontrado que, para un fluido viscoelástico, el diámetro del filamento disminuye exponencialmente con el tiempo, y el tiempo de relajación del fluido se determina ajustando los datos experimentales en la región lineal de logaritmo del diámetro en función del tiempo.⁽²⁾

Capítulo 3

Metodología

Para la realización de este proyecto, se tomaron muestras de sangre de voluntarios sanos, a las que se les midió la concentración de colesterol y porcentaje de hematocrito, y se les realizaron tres tipos de pruebas reométricas: de corte simple, oscilatorias de baja amplitud, y de histéresis triangular. Los puntos experimentales de la caracterización reométrica se ajustaron al modelo BMP para después relacionar los valores de sus parámetros con la cantidad de colesterol y hematocrito presentes en la muestra de sangre.

En la sección 2.5 se presentaron algunos aspectos tomados en cuenta para el procedimiento mencionado anteriormente, según lo reportado en la literatura para experimentos similares, y en las siguientes secciones de este capítulo se detalla el procedimiento realizado en cada etapa de esta metodología.

3.1. Selección de voluntarios

Se seleccionaron voluntarios sanos para tomar las muestras de sangre y realizar pruebas clínicas y reológicas; para ello, a cada uno se le realizó una entrevista, mediante la cual se confirmó su consentimiento para la utilización de su muestra de sangre en el presente proyecto. Se registró su estado de salud actual y algunas otras características para confirmar si su muestra de sangre podría ser incluida o excluida en este estudio, según los siguientes criterios:

Criterios de inclusión: Se consideraron pacientes mayores de edad (entre 18 y 55 años), sin distinción de género.

Criterios de exclusión: Pacientes con historiales de alergias, procesos infecciosos recurrentes, con historiales de reumatismo, hipercolesterolemia familiar y afecciones cardiacas congénitas, cáncer, diabetes e hipertensión, fueron excluidos de la toma de muestras sanguíneas.

Criterio de eliminación: Una vez que se obtuvieron los resultados de las pruebas bioquímicas, se descartaron las muestras de pacientes que presentaron antecedentes de enfermedades descritas en los criterios previamente planteados y que en la entrevista previa no declararon tal condición médica. Se excluyeron también las muestras a las que por alguna circunstancia no se les realizó la caracterización reológica antes de las 2 horas de extracción.

3.2. Toma de muestras

Utilizando el sistema Vacutainer[®] se sustrajeron 45 mL de sangre de cada paciente por punción venosa de la vena cefálica, media o basílica y se depositaron en 8 tubos de 5 mL impregnados con ácido etildiaminotetracético (EDTA) como anticoagulante, y en un tubo sin anticoagulante.

3.3. Bioquímica sanguínea

El tubo sin anticoagulante, y uno de los tubos con EDTA (tubo 1 y 2), fueron utilizados para realizar la bioquímica sanguínea y biometría hemática del paciente en el Laboratorio Chopo[®]. El contenido de los tubos restantes fue utilizado para realizar las pruebas reológicas correspondientes en el Instituto de Investigaciones en Materiales, CU, UNAM. Cabe mencionar que el tiempo transcurrido entre la toma de muestra y la medición reológica, nunca fue mayor a dos horas.

Mediante la química sanguínea realizada en el laboratorio de referencia, se obtuvieron los valores de contenido de colesterol total y triglicéridos en sangre de cada voluntario, dos factores que modifican el comportamiento reológico de la sangre humana⁽²⁴⁾.

Por otro lado, mediante una biometría hemática, se determinó el contenido de células en sangre o porcentaje de hematocrito para cada voluntario, parámetro fisiológico base

para este proyecto.

Los resultados de contenido de colesterol, triglicéridos y hematocrito de cada paciente, se muestran en la Tabla 5.1 en la sección de resultados.

3.4. Caracterización reológica

Dentro de las primeras dos horas de la obtención de las muestras, 30 ml de la sangre de cada voluntario fueron centrifugados a 2000 rpm durante 5 minutos para separar el plasma de las células. Con una micropipeta se sustrajo el plasma de las muestras centrifugadas, colocándolo en otros tubos Vacutainer[®], también impregnados con EDTA, mientras que las células de la sangre permanecieron en los tubos originales. Una vez que el plasma fue separado de las células, se prepararon muestras de 5 ml de mezcla células-plasma con diferentes proporciones, es decir, con diferente porcentaje de hematocrito. Por último, el contenido de cada muestra fue homogeneizado para asegurar que las fases (plasma y células) no se separaran durante las pruebas reométricas⁽⁵⁾. El resumen de estas muestras se presenta en la Tabla 3.1.

Después del procedimiento descrito, y aún sin exceder las dos horas desde la extracción de la sangre, se realizó la caracterización reológica de cada muestra, empleando un reómetro de esfuerzos controlados AR-G2 TA instruments[®], con una geometría de acero de cilindros concéntricos (Figura 3.1).

La caracterización reológica realizada se puede dividir en pruebas de estado estacionario y pruebas en estado no estacionario, las cuales a su vez se dividen en oscilatorias y de histéresis; todas ellas se abordan a continuación.

3.4.1. Pruebas en estado estacionario

Las pruebas en estado estacionario consistieron en experimentos de corte simple para cada muestra en una ventana de observación de $\dot{\gamma} = 1s^{-1}$ a $\dot{\gamma} = 10s^{-1}$ para la mayoría de las muestras. Previo a cada experimento, se aplicó un precorte de $\dot{\gamma} = 1s^{-1}$ durante un minuto, con la finalidad de asegurar la homogenización de las células con el plasma y de que las muestras partieran de la misma condición inicial.

Tabla 3.1: Resumen de las muestras preparadas ajustando el porcentaje de Hct para cada voluntario.

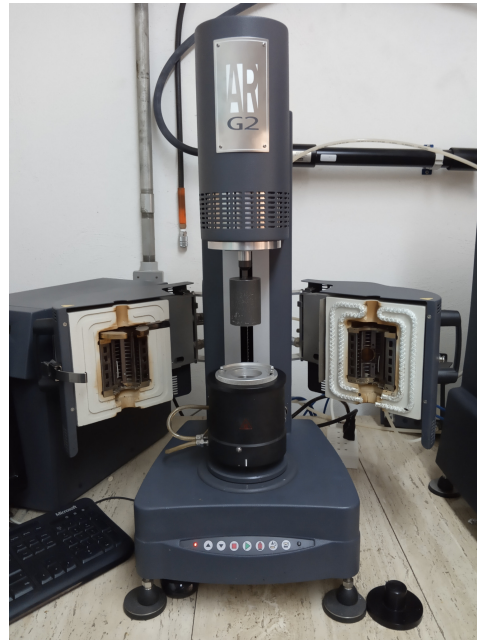
Voluntario		Muestra	
Número	Clave	Número	Hct (%)
1	An	1	10
		2	25
		3	60
		4	80
		5	100
2	Ar	6	25
		7	60
3	Lm	8	10
		9	25
		10	80
		11	100
4	Lpp	12	30
		13	50
		14	80
		15	100
5	Ra	16	25
		17	60
		18	80
		19	100

3.4.2. Pruebas en estado no estacionario

En el presente estudio se realizaron dos tipos de pruebas en estado no estacionario: pruebas oscilatorias de baja amplitud y pruebas de histéresis de rapidez de corte; las cuales que se describirán a continuación.



(a) Geometría de cilindros concéntricos



(b) Reómetro de esfuerzos controlados AR-G2 TA instruments®

Figura 3.1: Equipo utilizado para las pruebas reométricas

Pruebas oscilatorias de baja amplitud (SAOS)

Las pruebas SAOS consistieron en un barrido de deformación en una ventana de observación de 0.5 a 300 rad/s, en el que se determinan los módulos elástico (G') y viscoso (G''). Esta prueba se realizó a tres porcentajes de deformación diferentes de 1 %, 10 % y 30 %, y se determinó la zona en la que los módulos no dependen de la deformación aplicada, para encontrar la zona del régimen viscoelástico lineal. A continuación, se hizo un barrido de frecuencias en este régimen de deformación, y se determinaron G' , G'' y el ángulo de desfase (δ). Los resultados obtenidos se muestran en el capítulo 5.

Pruebas de histéresis de rapidez de corte

Se realizaron pruebas de histéresis en las que se realizó un barrido de rapidez de corte de forma triangular en ventanas de observación de 0 a 0.12 s^{-1} y de 0 a 1.2 s^{-1} en 14 s y 48 s respectivamente, esto con objeto de comparar los resultados obtenidos con los datos reportados por Bureau⁽¹⁹⁾, mostrados en la Figura 4.3. Se obtuvieron valores de esfuerzo cortante y viscosidad como funciones del tiempo y la rapidez de corte. Más

detalles sobre esta prueba se mencionan en la sección 5.3.1.

3.5. Modelado

En esta sección se describe el uso de las ecuaciones del modelo BMP⁽³⁴⁾, tanto en su forma estacionaria como no estacionaria, para modelar el comportamiento reológico de la sangre humana.

3.5.1. Pruebas en estado estacionario

Para las pruebas en estado estacionario, se realizó la linealización de la ecuación cinética de la fluidez en corte simple (ecuación 3.1) para hacer un ajuste lineal múltiple de los parámetros de estado estacionario: φ_0 , φ_∞ y el producto $k\lambda$. Esta linealización se describe a continuación:

La función de la fluidez con la rapidez cortante para estado estacionario resulta en la ecuación 3.1⁽³⁴⁾, en la que las derivadas temporales del modelo BMP en las ecuaciones 2.1 y 2.2 tienen un valor de cero:

$$\varphi = \frac{1}{2}[-(k\lambda\dot{\gamma}^2 + \varphi_0) + ((k\lambda\dot{\gamma}^2 - \varphi_0) + 4k\lambda\dot{\gamma}^2\varphi_\infty)^{1/2}] \quad (3.1)$$

Reacomodando los términos se obtiene:

$$0 = \frac{\varphi_0 - \varphi}{\lambda} + k(\varphi_\infty - \varphi)\frac{\dot{\gamma}^2}{\varphi} \quad (3.2)$$

En donde φ es la fluidez en estado estacionario. Multiplicando por λ se obtiene:

$$0 = c - z + by + ax \quad (3.3)$$

En donde:

$$\begin{aligned} c &= \varphi_0 & z &= \varphi \\ b &= k\lambda\varphi_\infty & y &= \frac{\dot{\gamma}^2}{\varphi} \\ a &= -k\lambda & x &= \dot{\gamma}^2 \end{aligned}$$

Siendo c , b y a parámetros y x , y y z las variables de la ecuación. A partir de la ecuación 3.3 se puede definir el error (ξ) como:

$$\xi = c - z + by + ax \quad (3.4)$$

La derivada del error cuadrático respecto a los parámetros (π) debe ser igual a cero para minimizar este error

$$\begin{aligned} \frac{\partial \xi^2}{\partial \pi} &= \xi \xi' & \sum \xi \xi' &= 0 \\ \frac{\partial \xi}{\partial a} &= x & \frac{\partial \xi}{\partial b} &= y & \frac{\partial \xi}{\partial c} &= 1 \end{aligned}$$

Entonces, se obtiene:

$$\sum \xi \xi' = \begin{pmatrix} a \sum x + b \sum y + c - \sum z \\ a \sum x^2 + b \sum xy + c \sum x - \sum zx \\ a \sum xy + b \sum y^2 + c \sum y - \sum zy \end{pmatrix} = 0$$

De lo anterior, podemos obtener los parámetros a , b y c :

$$a = \frac{\beta \varepsilon - \gamma D}{\alpha D - \beta^2} \quad b = \frac{-a\alpha - \gamma}{\beta} \quad c = \sum z - a \sum x - b \sum y$$

En donde:

$$\begin{aligned} \alpha &= \sum x^2 - (\sum x)^2 \\ \beta &= \sum xy - \sum x \sum y \\ \gamma &= \sum z \sum x - \sum zx \\ D &= \sum y^2 - (\sum y)^2 \\ \varepsilon &= \sum z \sum y - \sum zy \end{aligned}$$

El procedimiento anterior permite minimizar el error entre modelo y datos experimentales para las pruebas en estado estacionario. Se obtienen los valores de los parámetros φ_0 , φ_∞ y $k\lambda$, cuyo significado físico se discutirá en el capítulo 5.

3.5.2. Pruebas en estado no estacionario

Para este caso, se tomaron estimados iniciales para cada parámetro, y las ecuaciones 2.1 y 2.2 se resolvieron utilizando un integrador numérico Runge-Kutta de segundo orden; se calculó la desviación respecto a los datos experimentales, y se iteraron los

parámetros para minimizar la desviación mediante un método de optimización sin gradiente. Posteriormente, los parámetros obtenidos se relacionaron con la concentración de colesterol total y porcentaje de hematocrito con la finalidad de determinar el efecto que tienen sobre la microestructuración de la sangre.

Debido a la naturaleza de las pruebas de histéresis triangular, fue posible ajustar a los resultados experimentales de éstas, los 5 parámetros del modelo BMP; incluyendo G_0 , que normalmente se mide en pruebas oscilatorias, y λ , el cual normalmente se estima de pruebas de relajación.

Capítulo 4

Modelo BMP

Como se mencionó en la sección 4, el BMP es un modelo que combina la ecuación constitutiva de Maxwell, empleando una derivada convectiva superior para abarcar el rango viscoelástico no lineal, con un modelo de estructuración para la fluidez propuesto por Fredrickson en 1970. El modelo de Fredrickson describe la construcción y destrucción de la estructura interna de un material mediante una cinética de estructuración acoplada a una ecuación constitutiva newtoniana con viscosidad dependiente del tiempo, para predecir el comportamiento tixotrópico de fluidos inelásticos⁽³⁴⁾. Esta combinación de modelos, le da la característica al BMP de describir fluidos viscoelásticos y tixotrópicos.

El modelo BMP utiliza el término “ φ ”, que representa a la fluidez del material y que es igual al inverso de su viscosidad ($\varphi = \frac{1}{\eta}$). Una de las ventajas de utilizar fluidez en lugar de viscosidad, es que no es necesario introducir un término de esfuerzo de cedencia en el modelo, ya que éste se puede representar cuando la *fluidez cero* (fluidez al inicio del flujo) adopta un valor nulo; es decir, si $\varphi_0 = 0$, entonces la *viscosidad cero* o *viscosidad al inicio del flujo* “ η_0 ” tiende a infinito, lo cual significa que el material presenta esfuerzo de cedencia.

Este modelo ha sido utilizado para describir el comportamiento de polímeros en solución y suspensiones concentradas, gracias a que permite modelar comportamientos viscoelásticos y tixotrópicos en el flujo de materiales. Ha sido utilizado también para modelar pruebas de sangre, ya que es capaz de predecir el comportamiento adelgazante de ésta, y recientemente, se ha visto que también sus propiedades en flujo no estacionario^(21,24,25,34).

Comportamiento en pruebas de flujo estacionario del modelo BMP

En el caso de estado estacionario, el modelo BMP es capaz de predecir comportamientos adelgazantes y engrosantes, así como esfuerzos de cedencia aparentes. Las curvas de viscosidad en función de la rapidez de corte y de esfuerzo cortante en función de la rapidez de corte se pueden observar en la Figura 4.1. El parámetro φ_0 representa la fluidez a bajas velocidades de corte, y como se ha mencionado, cuando φ_0 se acerca a cero, se obtienen comportamientos de fluidos que presentan esfuerzos de cedencia. El parámetro φ_∞ representa la fluidez a altas velocidades de corte; cuando φ_∞ es mayor que φ_0 el BMP en estado estacionario modela fluidos adelgazantes; y cuando φ_∞ es menor que φ_0 , modela fluidos engrosantes como se observa en la Figura 4.1c y 4.1d.

Por separado, el parámetro λ representa un tiempo característico para la reconstrucción estructural del material, mientras que k es un esfuerzo crítico, bajo el cual, el material presenta “creep” primario ⁽³⁴⁾, lo que quiere decir que debajo de este esfuerzo se presenta una velocidad de deformación decreciente con el tiempo a un esfuerzo constante. Sin embargo, para estado estacionario, estos dos parámetros no pueden separarse en el modelo, por lo que se considera un sólo parámetro que es el producto de k y λ , es decir, $k\lambda$.

Los resultados que se muestran en las figuras de esta sección se obtuvieron al resolver las ecuaciones del modelo BMP en estado estacionario y en diferentes pruebas no estacionarias que han sido reportadas anteriormente, y de las cuales también se encuentran reportados algunos datos experimentales para sangre ^(19,22,35). Estas figuras se realizaron con la finalidad de describir el alcance del modelo BMP en el sentido de qué tanto puede reproducir experimentos para sangre en diferentes pruebas de flujo no estacionario.

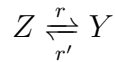
En la Figura 4.1 se muestra el comportamiento BMP en estado estacionario para reogramas de viscosidad y esfuerzo cortante en función de la rapidez de corte al modificar los valores de sus parámetros. Se observa que, dependiendo de la relación entre los valores de los parámetros φ_0 y φ_∞ , el modelo permite predecir un comportamiento adelgazante ($\varphi_0 < \varphi_\infty$), engrosante ($\varphi_0 > \varphi_\infty$) o newtoniano ($\varphi_0 = \varphi_\infty$).

En términos generales, $k\lambda$ representa la pendiente de la curva que conecta la fluidez a rapidez de corte bajas y altas en una gráfica de esfuerzo cortante en función de la rapidez de corte. Cuando el valor de $k\lambda$ es pequeño, la pendiente de esta curva es muy pronunciada, y cuando es grande, es menos pronunciada, como se observa en la

Figura 4.1f. Los parámetros k y λ del modelo BMP están relacionados con el cambio de estructura que sufre el fluido al modificar su rapidez de corte y con qué tanto esfuerzo cortante se requiere para que se lleve a cabo este cambio de estructura. Cuando el cambio de estructura se lleva a cabo a esfuerzos bajos, tendremos valores de $k\lambda$ grandes, y cuando este cambio es a esfuerzos altos, tendremos valores de $k\lambda$ más pequeños. De esta forma, se puede interpretar que cuando la estructura del material requiere de más esfuerzo cortante (o rapidez de corte) para modificarse, $k\lambda$ será más pequeño. Si $k\lambda$ llega a ser cero, entonces el material tenderá a presentar una viscosidad constante igual al inverso de la fluidez inicial φ_0 y el parámetro φ_∞ no tendrá significado físico.

El acoplamiento de λ y k sucede al hacer cero las derivadas temporales en el BMP, por lo que matemáticamente este acoplamiento es inevitable cuando se trata de un proceso en estado estacionario. Sin embargo, físicamente también tiene sentido, ya que, k tiene que ver con la desestructuración del material y λ con un tiempo característico para la estructuración del mismo. Por lo tanto, los parámetros acoplados nos darán idea de la estructuración o desestructuración total del fluido, que es lo que podemos observar en las pruebas de estado estacionario.

Por otro lado, si analizamos la ecuación de evolución estructural del BMP propuesta por Fredrickson (Ecuación 2.1), se puede decir que $k\lambda$ representa una disipación viscosa en el modelo BMP; esta evolución estructural considera un proceso reversible entre dos estados (Z y Y) con diferente microestructuración y una cinética de transición entre estados, r y r' :



La transición del estado Z al Y depende de la fracción del estado Z , el esfuerzo crítico (k) y la disipación viscosa ($\tau\dot{\gamma}$); mientras que la transición inversa depende del tiempo de relajación (λ) y la fracción del estado Y . Las fracciones de Z y Y , tienen en común el “avance” de la transición de estado, X (análogo al avance de una reacción química). De esta forma, la cinética de transición entre estados, en términos de X , queda:

$$r = k\tau\dot{\gamma}(X_\infty - X)$$

$$r' = \frac{1}{\lambda}(X - X_0)$$

En donde X_0 representa el grado de desestructura mínimo que se tiene en el estado Z y X_∞ el grado de desestructura máximo en el estado Y . Haciendo la analogía de

la transición de estados con una reacción química, se puede determinar la cinética del proceso de transición de la siguiente manera:

$$\frac{\partial X}{\partial t} = k\tau\dot{\gamma}(X_{\infty} - X) - \frac{1}{\lambda}(X - X_0)$$

Al alcanzar el equilibrio, el cambio respecto al tiempo alcanza un valor nulo, con lo que se obtiene la siguiente expresión:

$$k\lambda\tau\dot{\gamma} = \frac{X - X_0}{X_{\infty} - X}$$

En esta expresión, $k\lambda\tau\dot{\gamma}$ es un término adimensional, específicamente una disipación adimensional, y se puede interpretar el parámetro $k\lambda$ como el inverso de la disipación y puede observarse que al incrementar el valor de la disipación adimensional, X tenderá a X_{∞} , mientras que al disminuir la disipación tenderá a X_0 .

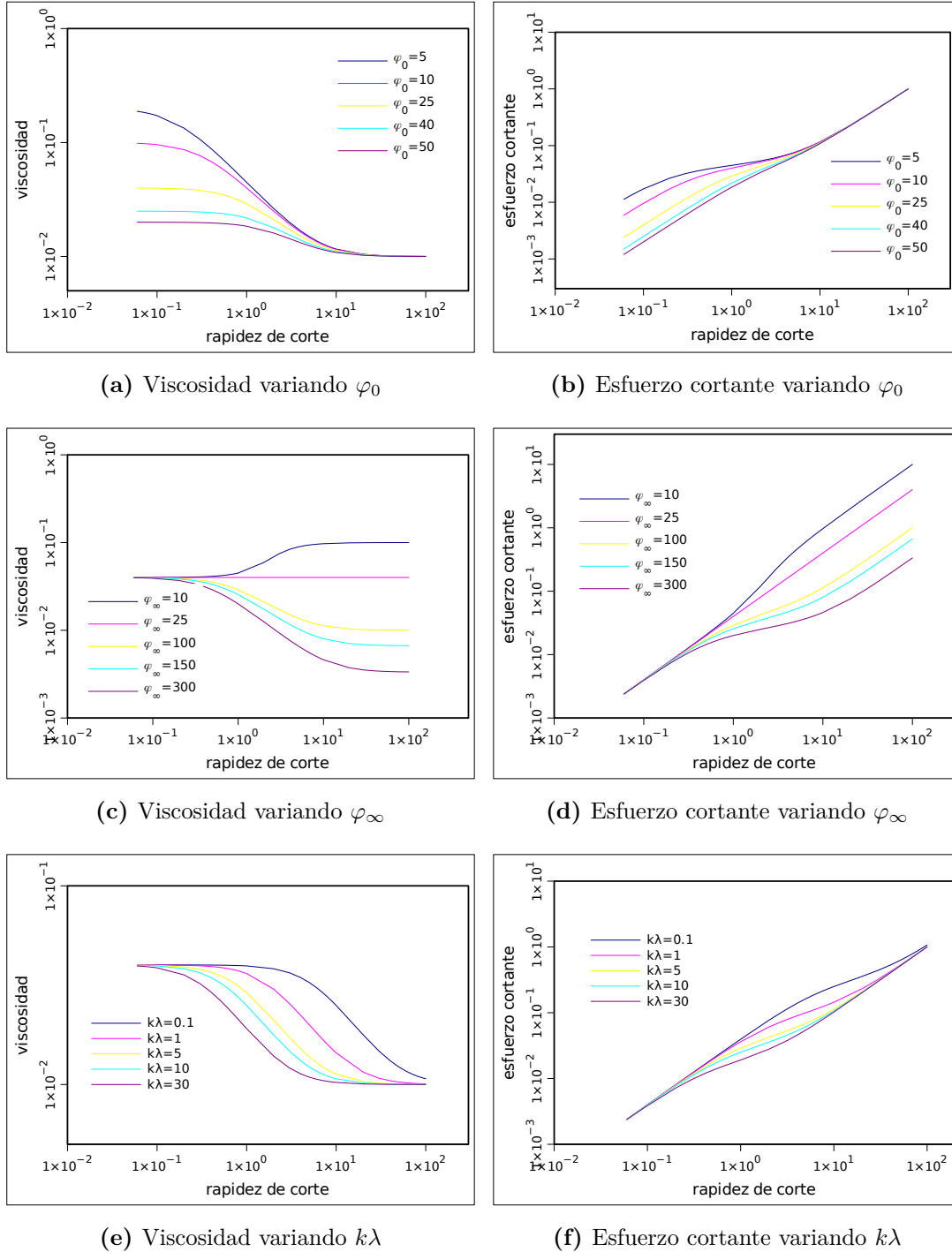


Figura 4.1: Evaluación del modelo BMP en corte simple y estado estacionario, modificando los parámetros $\varphi_0(Pas)^{-1}$, $\varphi_\infty(Pas)^{-1}$ y $k\lambda(Pa^{-1}s)$. La viscosidad se muestra en (Pas) y la rapidez de corte en (s^{-1}) . La línea base para todos los casos es $\varphi_0 = 25(Pas)^{-1}$, $\varphi_\infty = 100(Pas)^{-1}$, $k\lambda = 5(Pa^{-1}s)$

Comportamiento en pruebas de flujo no estacionario del modelo BMP

En la Figura 4.2 se muestra el comportamiento del modelo BMP en una prueba de histéresis triangular, una de las pruebas no estacionarias reportadas en la literatura para el estudio no estacionario de sangre^(19,35). Se puede observar que el modelo BMP predice comportamientos elásticos y tixotrópicos, ya que se aprecia una trayectoria diferente en la rampa de incremento de rapidez de corte, en comparación con la trayectoria de la rampa de decremento de rapidez de corte, para un reograma de esfuerzo contra rapidez cortante.

Asimismo, en la Figura 4.2 se observa también el efecto que tiene la modificación de cada uno de los parámetros en el modelo para esta prueba: disminuir φ_0 separa las curvas de ida y regreso en la histéresis, y aplana la curva al principio de la prueba, como se aprecia en la Figura 4.2a. Un valor menor de este parámetro indica una viscosidad mayor a rapidezces de corte bajas, y una mayor estructuración inicial del fluido.

Por otro lado, el efecto de φ_∞ se muestra en la Figura b; se puede observar que, al disminuir su valor, la curva de regreso en la histéresis se abre más y tiene un incremento en el esfuerzo en la rampa de regreso, con lo cual se puede apreciar que el modelo predice un comportamiento elástico para los materiales. De manera análoga, al aumentar φ_∞ , se observa un cruce en las curvas de ida y regreso en la histéresis; este fenómeno ocurre cuando la diferencia entre φ_∞ y φ_0 es grande, ocasionando que el material adquiera mayor fluidez a velocidades de corte altas, pero no a velocidades de corte bajas.

También se puede observar el efecto de k y λ . En las Figuras 4.2d y 4.2c se observa un efecto similar en el comportamiento del fluido al aumentar el valor de estos parámetros. Dado que k indica el inverso del esfuerzo crítico en el cual se modifica la estructuración interna del material, un incremento en el valor de k implica un esfuerzo crítico menor. Por esta razón, se puede observar que un valor más grande de k resultará en una curva de menor pendiente, en las que se observa el cambio de viscosidad de $\frac{1}{\varphi_0}$ a $\frac{1}{\varphi_\infty}$ a esfuerzos más pequeños. Cabe destacar que un incremento en el valor de k no resulta en un cruce de las curvas de ida y regreso en esta prueba de histéresis.

Por otro lado, λ es un tiempo característico del material para relajarse, por lo que cuanto mayor sea su valor, mayor “memoria” tendrá el material; por esta razón, se observa que cuando λ es elevada, la curva de regreso en la histéresis cruza con la de ida, como se observa en la Figura 4.2c.

Además, en la Figura 4.2e se observa el efecto del parámetro G_0 , el cual representa el

módulo elástico del material, por lo que al incrementar su valor, incrementará también la elasticidad del fluido. Lo anterior se ve reflejado en el cruce de las curvas de ida y regreso en estas pruebas de histéresis.

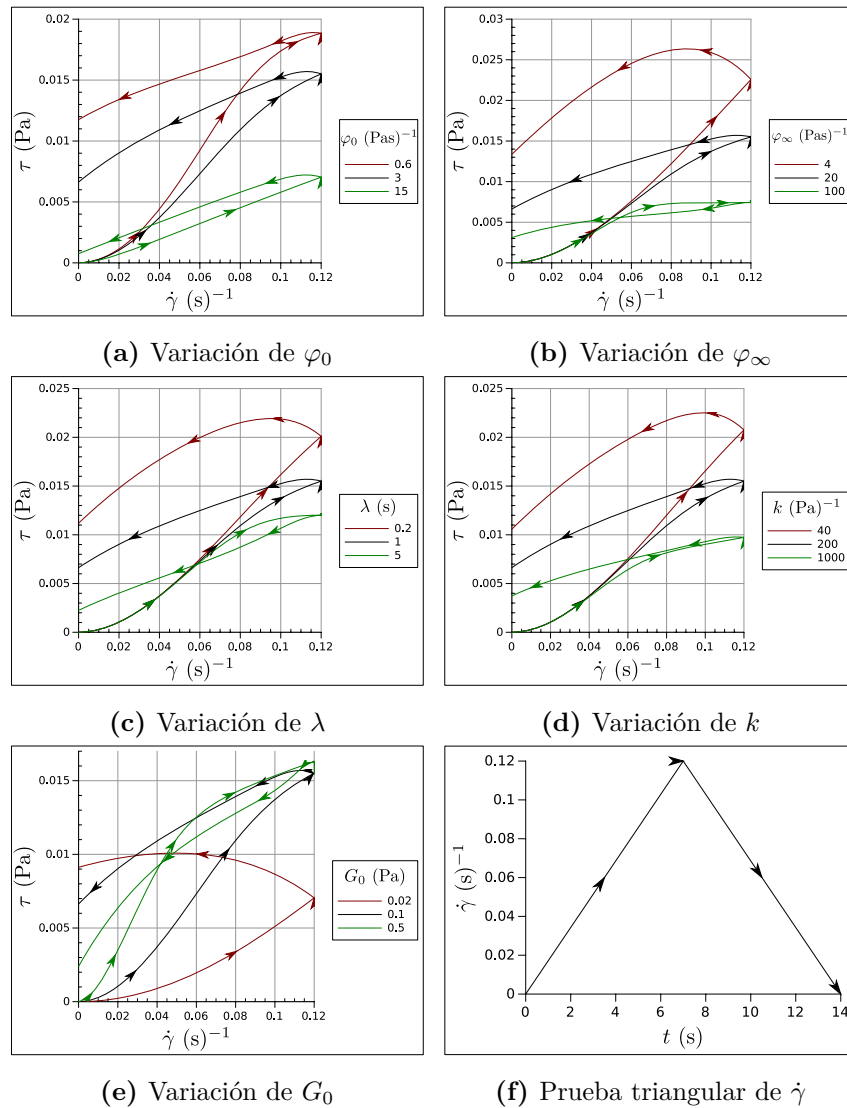
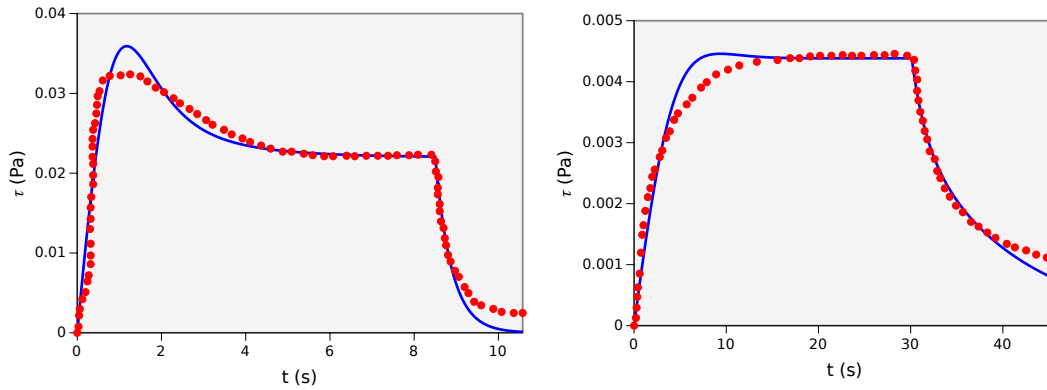


Figura 4.2: Efecto de la variación de parámetros en la evaluación del modelo BMP en prueba triangular de histéresis. Las series en color negro se evalúan con los mismos parámetros para todas las gráficas. Fuente: elaboración propia.

Otra de las pruebas no estacionarias reportadas en la literatura es la de un cambio en escalón de la rapidez cortante. Aunque en este trabajo no se realizaron pruebas experimentales de este tipo, se hizo la evaluación y ajuste del modelo BMP en esta

prueba para verificar que reproduce datos experimentales previamente reportados. En la Figura 4.3 se muestran resultados experimentales para una prueba en escalón de sangre, reportados por Bureau et. al.⁽¹⁹⁾, al compararlos con las predicciones del modelo BMP. En estas pruebas se aplica una rapidez cortante constante durante un periodo de tiempo y después esta rapidez de corte cesa abruptamente y se mide el esfuerzo cortante provocado a lo largo de toda la prueba.

En la Figura 4.3 se puede observar que el modelo BMP es capaz de predecir el comportamiento experimental observado con ciertas desviaciones en la parte inicial de la prueba y se muestra el efecto del cese de una rapidez de corte constante aplicada durante 9 y 35 segundos aproximadamente (Figuras 4.3a y 4.3b). Tanto el experimento como el modelo indican que al cesar la aplicación de dicha rapidez cortante, la sangre presenta “memoria” por lo que el esfuerzo medido a partir de ese momento disminuye, pero sin llegar a ser cero. Además, en la Figura 4.3a presenta una protuberancia para tiempos pequeños que no se observa en la Figura 4.3b, lo cual puede atribuirse a la magnitud de la rapidez cortante aplicada y a la elasticidad propia de la sangre.



(a) $\varphi_0 = 8.4(Pas)^{-1}$, $\varphi_\infty = 46.8(Pas)^{-1}$, (b) $\varphi_0 = 3.9(Pas)^{-1}$, $\varphi_\infty = 80.3(Pas)^{-1}$,
 $k = 25.2Pa^{-1}$, $\lambda = 51.7s$ $k = 253Pa^{-1}$, $\lambda = 1.98s$

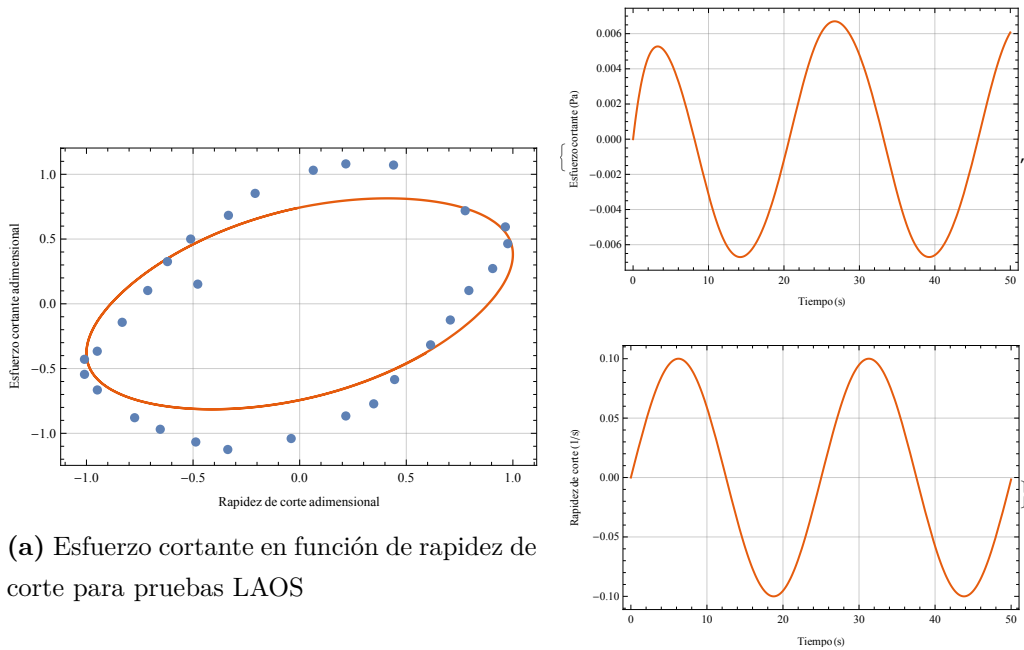
Figura 4.3: Evaluación del modelo BMP (línea azul) en pruebas de cambio escalón en la rapidez de corte (a) $\gamma = 1(1/s)$, (b) $\gamma = 0.05(1/s)$. Se compara con datos experimentales obtenidos por Bureau⁽¹⁹⁾ (puntos rojos).

Comportamiento en pruebas oscilatorias del modelo BMP

Algunos de los resultados experimentales para sangre encontrados en la literatura son para pruebas oscilatorias de gran amplitud (LAOS), reportados por Sousa et. al.⁽²²⁾,

los cuales se muestran en la Figura 4.4a. Para estas pruebas de flujo se realiza una oscilación en la rapidez de corte de forma sinusoidal a lo largo del tiempo (Figura 4.4b), con una gran amplitud en la deformación, lo que lleva al régimen viscoelástico no lineal. Se realizó el ajuste de parámetros del BMP en los que se aprecia que el modelo es capaz de predecir el comportamiento en el esfuerzo en esta prueba oscilatoria, con algunas desviaciones respecto a los datos experimentales.

Los detalles sobre la forma de realizar estos ajuste se encuentran en la sección ??.



(a) Esfuerzo cortante en función de rapidez de corte para pruebas LAOS

(b) Esfuerzo y rapidez de corte en función del tiempo en pruebas LAOS

Figura 4.4: Evaluación del modelo BMP (línea anaranjada) en pruebas LAOS. Los puntos representan datos experimentales reportados⁽²²⁾. Los valores de los parámetros utilizados son: $k = 200Pa^{-1}$, $\lambda = 1s$, $\varphi_0 = 3(Pas)^{-1}$, $\varphi_\infty = 17(Pas)^{-1}$, $G_0 = 0.15Pa$

Capítulo 5

Resultados y discusión

5.1. Pruebas bioquímicas

Los resultados de las pruebas bioquímicas que se realizaron se muestran en la Tabla 5.1, en donde “Hct” representa la cantidad de hematocrito en porcentaje.

Tabla 5.1: Datos obtenidos de la biometría hemática y química sanguínea de los voluntarios

Voluntario		Colesterol	Triglicéridos	Hct
Número	Clave	(mg/dL)	(mg/dL)	(%)
1	An	142	61	43
2	Ar	138	51	42
3	Lm	187	197	47.5
4	Lpp	183	349	46
5	Ra	167	154	47

En una persona saludable, el rango de colesterol total en sangre se encuentra entre 125 y 200 mg/dL, y el valor límite superior normal de triglicéridos es de 150 mg/dL. La muestra de voluntarios que se observa en la Tabla 5.1 presenta concentraciones de CT dentro de los límites para todos ellos, sin embargo, “Lm” y “Lpp” se acercan al límite superior, mientras que “An” y “Ar” se consideran más saludables. En cuanto a triglicéridos, “Lm”, “Lmpp” y “Ra” sobrepasan la concentración límite. En el presente proyecto no se estudia la influencia de los triglicéridos en el comportamiento reológico

de la sangre, sin embargo, se puede observar que los pacientes con concentraciones más altas de triglicéridos, también presentan concentraciones más altas de CT.

El Hct que presentan originalmente los pacientes está dentro de los rangos normales de entre 36.1% a 50.3% incluyendo los valores para hombres y mujeres. Como se mencionó en el Capítulo 3, este porcentaje de hematocrito se modificó para cada voluntario para obtener diferentes contenidos de Hct de en muestras de sangre de una misma persona.

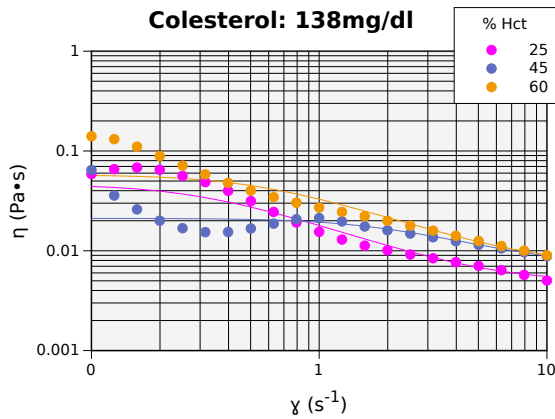
5.2. Pruebas experimentales en estado estacionario

Las pruebas de corte simple en estado estacionario consisten en aplicar un esfuerzo constante al fluido y medir la rapidez cortante que se provoca, hasta llegar al estado estacionario. Esto permite obtener un punto de la gráfica de esfuerzo cortante en función de rapidez de corte. Se miden diferentes puntos de dicha gráfica, y se obtienen los reogramas para el esfuerzo y la viscosidad como función de la rapidez de corte, de los cuales sólo se presentan los de viscosidad en este trabajo. En la Figura 5.1 se presentan las pruebas en estado estacionario de viscosidad en función de la rapidez cortante para los diferentes voluntarios y con diferentes contenidos de Hct.

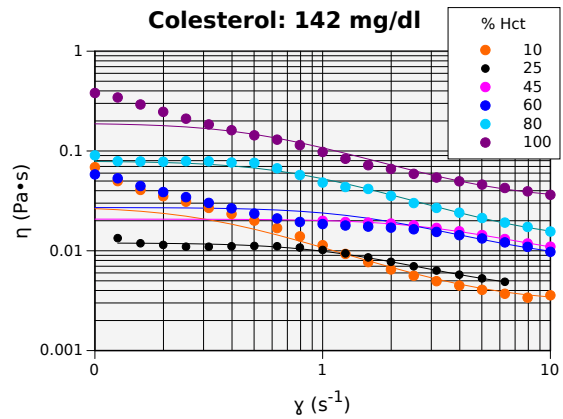
Dado que la sangre es principalmente una suspensión concentrada de RBCs en plasma, se puede inferir que sus características estructurales están íntimamente relacionadas con la concentración de RBCs, así como con la interacción que existe entre ellos.

Se puede observar en la Figura 5.1 que, de manera general, la curva de viscosidad de muestras con mayor contenido de células rojas está por encima de las de menor Hct. Esto se debe a que la suspensión sanguínea está más concentrada entre mayor sea el Hct, lo que provoca una viscosidad aparente mayor, o en términos del modelo BMP, una fluidez menor. En donde mejor puede observarse esta tendencia es en las Figuras 5.1c y 5.1e, ya que las curvas para cada porcentaje de Hct se ven claramente diferenciadas.

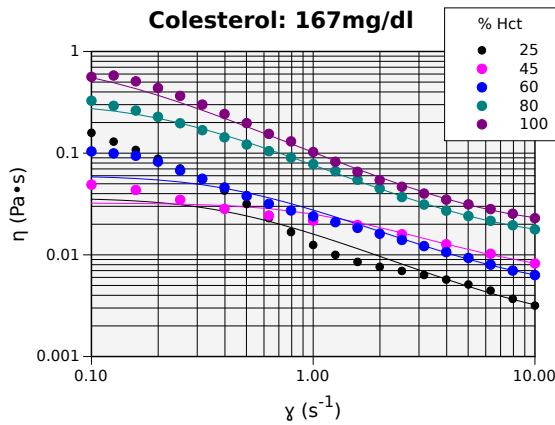
Se observa también que las curvas de viscosidad adquieren diferentes valores para un mismo porcentaje de Hct al modificarse el CT de la muestra. El ejemplo más evidente es para Hct=100%, en el que la viscosidad toma valores muy cercanos a $0.9 Pa \cdot s$ para $\dot{\gamma} = 0.1 s^{-1}$ en la muestra de $CT = 187 mg/dl$, mientras que para esa misma rapidez de corte y HCT $\eta = 0.4 Pa \cdot s$ en la muestra de $CT = 142 mg/dl$.



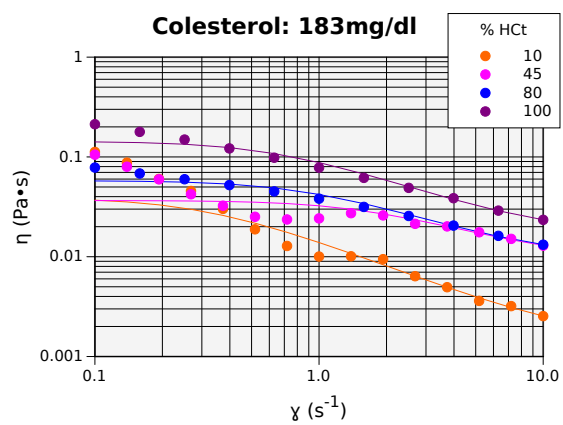
(a) Pruebas a CT = 138 mg/dL



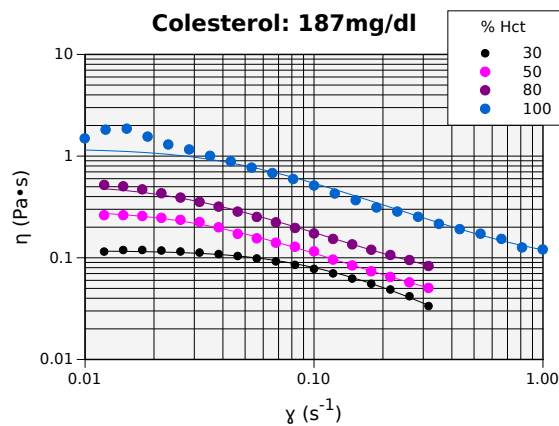
(b) Pruebas a CT = 142 mg/dL



(c) Pruebas a CT = 167 mg/dL



(d) Pruebas a CT = 183 mg/dL



(e) Pruebas a CT = 187 mg/dL

Figura 5.1: Pruebas de corte simple para muestras con diferentes contenidos de colesterol. Los puntos corresponden a los datos experimentales, y las líneas continuas al modelo BMP ajustado.

El modelo BMP se ajusta bien en la mayoría de los casos, sin embargo no es completamente adecuado para algunas de las series experimentales; por ejemplo, en la Figura 5.1 se observa cierta discrepancia para Hct=45, con CT=138 mg/dl y 183 mg/dl; y de manera similar, para Hct=10 con CT=183 mg/dl; y para Hct=25 con CT=167 mg/dl. Estas discrepancias si bien podrían atribuirse a que el modelo no es el adecuado en estas regiones, se debe tomar en cuenta que en zonas de muy baja rapidez de corte y esfuerzo cortante pueden presentarse errores experimentales, ya que las mediciones se encuentran cerca del límite mínimo de medición para el reómetro utilizado; particularmente para muestras con Hct pequeños. En estas muestras con poco contenido celular la sangre se vuelve más fluida y, por consiguiente, disminuye el esfuerzo a rapidez cortante baja.

Los experimentos mostrados en la Figura 5.1 fueron realizados a rapidezces de corte bajas, de entre 0.1 y 10 s^{-1} (excepto para la Figura 5.1e, en donde $\dot{\gamma}$ va de 0.01 s^{-1} a 1 s^{-1}), por lo que no se presenta la meseta de viscosidad constante que normalmente se observa en este tipo de gráficas para la sangre a rapidezces de corte altas (300 s^{-1}). Sin embargo, a esta prueba se pudo ajustar el modelo BMP estacionario, y se encontraron valores para los parámetros φ_0 , φ_∞ y $k\lambda$. Debido al corto intervalo de la rapidez de corte empleada, el parámetro φ_∞ no supondrá la fluidez observada en la meseta de viscosidad constante para una gráfica en un intervalo más amplio de rapidezces de corte; por lo cual, no tendrá este significado físico. Sin embargo, puede asociarse como significado para este parámetro, una fluidez a la que se modifica la microestructura de la sangre, y a partir de la cual comienza un comportamiento en flujo diferente al la zona observada, por lo que para una rapidez de corte más alta de esta misma gráfica, tendríamos valores diferentes de los parámetros φ_0 y $k\lambda$ que ajustaran a datos experimentales.

Lo anterior explica por qué el modelo BMP en estado estacionario necesita ajustarse con al menos 3 modos ¹ para una prueba de sangre en un intervalo amplio de rapidezces de corte⁽²⁴⁾. Un ejemplo de esta prueba se muestra en la Figura 5.2. Para el ajuste realizado en la primera sección de la gráfica (0.1 a 10 s^{-1}), el parámetro φ_0 tendrá como significado físico la meseta de viscosidad constante al inicio de flujo de sangre, y para el último intervalo de la gráfica (80 a 400 s^{-1}), φ_∞ significará la fluidez en la meseta

¹Los modos en el modelo BMP son una combinación lineal de dicho modelo consigo mismo en el que la fluidez (φ) está despejada, por lo tanto, habrá 3 parámetros (φ_0 , φ_∞ y $k\lambda$) por cada modo, pudiéndose así reproducir experimentos para un amplio espectro de rapidezces de corte. Si se tienen 3 modos, se tendrán 9 parámetros por ajustar.

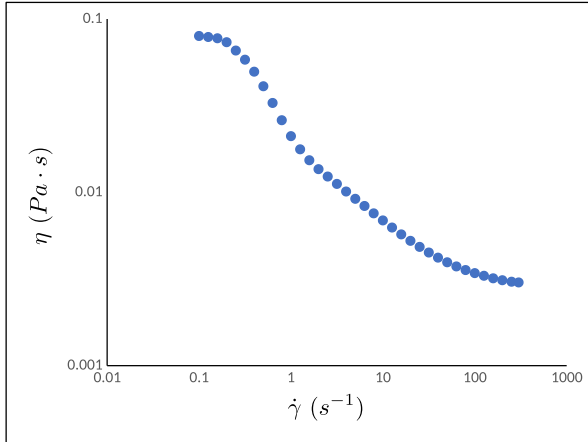


Figura 5.2: Prueba de sangre con $Hct = 45$ y $CT = 150mg/dL$ en un rango amplio de rapidezces de corte

observada para rapidezces de corte altas.

Por otro lado, el parámetro $k\lambda$ se puede interpretar como la estructuración neta de la sangre para cada zona de flujo presente en una prueba como la de la Figura 5.2, y su valor cambiará dependiendo del tipo de estructuras formadas en cada una de ellas (Figura 5.3).

Para rapidezces de corte bajas, $k\lambda$ está asociado con las estructuras tridimensionales llamadas “rouleaux”, que se forman en la sangre a flujos bajos, y cómo éstas van cambiando al modificar la rapidez de corte. Para una $\dot{\gamma}$ intermedia, $k\lambda$ podría asociarse con la estructuración neta que sufre la sangre cuando los eritrocitos ya no están agregados, o existen muy pocos de ellos agregados, por lo que el patrón de flujo se modificará respecto a la *zona 1*, y comenzará una caída de la viscosidad más pronunciada al modificarse la rapidez de corte. En esta sección del flujo, los eritrocitos ya se encuentran separados, pero tienden a deformarse para adoptar una forma más alargada y así poder fluir más rápido y por canales estrechos, por lo que aunque no forman estructuras, el parámetro $k\lambda$ puede interpretarse como esta capacidad de alargamiento de los eritrocitos.

Finalmente, al alcanzar rapidezces de corte más altas, los eritrocitos adquieren su máxima deformación, y puede ocurrir el efecto Fahraeus-Linqvist (separación de la sangre en dos fases: plasma y eritrocitos, en las que el plasma actúa como lubricante cerca de las paredes del vaso, y los eritrocitos migran hacia el centro)⁽²⁷⁾. Con base en lo anterior, es posible suponer que en la *zona 3* la “deformación de las microestructuras”, relacionada con el parámetro $k\lambda$, podría ser interpretada como la migración de los eritrocitos hacia el centro del canal de flujo, y no como el alargamiento de los glóbulos rojos o la formación de rouleaux.

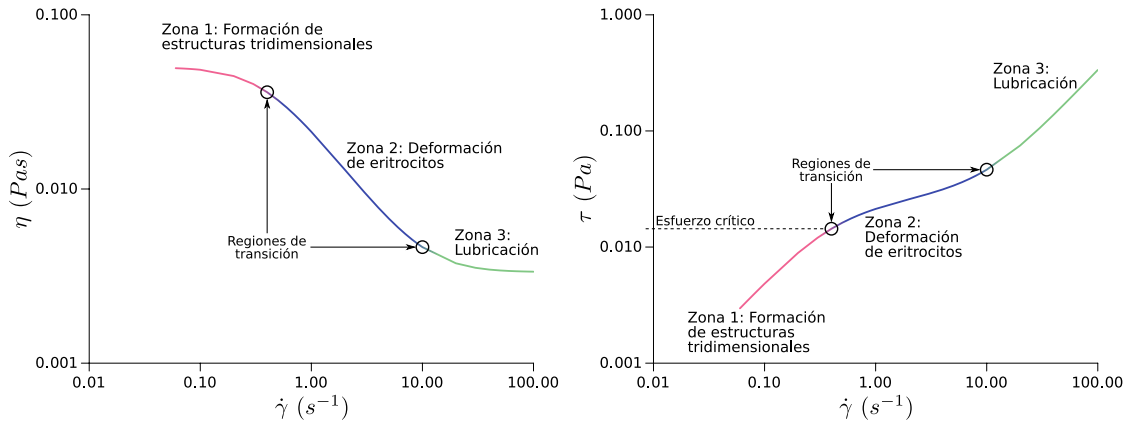


Figura 5.3: Representación de las tres zonas propuestas en las pruebas de viscosidad y esfuerzo cortante en función de la rapidez de corte.

5.3. Pruebas experimentales en estado NO estacionario

Dadas las condiciones dependientes del tiempo dentro del sistema circulatorio, su influencia sobre el flujo de la sangre, y el bajo número de pruebas experimentales publicadas, en este trabajo se realizaron pruebas de histéresis triangular y pruebas oscilatorias de baja amplitud, que muestran dependencia con el tiempo. Los resultados de las experimentaciones a diferentes condiciones de CT y Hct se muestran en las Figuras 5.4 a 5.8.

5.3.1. Pruebas de histéresis

La pruebas de histéresis que se realizaron, siguen un cambio triangular en la rapidez de corte de la siguiente manera²:

$$\dot{\gamma} = \begin{cases} \alpha t & \text{si } 0 \leq t < t_m \\ \alpha(2t_m - t) & \text{si } t_m \leq t \leq 2t_m \\ 0 & \text{en cualquier otro caso} \end{cases}$$

En donde, para las pruebas a: $\alpha = 0.0143$, $t_m = 7(s)$, y para las pruebas b: $\alpha = 0.072$, $t_m = 24s$.

²De acuerdo a los experimentos reportados por Bureau et. al. para pruebas similares ⁽³⁵⁾

En las Figuras 5.4 a 5.6 se muestran los puntos experimentales para las rampas de histéresis en gráficas de esfuerzo cortante contra tiempo y contra rapidez de corte, para algunas de las muestras de sangre tomadas de los voluntarios. En estas Figuras se puede observar que el modelo BMP reproduce adecuadamente a los datos experimentales, y en la Tabla 5.2 en el anexo se verifica que los errores obtenidos después del ajuste de parámetros es pequeño.

En dichas Figuras, se observa el comportamiento de las muestras del paciente con clave *An* para 10 %, 43 % y 100 % de hematocrito en las pruebas de histéresis descritas anteriormente. Se aprecia que el esfuerzo cortante aumenta en función del tiempo de experimento con una curvatura ligeramente cóncava al principio del flujo, hasta llegar aun máximo en un tiempo que no coincide exactamente con el tiempo medio (tm) de la prueba de histéresis, sino que sucede un poco después, dependiendo del porcentaje de Hct de la muestra (para Hct de 10 %, el máximo se aprecia más lejos de tm).

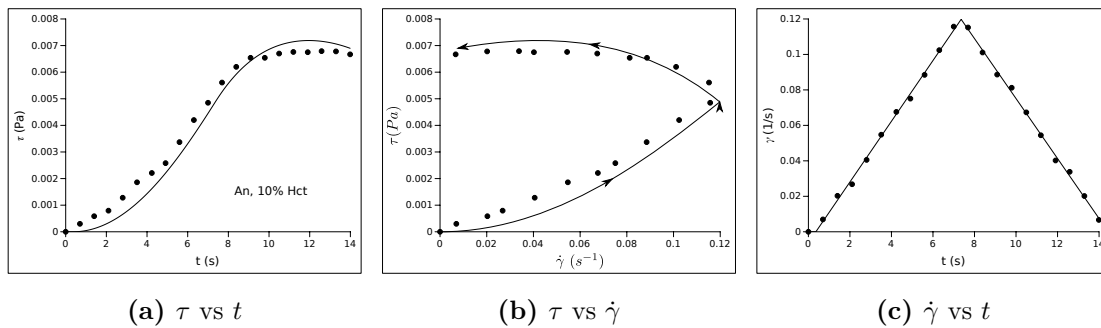


Figura 5.4: Ajuste del modelo BMP para la prueba *a* de histéresis triangular. Los datos experimentales se representan con puntos, y el modelo con línea continua.

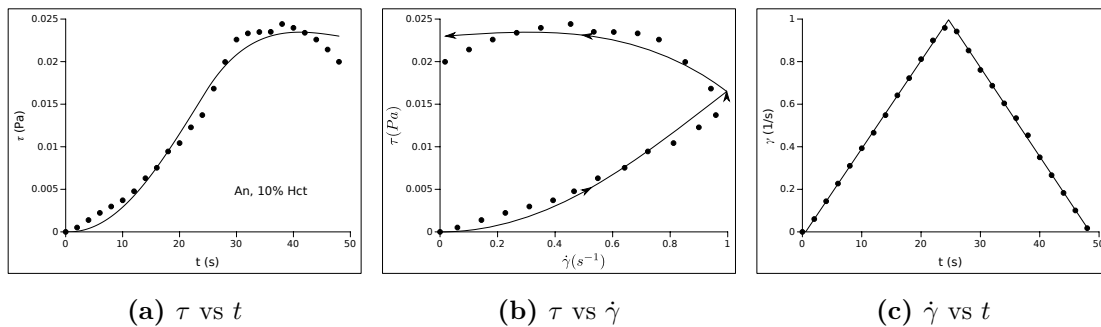


Figura 5.5: Ajuste del modelo BMP para la prueba *b* de histéresis triangular. Los datos experimentales se representan con puntos y el modelo con línea continua.

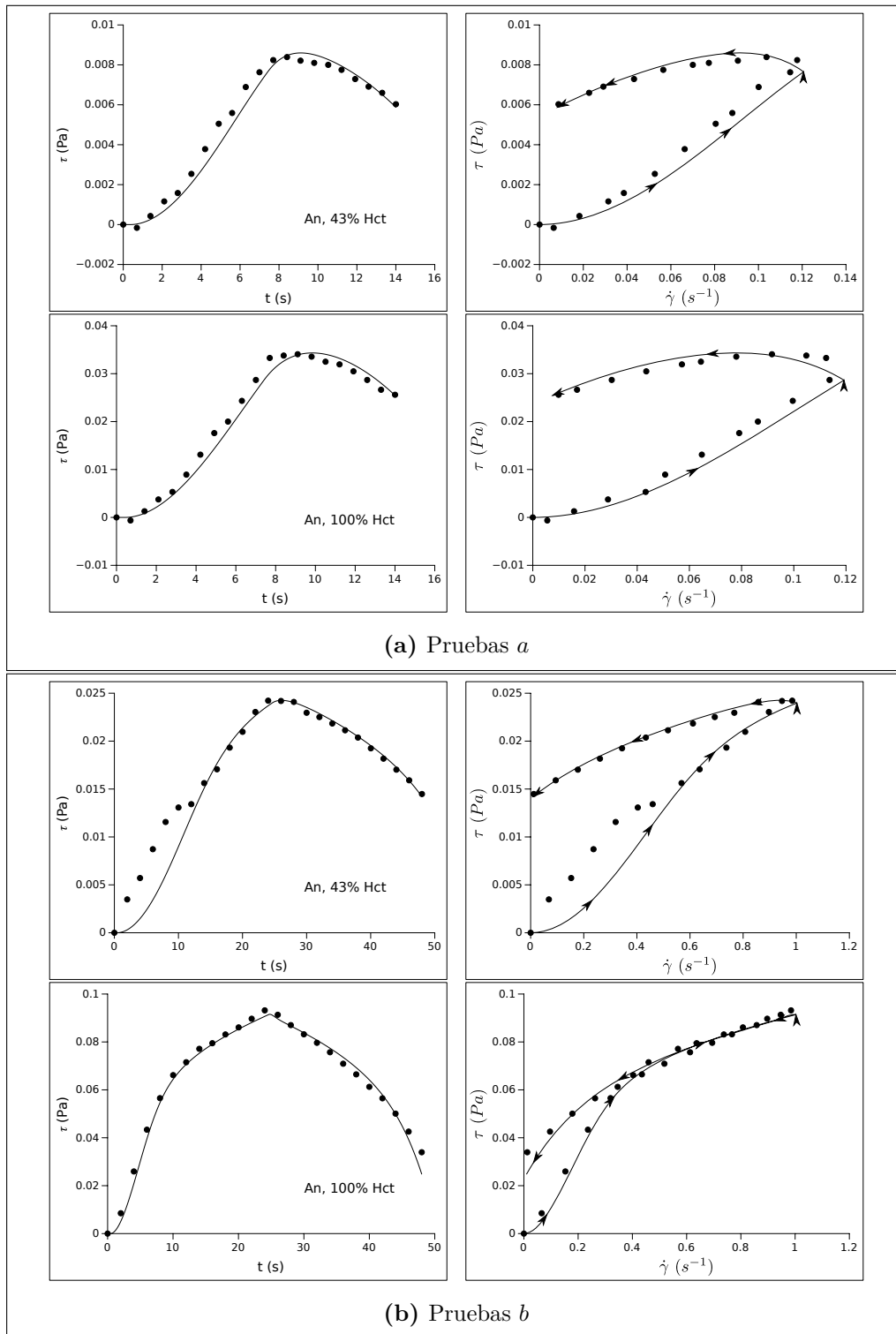


Figura 5.6: Ajuste del modelo BMP para las pruebas *a* y *b* de histéresis triangular en curvas de esfuerzo cortante en función del tiempo y en función de la rapidez de corte para la muestra con clave *An* con diferentes contenidos de Hct. Los datos experimentales se representan con puntos, y el modelo con línea continua.

5.3.2. Pruebas oscilatorias

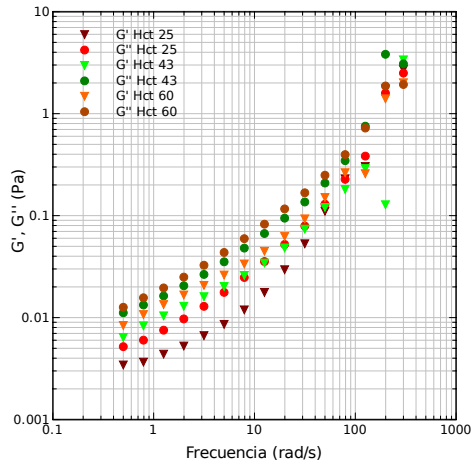
Las pruebas oscilatorias son comúnmente utilizadas para medir el grado de elasticidad y viscosidad de un material. Al estar el componente elástico de la sangre mayormente asociado a las estructuras tridimensionales transitorias que se forman por la agregación de eritrocitos, este tipo de pruebas pone en evidencia el grado de agregación de las células rojas en una muestra de sangre. Esta capacidad de los RBCs para agregarse puede asociarse con problemas de hemodinámicos dentro del cuerpo, que en última instancia tienen una incidencia en la salud de la persona.

En las Figuras 5.7 y 5.8 se observan los módulos elástico (G') y viscoso (G'') en pruebas oscilatorias de baja amplitud dentro del régimen viscoelástico lineal para las diferentes muestras. Se observa que G' y G'' aumentan con el contenido de colesterol para todo el rango de frecuencias estudiado. En este barrido de frecuencias, se reportan en una misma gráfica las series correspondientes a G' y G'' con diferentes contenidos de hematocrito y un mismo contenido de colesterol y se detectan módulos de no más de 20 Pa, siendo más pequeños para las pruebas con Hct más bajo y también para las de CT más bajo. A mayor contenido de colesterol y hematocrito, se observa un aumento en ambos módulos. Esto se asocia con la capacidad de formar estructuras tridimensionales que le dan el carácter elástico a la sangre, ya que si el número de eritrocitos presentes es mayor, su interacción también será mayor, y ésta también podría estar siendo influenciada por la concentración de colesterol presente. Las curvas por separado de este experimento para las diferentes pruebas se presentan en el Anexo.

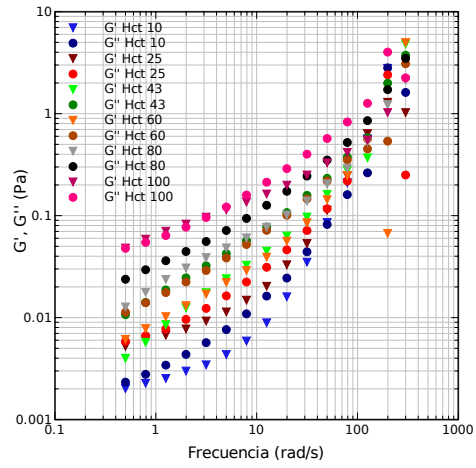
Asimismo, en el rango de frecuencia estudiada se observa en algunos experimentos el cruce de las curvas G' y G'' que representa el inverso del tiempo característico λ , si se aproxima la sangre a un fluido de Maxwell. De esta prueba se esperaría obtener el valor de este parámetro, así como el valor del parámetro G_0 , que está relacionado con la meseta de la curva para el módulo elástico a altas frecuencias.

Debido a que el modelo BMP tiene su base en la ecuación de Maxwell, muestra también el comportamiento antes descrito en cuanto a λ y G_0 , sin embargo, las pruebas experimentales no presentan la meseta en el módulo elástico característica del modelo de Maxwell, por lo que, aunque λ y G_0 sí pueden obtenerse del ajuste del BMP en pruebas de histéresis, el modelo BMP no describe los resultados en pruebas SAOS. Lo anterior se debe a que la sangre es un fluido complejo, que no tiene un solo tiempo de relajamiento λ , sino una distribución de éstos dada la multiplicidad de microestructuras

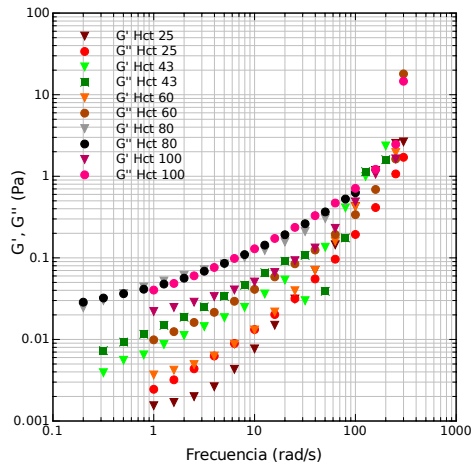
que forman los eritrocitos. Lo anterior concuerda mejor con un modelo generalizado de Maxwell en el que se tenga una distribución de tiempos de relajamiento; de esta forma, no se espera para pruebas SAOS una meseta de G' , sino una gráfica como la mostrada en la Figura 5.9. Sin embargo, aunque la sangre presente una distribución de tiempos de relajamiento, es posible que no sea de tipo “caja”, por lo que también observamos diferencias entre los resultados de SAOS y la Figura 5.9.



(a) CT 138 mg/dl

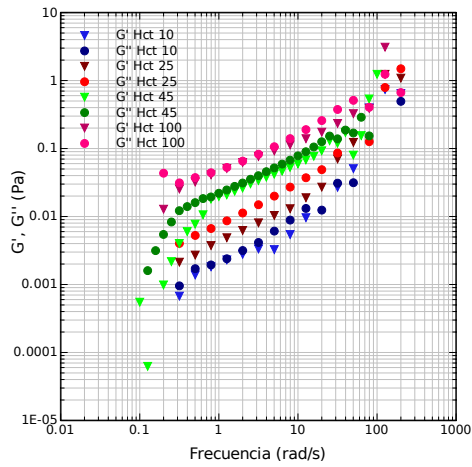


(b) CT 142 mg/ml

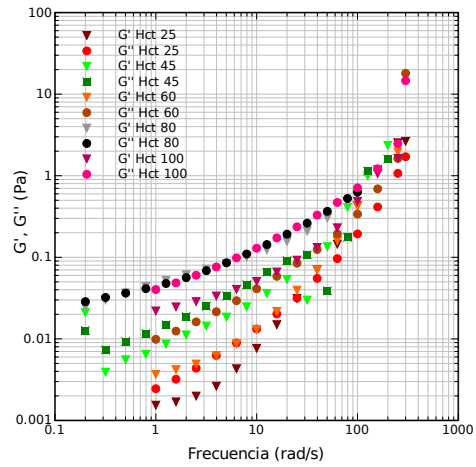


(c) CT 162 mg/dl

Figura 5.7: Pruebas oscilatorias para 138, 142 y 162 mg/dl de colesterol y diferentes contenidos de Hct.



(a) CT 183 mg/dl



(b) CT 187 mg/dl

Figura 5.8: Pruebas oscilatorias para 183, y 187 mg/dl de colesterol y diferentes contenidos de Hct.

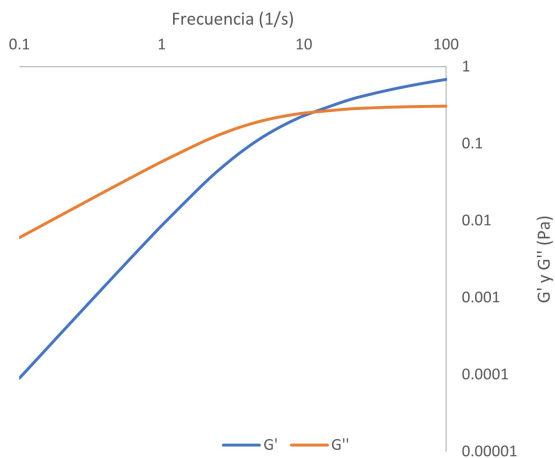


Figura 5.9: Módulo elástico (G') y viscoso (G'') en función de la frecuencia de oscilación para una distribución de tiempos de relajamiento de tipo caja.

5.4. Comportamiento de los parámetros del modelo BMP en función de porcentaje de hematocrito y concentración de colesterol

En esta sección se muestran los resultados del ajuste de parámetros del modelo BMP en las pruebas realizadas mediante diferentes tipos de gráficos (dispersión, barras y dispersión con escala de colores) con la finalidad de tener una mejor visualización de éstos. Las líneas punteadas en las gráficas de dispersión son un apoyo visual para distinguir con facilidad la tendencia de los puntos experimentales. En cada figura se mostrará un texto de apoyo para su interpretación y después se abordará la interpretación general de los resultados en el texto correspondiente a esta sección.

5.4.1. Pruebas en estado estacionario

En las pruebas estacionarias de corte simple es posible ajustar los parámetros φ_0 , φ_∞ y $k\lambda$. La relación de estos parámetros con el porcentaje de hematocrito y contenido de colesterol de la muestra se presentan en las Figuras 5.10, 5.11 y 5.13.

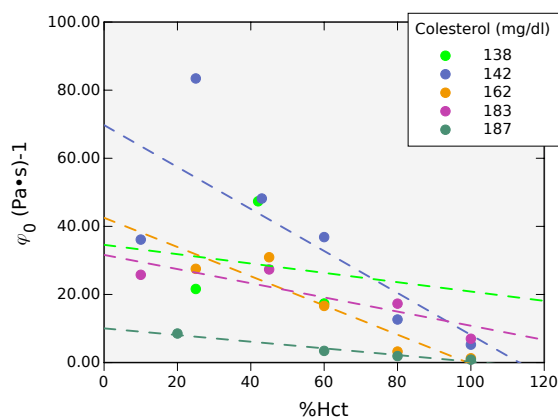


Figura 5.10: Evaluación del parámetro φ_0 como función del Hct con diferentes contenidos de CT para los datos en estado estacionario de corte simple. Se observa que el valor del parámetro varía entre 10 y 90 $Pa \cdot s$ y que de manera general es más pequeño para valores más altos de contenido de colesterol y para valores más altos de porcentaje de Hct. El cambio de φ_0 con el aumento de %Hct es más pronunciado para valores pequeños de CT.

Como se puede observar en la Figura 5.10, al aumentar el Hct, disminuyen los valores de φ_0 , lo que se observa para las diferentes cantidades de CT en sangre. De manera similar, es posible notar que la relación de φ_0 con el CT indica que a mayor CT, menor será el valor de φ_0 , y menor su dependencia con el Hct, lo que puede observarse de la disminución de las pendientes de las líneas mostradas en dicha figura.

Lo anterior puede estar relacionado con que la cantidad de colesterol presente en sangre fomenta la unión de las células rojas entre sí, disminuyendo la fuerza electrostática de repulsión entre ellas⁽²⁴⁾. Estos agregados se han asociado a la presencia de aterosclerosis en personas cuya concentración de CT es alta, debido a que modifican la hemodinamia de la sangre, lo que a su vez modifica el esfuerzo cortante que se realiza sobre las paredes del endotelio y propicia la formación de ateroscleromas⁽³⁶⁾. Dichas evidencias permiten inferir que un valor menor en φ_0 será indicio de una estructuración tridimensional más alta en la sangre y con ello un posible daño en el sistema vascular. Asimismo, un valor que tiende a cero de φ_0 está asociado con esfuerzo de cedencia en el material, por lo que se puede inferir que la sangre con mayor porcentaje de hematocrito y contenido de colesterol, tenderá a presentar este comportamiento.

Se ha visto que el plasma sanguíneo presenta diferencias de comportamiento reológico para pacientes con alto contenido de colesterol únicamente a velocidades de corte bajas, mientras que la sangre completa presenta una viscosidad aumentada para todas las rapidezces de corte⁽³⁷⁾. Por esta razón, se puede inferir que el CT afecta interacción entre los eritrocitos en la sangre para $\dot{\gamma}$ intermedias y altas, mientras que a $\dot{\gamma}$ bajas, el efecto que tiene influye en esta interacción y también en la viscosidad del plasma. Por esta razón, podemos esperar una mayor influencia del contenido de CT en la *zona 1* de rapidezces de corte bajas.

Asimismo, se observa en las Figuras 5.11 y 5.12, que el valor del parámetro $k\lambda$ en las pruebas experimentales depende del Hct y del CT: a mayor Hct, menor valor de $k\lambda$; no obstante, esta variación es menor a mayor contenido de CT. Desde otro punto de vista, cuando hay mayor concentración de colesterol, $k\lambda$ tiene valores bajos (entre 0.1 y 5 sPa^{-1}), lo que significa que la estructuración del material es más fuerte, por lo que será más difícil romper las microestructuras. Dado lo anterior, es posible asociar el alto contenido de colesterol en sangre con un riesgo mayor para ECV desde el punto de vista reológico, y de esta forma, valores menores de $k\lambda$ con riesgo cardiovascular. La sangre con esta característica tendrá una estructura más difícil de romper, lo que provocará viscosidades más altas y como consecuencia mayores esfuerzos en la pared vascular, de la misma forma que sucede con valores pequeños de φ_0 .

Por otro lado, a Hct más bajos, la variación de $k\lambda$ es mayor al modificar el CT, lo cual puede explicarse con el aumento en la viscosidad plasmática sumada a la estructuración de los eritrocitos.

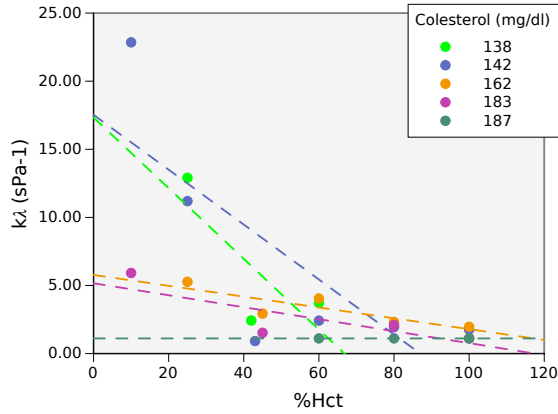


Figura 5.11: Evaluación del parámetro $k\lambda$ para los datos en estado estacionario de corte simple. El valor de este parámetro se encuentra entre 1 y $10 \text{ s} \cdot \text{Pa}^{-1}$ a excepción de dos valores para la muestra con concentración de colesterol de 142 mg/dL . EL valor de $k\lambda$ disminuye al aumentar el $\% \text{Hct}$ aunque no notablemente. Se observa también que $k\lambda$ disminuye al aumentar la concentración de colesterol en la muestra.

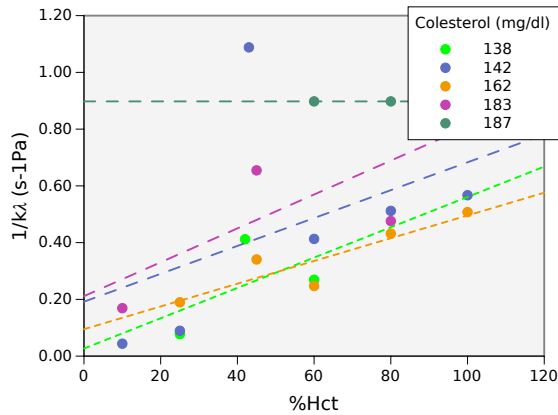


Figura 5.12: Evaluación del parámetro $\frac{1}{k\lambda}$ para los datos en estado estacionario de corte simple. Este valor representa una disipación viscosa en el flujo del material, como se mencionó en la sección 4, por lo cual se suele considerar una forma de representación de $k\lambda$ ^(24,34), además de poderse apreciar mejor las tendencias de los puntos en esta gráfica que en la Figura 5.11. Se observa que $\frac{1}{k\lambda}$ aumenta conforme aumenta $\% \text{Hct}$, mientras que no parece tender una relación clara con el contenido de colesterol.

Cabe mencionar que para este trabajo, el rango de rapidezces de corte experimentados fue de $0.01 \text{ s}^{-1} < \dot{\gamma} < 10 \text{ s}^{-1}$, debido a que se puso especial atención en la primera parte de la curva de viscosidad; principalmente porque la formación de microestructuras tridimensionales está presente en este rango de rapidezces.

Por otro lado, el parámetro φ_∞ disminuye al aumentar el Hct, como se observa en la Figura 5.13; mientras que aumenta al incrementar el CT, excepto para el $\text{CT}=187 \text{ mg/dL}$. Esta excepción puede estar asociada a que la prueba que se realizó para la muestra con ese contenido de colesterol, tiene una $\dot{\gamma}$ máxima de 1 s^{-1} , lo que representa una ventana de observación menor a la de las otras pruebas, y, como se ha mencionado antes, esta ventana de observación o sección de la curva, tiene repercusión en los valores de los parámetros que la ajustan. Una φ_∞ más pequeña está asociada con

una viscosidad mayor a la cual las microestructuras de la sangre cambian de la región inicial a la región intermedia, lo que puede interpretarse como el rompimiento de la mayoría de las estructuras tridimensionales para pasar a la región de alargamiento de los eritrocitos individuales. Por esta razón, el valor de este parámetro puede asociarse con la facilidad con la que se cambia de una zona estructural a la otra. Para Hct alto, al haber una mayor concentración de células rojas, y por lo tanto una mayor probabilidad de que estén cerca, este cambio se dificulta y se tendrán valores de φ_∞ bajos; lo mismo ocurre en casos de CT alto, lo que concuerda con los resultados reportados por Moreno et. al.⁽²⁴⁾, sobre la disminución de la fuerza repulsiva entre los eritrocitos con el aumento del contenido de colesterol.

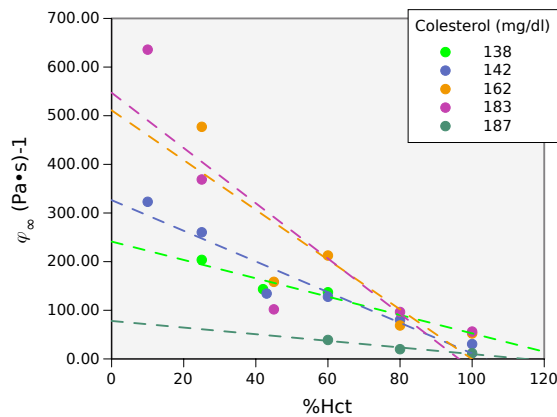


Figura 5.13: Evaluación del parámetro φ_∞ para los datos en estado estacionario de corte simple. El valor de este parámetro va de 20 a 650 $Pa \cdot s$, siendo siempre mayor a φ_0 (la sangre tiene comportamiento adelgazante). Se observa que φ_∞ disminuye conforme aumenta %Hct, y aumenta conforme aumenta CT.

Las Figuras 5.14, 5.17 y 5.18 son una representación de tres variables que tienen relación entre sí: porcentaje de hematocrito, contenido de colesterol y valor del parámetro obtenido en el ajuste de los datos experimentales al BMP; en las ordenadas se observa el contenido de colesterol de la muestra, en las abscisas el porcentaje de hematocrito y en los cuadrados de colores el valor del parámetro correspondiente, según la escala que se encuentra a la derecha de cada gráfica. De esta forma, se puede visualizar al mismo tiempo la relación que existe entre el contenido de colesterol, porcentaje de hematocrito y parámetro del BMP que ajusta a una muestra en específico, y cómo es que el valor del parámetro cambia al variar el Hct y el CT.

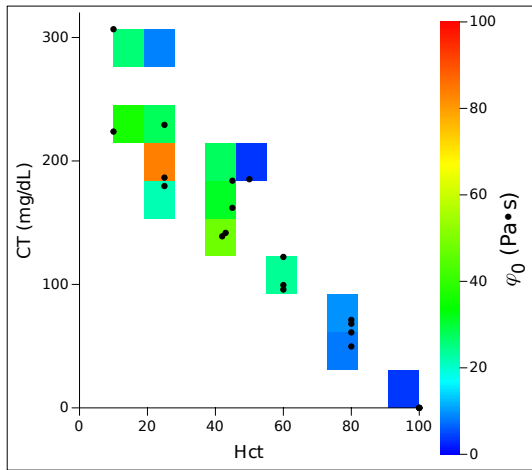
La razón de que exista una relación entre el contenido de colesterol y el de hematocrito en cada una de las muestras es que, aunque éstas se prepararon usando sangre completa de una misma persona, separando el plasma de las células y mezclándolo en diferente concentración, el contenido de colesterol está dado en miligramos por decili-

tro de sangre completa (células y plasma), pero éste sólo está presente en el plasma. Al separar el plasma de la células en una muestra de sangre, y preparar las muestras con distinto contenido de hematocrito, se modifica como consecuencia el contenido de colesterol. De esta forma, en las Figuras 5.14, 5.17 y 5.18 se observa una relación entre el contenido de colesterol y el de hematocrito (representado por los puntos negros). A cada uno de los puntos, se le asigna un cuadrado de color que representa el valor del parámetro ajustado para esa prueba.

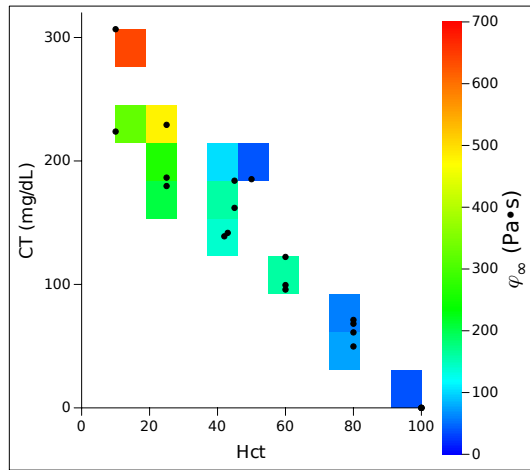
En resumen, el parámetro φ_0 representa el valor de la fluidez de la sangre en la meseta al inicio de su flujo (rapideces de corte muy bajas). Este valor es más bajo entre mayor sea el Hct y mayor sea el CT, debido a que estos factores influyen directamente en la viscosidad sanguínea. Cuanto mayor es el Hct, mayor es la concentración de células rojas en la suspensión, y por lo tanto, mayor su viscosidad. Cuanto mayor es el CT, menor resulta la repulsión electrostática entre las células rojas, por lo que la probabilidad de que formen agregados es más grande, y esto incrementa la viscosidad.

Por otro lado, mientras menor sea el parámetro $k\lambda$, representa una menor desestructuración de la sangre en un barrido de rapidez de corte, por lo que sangre con Hct normal y mayor tendencia a estructurarse (por ejemplo, con más CT), tendrá valores más pequeños de $k\lambda$. De esta forma, sangre con contenido más alto de colesterol tendrá valores menores de φ_0 y de $k\lambda$, es decir, la sangre tendrá mayor viscosidad inicial y también, mayor dificultad para romper sus estructuras.

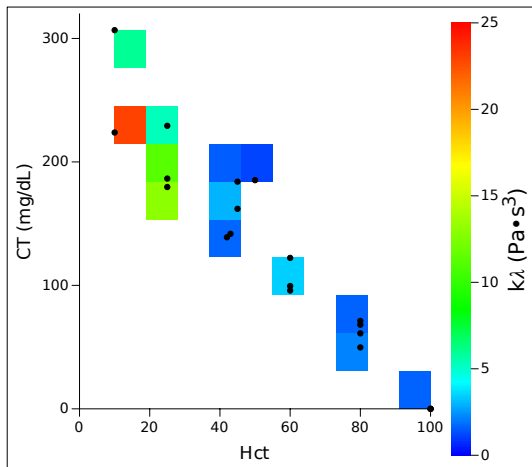
El valor del parámetro φ_∞ representa un indicador de la viscosidad a la cual las microestructuras tridimensionales de la sangre se desintegran en su mayoría para dar paso a la región intermedia de la curva de viscosidad, en la cual las microestructuras están asociadas con la deformación de los eritrocitos. De acuerdo con los resultados obtenidos en este trabajo, y con los límites saludables de CT en sangre, un valor mayor de φ_∞ en la primera región de una prueba de flujo en estado estacionario, puede ser un indicador de que la sangre del individuo es más saludable.



(a) φ_0 vs Hct y CT



(b) φ_∞ vs Hct y CT



(c) $k\lambda$ vs Hct y CT

Figura 5.14: Diagrama de los parámetros del modelo BMP en pruebas de estado estacionario bajo las diferentes condiciones de Hct y CT. Se muestran las condiciones de Hct y CT (variables independientes) en los ejes x e y , respectivamente; los puntos corresponden a los datos experimentales, y las regiones con escala de color corresponden a los parámetros del modelo BMP (variable dependiente).

5.4.2. Pruebas en estado NO estacionario

En esta sección se presentan las gráficas de los parámetros del BMP en función del %Hct y CT para las pruebas en estado no estacionario, en las que es posible ajustar los cinco parámetros del modelo. Las gráficas de barras representan los valores promedio de las pruebas de histéresis a y b con sus respectivas barras de error. Después se muestran las gráficas de dispersión para las pruebas de histéresis a y b por separado, así como la representación simultánea de los valores de Hct, CT y parámetro, y la relación entre ellos en las Figuras con escala de color. Las líneas punteadas son un apoyo visual para distinguir la tendencia de cada serie de datos.

Los parámetros ausentes en las pruebas de estado estacionario, pero que se presentan en el estado no estacionario, son G_0 , k y λ (los dos últimos aparecen como un sólo parámetro en estado estacionario, pero en estado no estacionario adquieren comportamientos independientes).

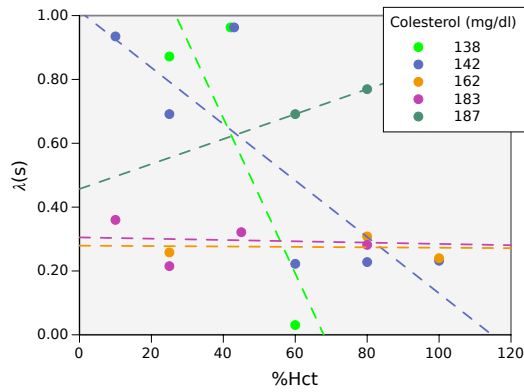
El parámetro λ se interpreta como un tiempo característico para la reconstrucción del material⁽³⁴⁾, el cual indica el tiempo que tarda en reconstruir su estructura después del cese de un esfuerzo. Para las pruebas no estacionarias, este parámetro indica la reconstrucción de las estructuras tridimensionales de RBCs después de que la sangre se encuentra en reposo. En el presente trabajo no se realizaron pruebas experimentales de cese de esfuerzo, pero el valor de λ se puede conocer mediante el ajuste de los datos de las pruebas de histéresis triangular. Por otro lado, dado que en las pruebas de histéresis b se llegó a rapidezces de corte más altas, puede observarse (Figura 5.16) que los valores de λ obtenidos para las pruebas a fueron menores que los de b . Esto implica que el tiempo que tardarían en formarse de nuevo las estructuras tridimensionales es mayor después de rapidezces de corte más altas, en comparación con rapidezces de corte más bajas. Debido a las tres zonas fenomenológicas en las que se puede dividir el comportamiento de la sangre, el parámetro λ puede depender de la rapidez cortante por dos razones principales:

- Para rapidezces de corte bajas, el tiempo de reestructuración de las estructuras tridimensionales de la sangre varía al modificarse la rapidez de corte máxima que se aplica al material, ya que tanto la ruptura de los agregados como la forma de los eritrocitos se modifican con $\dot{\gamma}$; entendiendo por rapidez de corte máxima la máxima que se le aplica al material en la prueba de histéresis mostrada en la

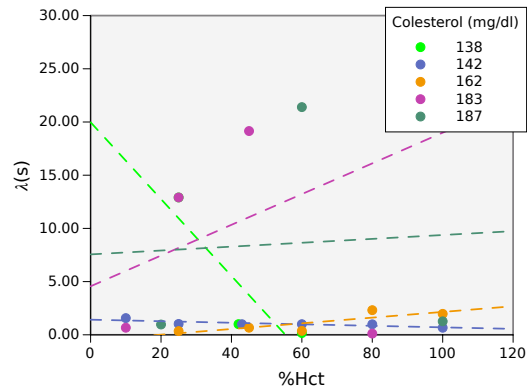
Figuras 5.4 y 5.5.

- Para rapideces de corte intermedias, las “estructuras” que se forman se refieren al cambio en forma de los eritrocitos y no a su agregación. A mayores rapideces de corte, los glóbulos rojos estarán más alargados, por lo que es de suponerse que les tomará más tiempo volver a su forma bicóncava original.

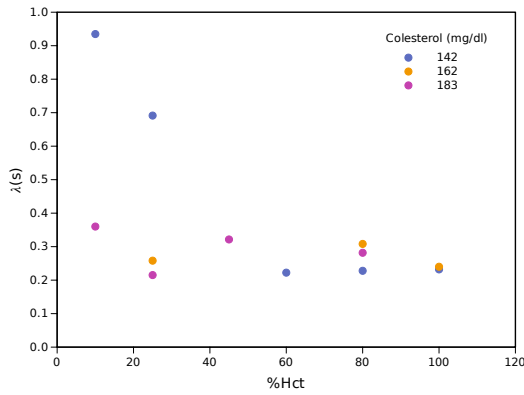
Conociendo lo anterior, se puede inferir que el valor de λ para la sangre aumentará con la rapidez de corte máxima que se le aplique. Esto concuerda con los resultados obtenidos, ya que, a pesar de que no se realizaron más pruebas a mayores rapideces de corte, se puede observar que para los cinco voluntarios, el valor de λ es mayor para las pruebas *b*.



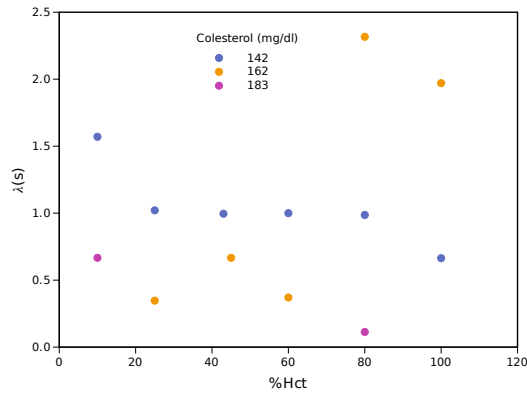
(a) Pruebas a (datos completos)



(b) Pruebas b (datos completos)



(c) Pruebas a (datos filtrados)



(d) Pruebas b (datos filtrados)

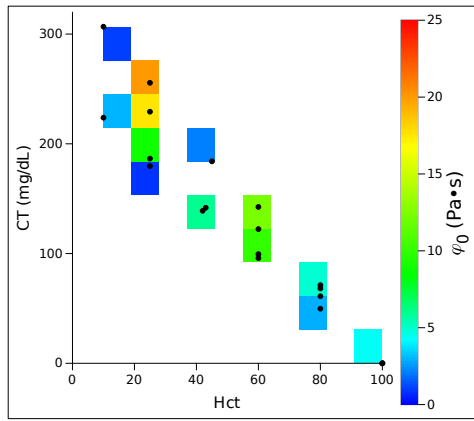
Figura 5.16: Valores del parámetro λ en función del Hct para los diferentes contenidos de CT. En las gráficas de fondo gris se presentan todos los valores obtenidos para λ , sin embargo, tres puntos en la histéresis *b* (dos del individuo con 138mg/dl y uno del individuo con 142mg/dl de CT) están muy por encima del promedio de los demás. En las gráficas de fondo blanco se eliminaron esos puntos, y se puede observar una tendencia descendente en el valor de λ en ambas pruebas, siendo éste mayor para las muestras con 142 mg/dL de colesterol. Para la histéresis *a* se presentan valores de $\lambda < 1\text{ s}$, mientras que en la histéresis *b* se presentan valores de $\lambda < 2.5\text{ s}$.

En la Figura 5.16 se observa que el valor de λ disminuye con el contenido de Hct, lo cual es congruente con la hipótesis de que a mayor concentración de células, más probable es que se unan para formar estructuras, y menos tiempo les tomará encontrarse para hacerlo, por lo que el tiempo de reestructuración de la sangre será menor entre mayor sea la concentración de eritrocitos.

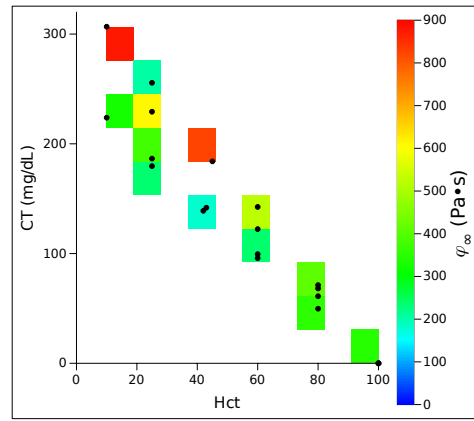
Por otro lado, la sangre forma estructuras tridimensionales debido a la atracción

electrostática entre los eritrocitos, fenómeno en el que intervienen algunas moléculas como el fibrinógeno y el colesterol fenómeno⁽²⁴⁾. En la Figura 5.16 se puede apreciar que, tanto para las pruebas de histéresis *a* como las *b*, una mayor concentración de colesterol implica un valor menor en λ .

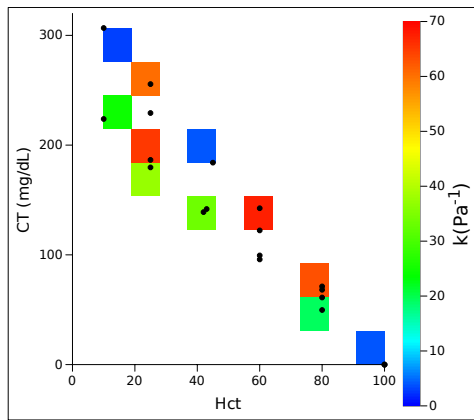
Las Figuras 5.17 y 5.18 muestra una relación entre el contenido de colesterol, el Hct y el valor del parámetro, de forma similar a lo presentado en la Figura 5.17. Los valores bajos de λ se encuentran en los casos con Hct alto y CT bajo; o bien con Hct bajo y CT alto. En la Figura 5.17 se puede observar que los valores más pequeños de λ se encuentran en las zonas de tonos azules. Estos puntos corresponden a las zonas de CT por encima de 200 *mg/dl* y Hct bajos, o con CT debajo de 100 *mg/dl* pero Hct por encima de 60. Para valores normales de Hct en sangre (entre 35 y 55), los valores más bajos de λ se encuentran a CT al rededor de 200 *mg/dl*, mientras que este valor se incrementa para concentraciones más saludables de CT.



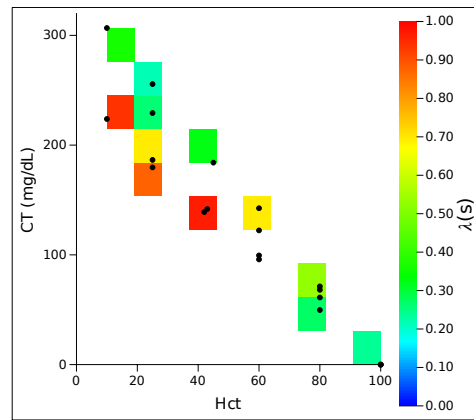
(a) φ_0 vs Hct y CT



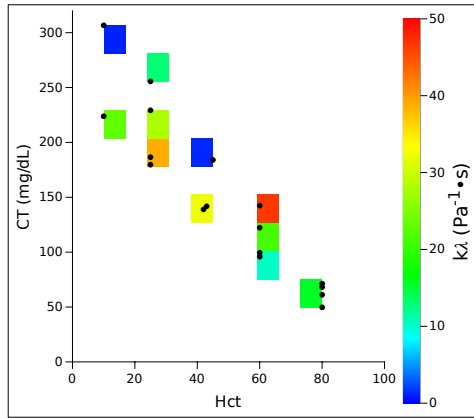
(b) φ_∞ vs Hct y CT



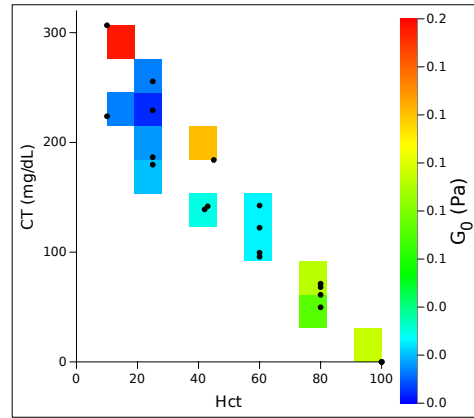
(c) k vs Hct y CT



(d) λ vs Hct y CT



(e) $k\lambda$ vs Hct y CT



(f) G_0 vs Hct y CT

Figura 5.17: Diagrama de los parámetros del modelo BMP en pruebas de histéresis *a* bajo las diferentes condiciones de Hct y CT. Se muestran las condiciones de Hct y CT (variables independientes) en los ejes *x* e *y*, respectivamente; los puntos corresponden a los datos experimentales, y las regiones con escala de color corresponden a los parámetros del modelo BMP (variable dependiente).

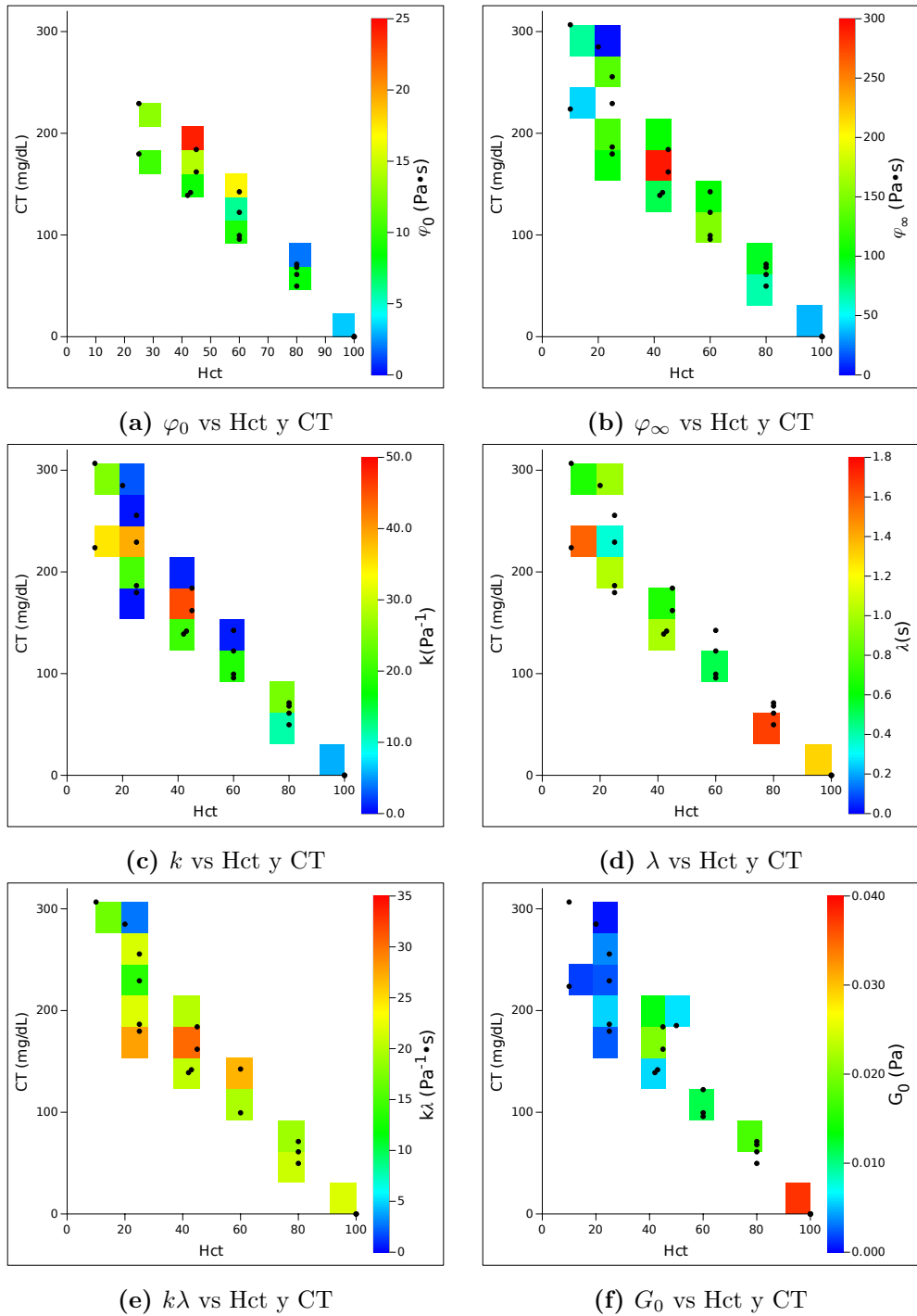


Figura 5.18: Diagrama de los parámetros del modelo BMP en pruebas de histéresis b bajo las diferentes condiciones de Hct y CT. Se muestran las condiciones de Hct y CT (variables independientes) en los ejes x e y , respectivamente; los puntos corresponden a los datos experimentales, y las regiones con escala de color corresponden a los parámetros del modelo BMP (variable dependiente).

Debido a lo descrito anteriormente, considero que λ es un parámetro clínico importante en las pruebas a rapidez de corte baja, ya que valores pequeños pueden ser un indicio de la tendencia de los glóbulos rojos a agregarse, y por consiguiente a obstruir el flujo de sangre en los vasos sanguíneos.

Por otro lado, respecto al parámetro φ_0 en estado no estacionario, en las Figuras 5.19 y 5.20, se muestran puntos para los valores obtenidos a cada Hct y CT, y las líneas punteadas se utilizan como apoyo para visualizar la tendencia de los puntos. Se puede apreciar que para las series de CT=142 mg/dl y CT=183 mg/dL, el valor de φ_0 sube al aumentar el Hct, pero se llega a un Hct tal que la tendencia de φ_0 es contraria; es decir, parece tener un máximo a Hct entre 40 y 70 %. Se observa también que el máximo que presenta φ_0 a CT=142 mg/dl es menor que a CT=183 mg/dl; no obstante, para la muestra con CT=162 mg/dl no se cuenta con resultados de Hct más bajos, por lo que no se puede afirmar dicha tendencia. El mismo comportamiento se presenta para las pruebas de histéresis *a* y *b*, y los valores de φ_0 no distan mucho entre sí. Por lo anterior, se puede calcular un promedio para ambas pruebas no estacionarias, el cual se representa en la Figura 5.21 en una gráfica de barras en la que se visualiza el comportamiento antes descrito. En esta Figura, así como en las posteriores gráficas de barras, las barras de error se obtuvieron a partir de la desviación estándar entre los resultados obtenidos de las pruebas *a* y *b*.

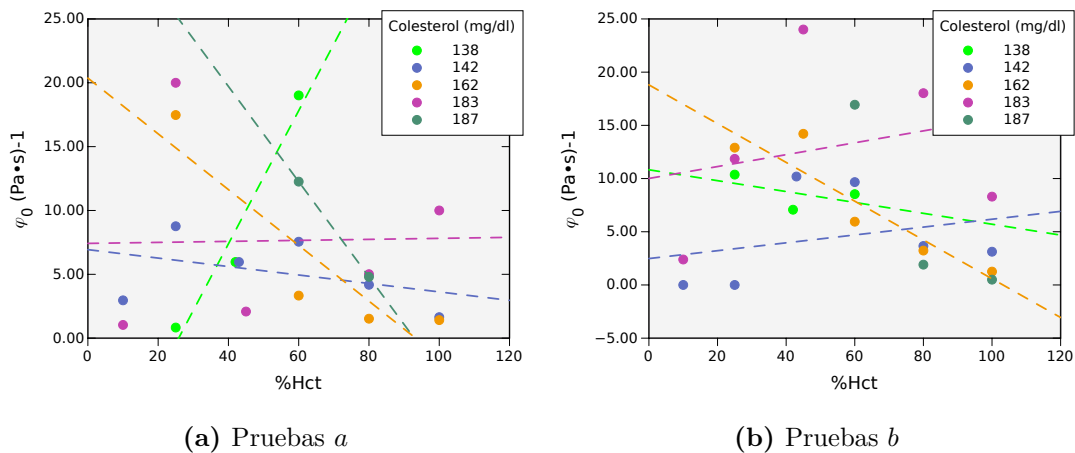


Figura 5.19: Valores del parámetro φ_0 en función del Hct en las pruebas de histéresis *a* y *b* para los diferentes contenidos de colesterol en sangre. No se observa una relación clara entre φ_0 y el %Hct o CT.

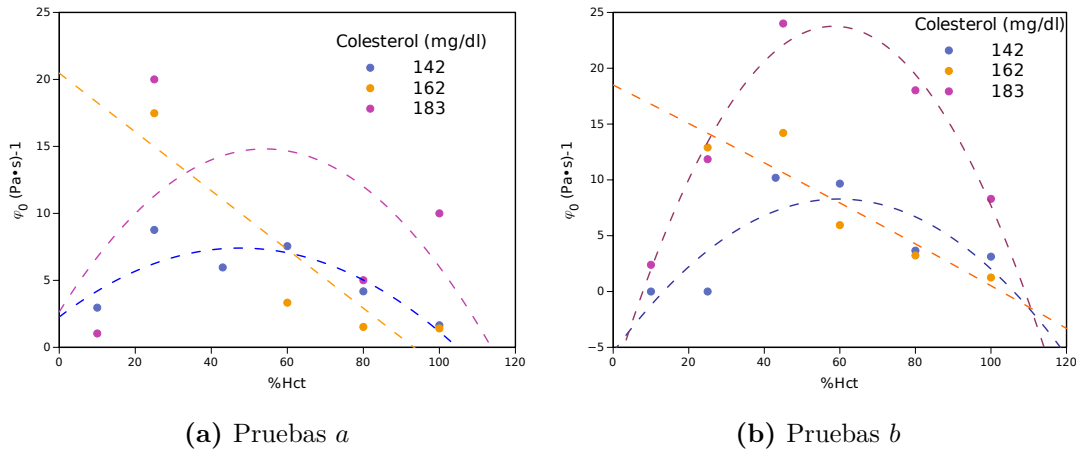


Figura 5.20: Valores del parámetro φ_0 en función del Hct para los diferentes contenidos de CT, eliminando algunas series de datos respecto a la Figura 5.19. Las series eliminadas son para las muestras con mayor y menor contenido de colesterol (138 y 187 *mg/dl*), debido a que no se observan tendencias claras para estas series de datos. Se puede apreciar una tendencia parecida a la de las gráficas de barras en la Figura 5.21, en las que se observa un máximo en el valor de φ_0 para Hct intermedios.

Como se ha mencionado anteriormente, el parámetro φ_0 para pruebas a baja rapidez cortante, representa la fluidez inicial del material (aunque no la misma que en estado estacionario), y una fluidez que tiende a cero, puede asociarse con un esfuerzo de cedenencia. Para las pruebas en estado no estacionario, este parámetro también representa la fluidez inicial del material, ya que la prueba también empieza a bajas rapidezces de corte. Debido a esto, se observa en las Figuras 5.17, 5.18 y 5.20 que el valor obtenido de φ_0 para las pruebas *a* es similar al obtenido en las pruebas *b*, sin embargo, es diferente del obtenido para el estado estacionario. Esto se debe a que la prueba en estado estacionario mantiene una rapidez de corte constante hasta que se mide también un esfuerzo constante, y ese valor es el que se reporta, mientras que en las pruebas de histéresis no se espera a observar un comportamiento constante de la rapidez de corte al aplicar un esfuerzo, por lo que no se obtendrán los mismo valores de fluidez que en estado estacionario, y como se observa en las gráficas mencionadas, se medirá una fluidez más alta para el estado estacionario.

Después de observar las diferencias mencionadas, considero que la fluidez inicial es un parámetro más representativo de la microestructura de la sangre cuando se mide en una prueba dependiente del tiempo (aunque su significado físico no represente el

inverso de la viscosidad newtoniana a rapidezces de corte bajas); ya que toma en cuenta el estado anterior del fluido (si estaba en reposo o se le estaba aplicando un esfuerzo), por lo que es un indicador de la facilidad o dificultad con la que rompen las estructuras de la sangre al aplicar un esfuerzo.

El parámetro k para las pruebas en estado no estacionario está relacionado con el esfuerzo crítico que se aplica al material. Este esfuerzo a su vez, para el caso de la sangre, se puede asociar al esfuerzo que se debe aplicar sobre el fluido para que cambie de zona de comportamiento de flujo (véase Figura 5.3). En el caso de las pruebas realizadas en este trabajo, k está relacionado con el esfuerzo crítico aplicado para cambiar de la *zona 1* a la *zona 2*.

El valor de k para las pruebas de histéresis podría indicar el inverso del esfuerzo en el cual terminan de romperse las estructuras tridimensionales transitorias, y comienza la deformación de la forma bicóncava de los RBCs. Como se observa en las Figuras 5.22 y 5.23, para Hct y CT altos se tienen valores de k bajos. Se aprecia en la Figura 5.22 que k presenta un máximo para Hct intermedios y CT bajos, lo que indica que se requerirá un esfuerzo cortante pequeño para hacer la transición de la zona de formación de estructuras tridimensionales a la zona de deformación de eritrocitos.

Por otro lado, se observa que para las pruebas de histéresis los valores obtenidos de φ_∞ (Figura 5.24 y 5.25) son cercanos a los obtenidos en las pruebas estacionarias (Figura 5.13, por lo que puede inferirse que este parámetro tiene relación con una viscosidad de transición entre la zona de formación de estructuras tridimensionales y la de deformación de eritrocitos, tanto para las pruebas estacionarias como para las no estacionarias.

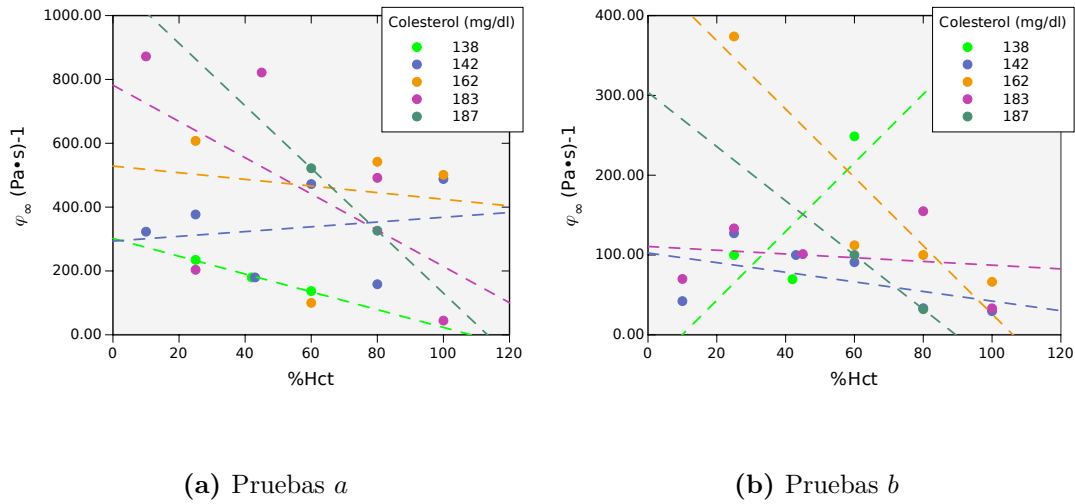
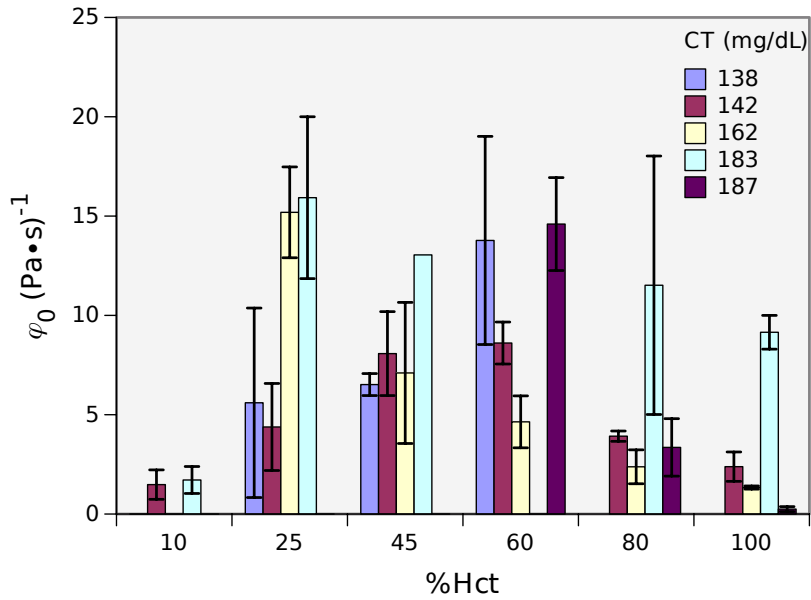


Figura 5.25: Valores del parámetro φ_∞ en función del Hct en las pruebas de histéresis *a* y *b* para los diferentes contenidos de colesterol en sangre. El valor de φ_∞ parece tener una tendencia descendente al aumentar el %Hct en ambos casos, mientras que en general, se ajustaron valores más altos de φ_∞ para las pruebas de histéresis *a*. En esta figura, no parece haber una relación muy clara con el contenido de colesterol de la muestra, sin embargo, esta relación se observa mejor en la Figura 5.24.

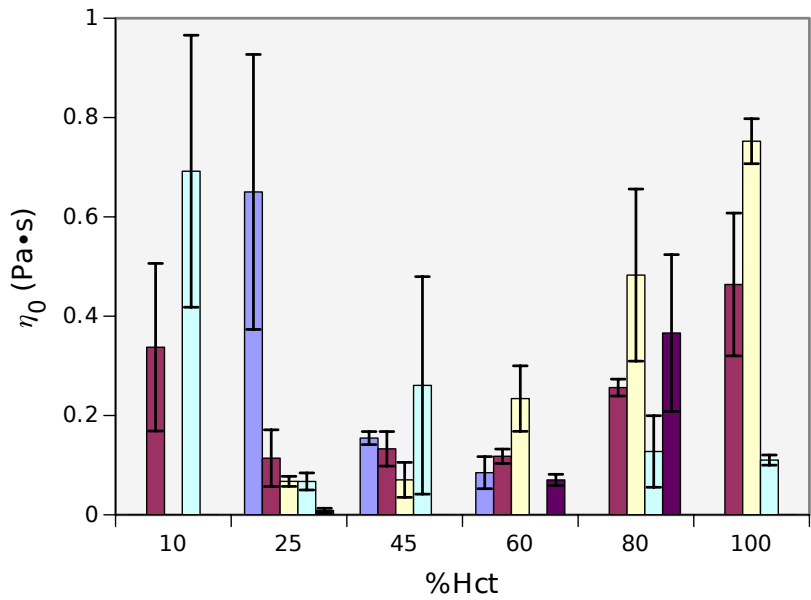
Con respecto al módulo elástico G_0 , éste es un parámetro asociado con la elasticidad de un material. Para un material con comportamiento maxwelliano, se puede obtener su valor mediante pruebas oscilatorias de baja amplitud, en las que la meseta a altas frecuencias de la gráfica del módulo elástico G' en función de la frecuencia será el valor de G_0 . Las gráficas para las pruebas oscilatorias realizadas en este trabajo se observan en las Figuras 5.7 y 5.8, y en ellas no se aprecia el comportamiento de un fluido viscoelástico maxwelliano, debido a que la parte elástica de la sangre se debe a las estructuras formadas por los agregados eritrocitarios, los cuales son transitorios; es decir, se rompen bajo ciertas condiciones de flujo o características de la sangre. Esto da un indicio de que G_0 tiene valores diferentes según las condiciones de rapidez de corte de la prueba, o dicho de otro modo, G_0 es una función de la rapidez de corte, lo cual no se puede predecir con el modelo BMP en una prueba SAOS.

A pesar de lo anterior, mediante las pruebas de histéresis fue posible obtener los valores de G_0 que ajustan el modelo BMP a los datos experimentales. Debido a estas estructuras tridimensionales inestables, en las Figuras 5.26 y 5.27 se aprecia que los valores de G_0 son ligeramente menores para las pruebas de histéresis *a*; además, se

observa que su valor aumenta con el contenido de Hct a la vez que aumenta con el CT, excepto para el valor $CT=187mg/dl$. Asimismo, en las Figuras 5.30 a 5.34 se puede apreciar que los módulos elástico y viscoso dependen del Hct principalmente. A mayor contenido de Hct, mayores serán G' y G'' .



(a) Promedio y desviación estándar de φ_0



(b) Viscosidad cero (inverso de φ_0)

Figura 5.21: Valores del parámetro φ_0 en (a) y η_0 en (b), en función del %Hct para los diferentes contenidos de colesterol en sangre. Se observa que la fluidez parece tener un máximo en valores de %Hct más pequeños entre más alta sea la concentración de colesterol; mientras que la viscosidad presenta un valor mínimo aparente para valores intermedio de %Hct (30 a 55 %).

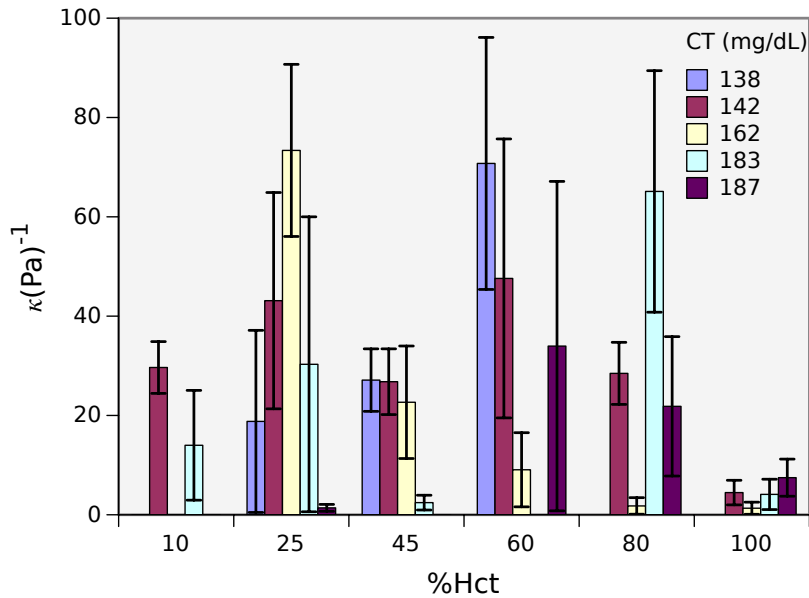
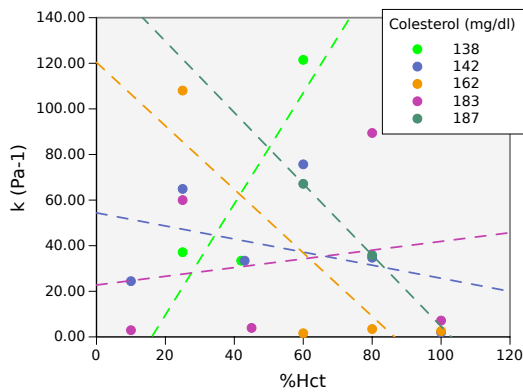
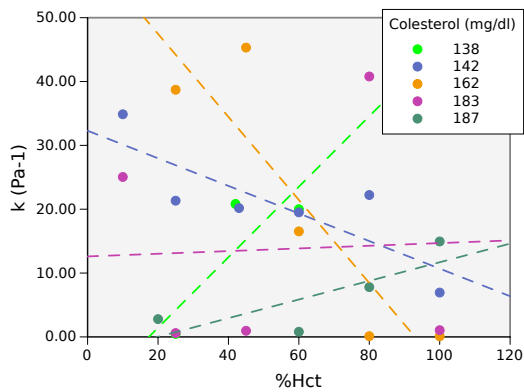


Figura 5.22: Gráficas de barras para los valores del parámetro k en función del Hct para los diferentes contenidos de CT. Se observa para $CT=142$ mg/dL que k alcanza un valor máximo, sin embargo, debido a la falta de muestras, no se puede observar este comportamiento para las demás concentraciones de colesterol. Cuando el porcentaje de hematocrito es 100 %, se observa para todos los contenidos de colesterol que $k < 10 Pa^{-1}$, siendo el valor mínimo del parámetro para todos ellos.

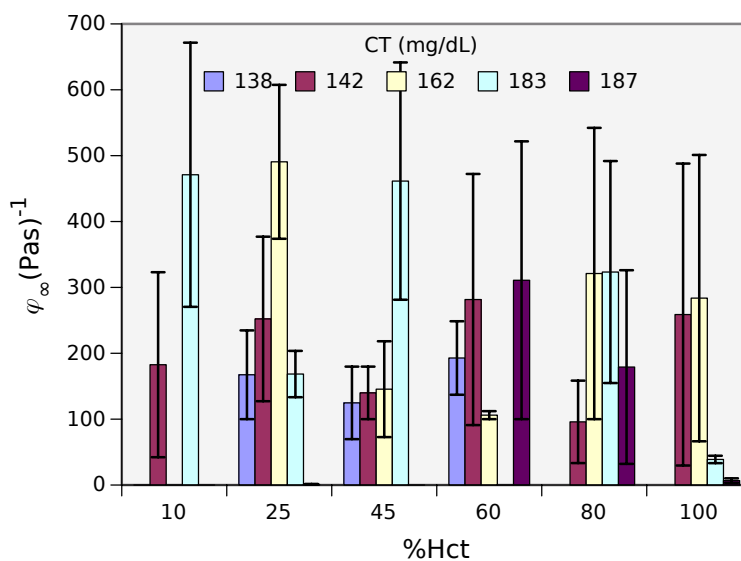


(a) Pruebas *a*

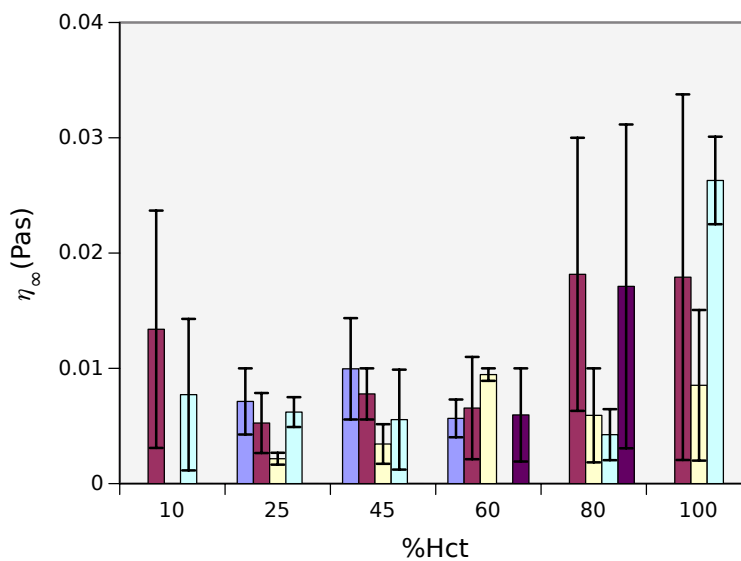


(b) Pruebas *b*

Figura 5.23: Valores del parámetro k en función del Hct para los diferentes contenidos de CT en gráfica de dispersión. No se observa una tendencia clara para ninguna de las pruebas. Los valores de k para la histéresis *a* están por debajo de $140 Pa^{-1}$ y para la histéresis *b* por debajo de $50 Pa^{-1}$.



(a) Promedio y desviación estándar de φ_∞



(b) Viscosidad infinito (inverso de φ_∞)

Figura 5.24: Representación en gráfica de barras de los valores promedio de las pruebas de histéresis *a* y *b*, y desviación estándar del parámetro φ_∞ en (a) y η_∞ en (b), en función del Hct para los diferentes contenidos de colesterol en sangre. Se observa que a valores más altos de colesterol se tienen valores más altos de φ_∞ , por lo tanto, más bajos de η_∞ . La relación entre estos valores y el %Hct no parece muy clara, sin embargo, en la Figura b puede apreciarse una tendencia de la viscosidad infinito a tener un mínimo en valores intermedios de hematocrito (30% a 60%).

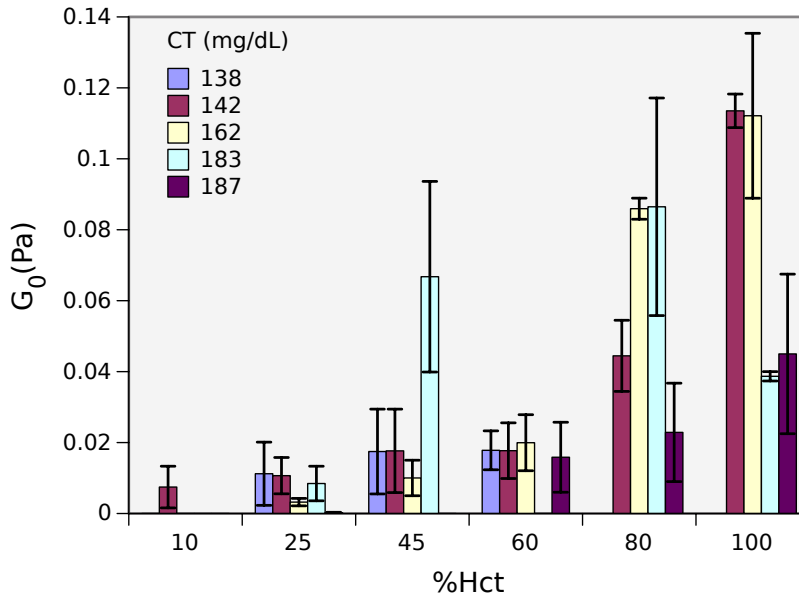


Figura 5.26: Gráficas de barras para los valores del parámetro G_0 en función del Hct para los diferentes contenidos de CT. Se observa que para todos los contenidos de colesterol, G_0 va en aumento al aumentar el porcentaje de hematocrito, siendo de forma general, más alto este valor para valores más altos de colesterol.

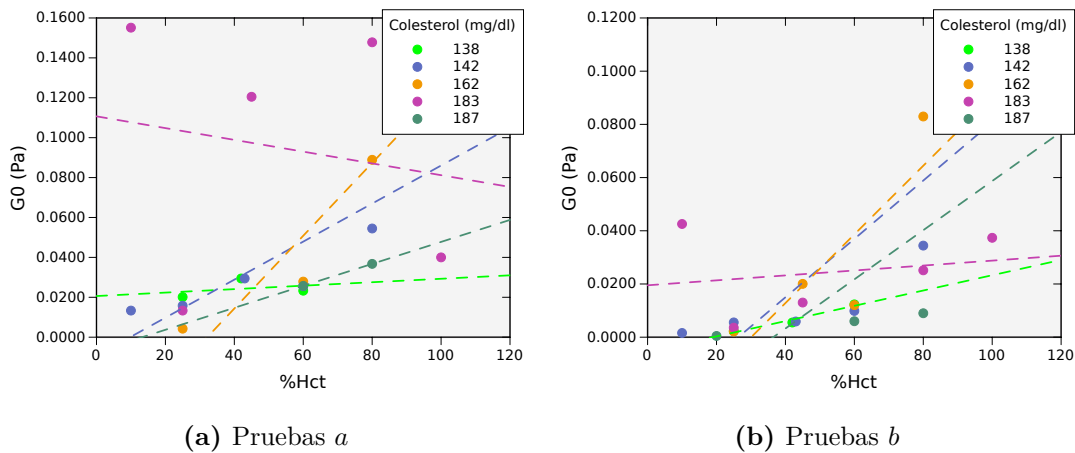


Figura 5.27: Valores del parámetro G_0 en función del Hct para los diferentes contenidos de CT en las pruebas independientes de histéresis *a* y *b*. Para ambas pruebas $G_0 < 0.16 Pa$, aunque estos valores parecen más altos para la histéresis *a*. Se observa también el aumento de G_0 con el porcentaje de hematocrito, aunque no hay una relación clara entre el porcentaje de hematocrito y el valor de este parámetro.

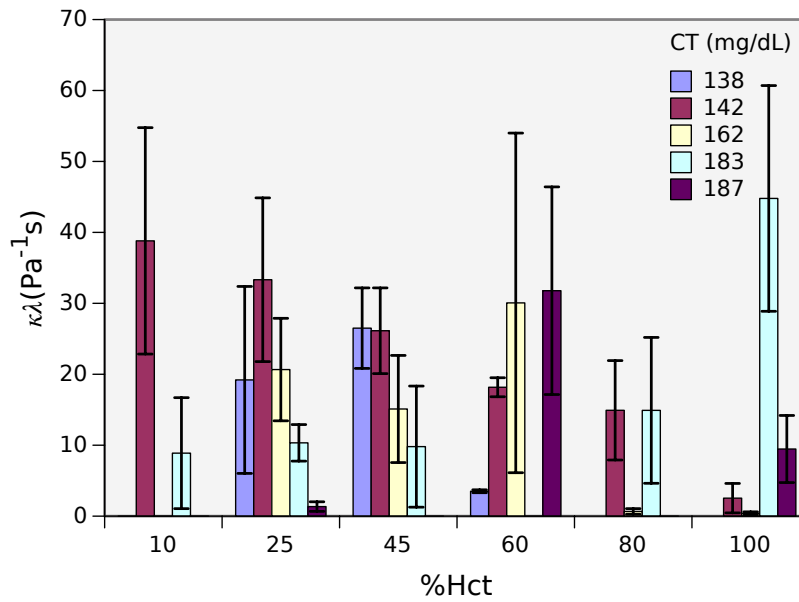
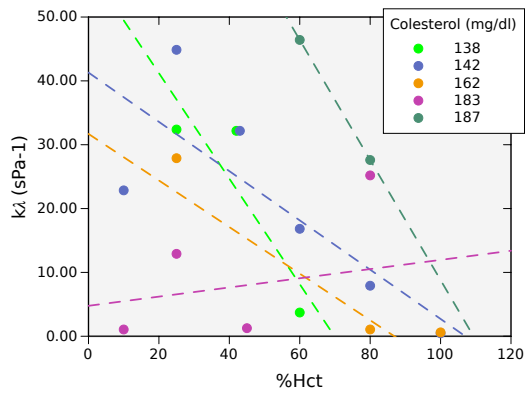
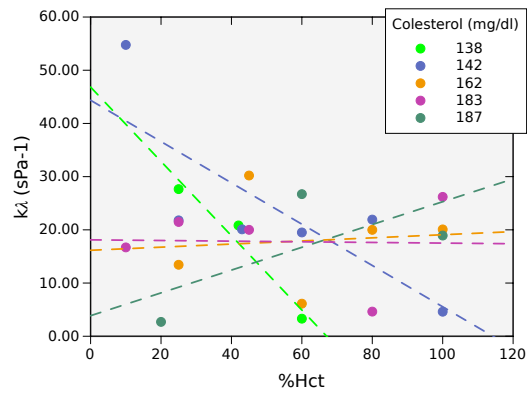


Figura 5.28: Gráficas de barras para los valores del parámetro $k\lambda$ en función del Hct para los diferentes contenidos de CT. Este parámetro aparece en las pruebas estacionarias y está relacionado con la disipación viscosa (inverso de la disipación) del material en flujo. Para este gráfico se multiplicaron los valores de k y λ en estado no estacionario. Se observa una dependencia descendente de $k\lambda$ para la muestra con 142 mg/dL de colesterol, y una ascendente para la de 183 mg/dL. En las muestras con otros contenidos de colesterol, esta tendencia no es clara.



(a) Pruebas *a*



(b) Pruebas *b*

Figura 5.29: Valores del parámetro $k\lambda$ en función del Hct para los diferentes contenidos de CT en las pruebas por separado de histéresis *a* y *b*. Se aprecia de forma general una tendencia descendente del parámetro al aumentar el porcentaje de hematocrito, aunque no es clara. Los valores de $k\lambda$ se encuentran en el mismo rango para ambas pruebas con $k\lambda < 55 \text{ s} \cdot \text{Pa}^{-1}$.

Conclusiones

En el presente trabajo se realizó la caracterización de sangre humana con diferentes contenidos de Hct y CT en pruebas de corte simple en estado estacionario, pruebas de histéresis triangular y pruebas oscilatorias de baja amplitud (estado no estacionario). Los resultados experimentales se modelaron con el modelo BMP, tanto para las pruebas de esfuerzo y viscosidad en función de la rapidez cortante, como para las de esfuerzo como función del tiempo para las pruebas en estado no estacionario. Se determinó que, para la mayoría de las pruebas, el modelo BMP ajusta a los datos experimentales obtenidos con una desviación aceptable. Se obtuvieron los parámetros del modelo para los ajustes realizados.

Se observó que el parámetro φ_0 tiene relación con la estructuración tridimensional que forman las células rojas de la sangre a velocidades de corte bajas, ya que una mayor estructuración tridimensional provocará una mayor viscosidad al inicio del movimiento, y por ello una menor fluidez inicial. La fluidez cero o φ_0 es un parámetro que tiene relación con la estructuración de la sangre tanto en las pruebas de corte simple en estado estacionario como en las pruebas no estacionarias; no obstante, para una misma muestra, los valores de φ_0 en las pruebas estacionarias fueron mayores a los obtenidos en la prueba de histéresis. Esto se debe a que la sangre presenta una estructuración tridimensional transitoria, y la prueba en estado estacionario provoca modificaciones en estas estructuras diferentes a las que provoca la prueba de histéresis. Los agregados de eritrocitos se forman cuando la sangre se encuentra en reposo, y tenderán a romperse al empezar el flujo de sangre. Cuando la prueba se realiza en estado estacionario, se da el tiempo necesario para estabilizar las estructuras tridimensionales que se conservarán a cada rapidez cortante medida; sin embargo, para las pruebas de histéresis, el esfuerzo y la rapidez cortante se asocian desde el primer momento en el que se aplica la rapidez de corte. Lo anterior explica que se obtengan valores mayores de fluidez cero en las

pruebas de estado estacionario en comparación con las pruebas de histéresis.

Asimismo, el parámetro φ_∞ se asocia con la meseta newtoniana a rapidezces de corte altas. Una prueba de corte simple estacionaria “completa” para sangre, abarca normalmente hasta rapidezces de corte de 300 o $500s^{-1}$. Se ha visto que para que el modelo BMP pueda predecir la curva completa, debe ajustarse con al menos tres modos⁽²⁴⁾, sin embargo, en las pruebas tanto estacionarias como no estacionarias realizadas en este trabajo, no se midieron rapidezces de corte más allá de $10s^{-1}$. Por esta razón, para este rango de medición, φ_∞ no representa la meseta de fluidez newtoniana que se ha visto para la sangre, sino una fluidez asociada a un cambio en la región estructural que presenta la sangre. La región estudiada en este trabajo pertenece a la del dominio del rompimiento de las estructuras tridimensionales, por lo que los valores de φ_∞ indican la fluidez a la que se cambia a la región estructural de la sangre dominada por la deformación de los eritrocitos individuales. El valor de φ_∞ es similar para las pruebas estacionarias y no estacionarias realizadas.

El otro parámetro del modelo presente para estado estacionario es el producto $k\lambda$, el cual se relaciona con la facilidad para formar o descomponer estructuras dentro de la región de medición; en este caso, con la facilidad para que se formen o descompongan los “rouleaux” al cambiar la rapidez de corte aplicada al fluido. Los parámetros por separado adquieren cada uno su interpretación para el estado no estacionario, y se obtuvo que los valores de $k\lambda$ no son iguales a los valores de k multiplicados por λ obtenidos en las pruebas no estacionarias.

El valor de λ indica el tiempo que requiere la sangre para reconstruir su estructura después del cese de un esfuerzo. Este valor es diferente para las pruebas de histéresis a (rapidez de corte máxima de $0.12s^{-1}$) y las pruebas de histéresis b (rapidez de corte máxima de $1.2s^{-1}$), lo cual se asocia al grado de “destrucción” de los rouleaux formados en la sangre al aplicar una rapidez de corte. Por esta razón, λ depende de la rapidez de corte aplicada. Considero que λ es un parámetro de importancia clínica a rapidezces de corte bajas, ya que valores pequeños pueden estar asociados con una mayor capacidad de formación de agregados de eritrocitos en la sangre, y por consiguiente, con posibles obstrucciones del flujo en el sistema vascular.

Por otro lado, el parámetro k se asocia con un esfuerzo cortante crítico para el material. Las unidades de este parámetro son Pa^{-1} , por lo que k es el inverso del esfuerzo crítico mencionado. Se pueden asociar valores de k pequeños con esfuerzos

críticos grandes, lo que quiere decir que el esfuerzo que se debe aplicar a la sangre para que haga una transición de la sección de formación de “rouleaux” a la sección de deformación de eritrocitos será más grande. Por lo anterior, valores pequeños de k están asociados a valores altos de Hct y también con valores altos de CT.

El módulo elástico G_0 es un parámetro que se puede obtener sólo en las pruebas no estacionarias, asociado con la elasticidad de la sangre, la cual debe a la elasticidad propia de los eritrocitos y a las estructuras tridimensionales que estos forman. Debido a que éstas son estructuras transitorias, no se observa un comportamiento en las curvas de pruebas oscilatorias como el que se esperaría debido a la base maxwelliana del modelo BMP, y las gráficas obtenidas se parecen más a las que se presentarían dado un espectro e tiempos de relajación. Sin embargo, mediante las pruebas de histéresis fue posible ajustar el parámetro G_0 , el cual mostró estar asociado con el porcentaje de Hct presente en la muestra de sangre. De esta forma, es posible que G_0 , al igual que λ , no tenga un valor único en todos los rangos de rapidez de corte a los que se haga la prueba de histéresis.

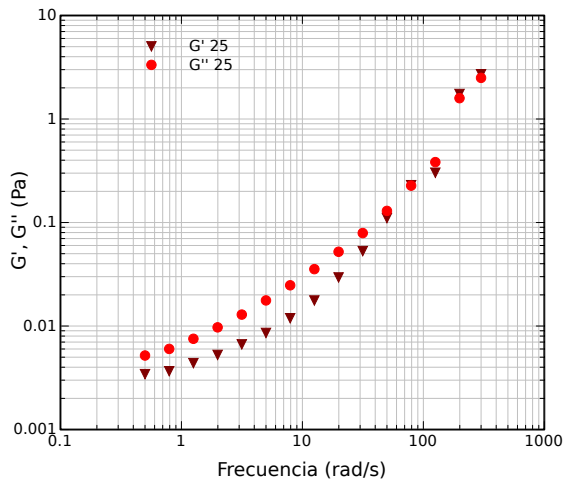
Se determinó que el Hct y CT tuvieron influencia en los valores obtenidos para cada uno de los parámetros en todas las pruebas, tal como se observa en las gráficas del Capítulo 5. De manera general, se puede ver que el Hct y CT altos aumentan la viscosidad de la sangre, por lo que disminuyen la fluidez en las pruebas tanto estacionarias como no estacionarias, lo cual se refleja en valores más bajos de φ_0 y φ_∞ . Debido a lo anterior, la capacidad de estructuración tridimensional de la sangre parece ser afectada no sólo por el contenido de RBCs, sino también por el contenido de colesterol y la relación que existe entre Hct y CT. Al ser esta capacidad de estructuración un parámetro fisiológico importante en el flujo de sangre dentro del sistema vascular, y por lo tanto en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, se puede concluir que φ_0 y φ_∞ son parámetros posiblemente indicadores de enfermedades cardiovasculares o alteración en el sistema circulatorio de un individuo. Asimismo, se observó que el parámetro λ para pruebas no estacionarias con rapidez de corte baja, es un posible indicador de salud, ya que valores bajos están asociados a una formación de estructuras tridimensionales en la sangre más rápida.

En resumen, las pruebas no estacionarias proporcionan mucha más información que una prueba en corte simple estacionaria sobre la microestructura de la sangre, debido principalmente a que éstas son transitorias. Además, dentro del cuerpo humano en el

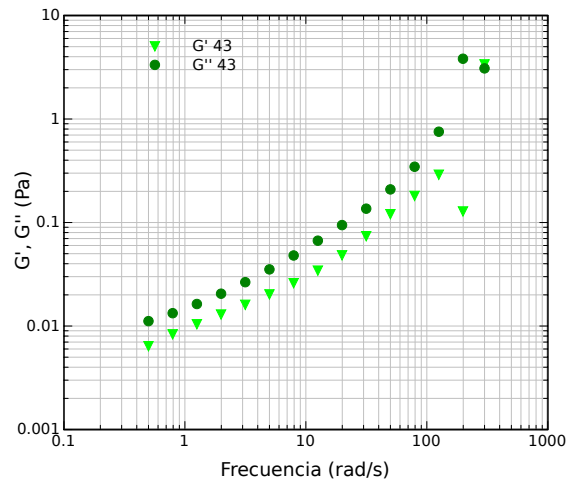
sistema vascular, las condiciones de flujo de sangre son precisamente no estacionarias. Por ello, si se realizan pruebas *in vitro* no estacionarias para una muestra de sangre y se obtienen los valores de los parámetros del modelo BMP ajustado, se obtendrán indicadores de la microestructura de este fluido, siendo éstos también indicadores del porcentaje de hematocrito y colesterol total, y en última instancia del estado de salud de la persona.

Anexo

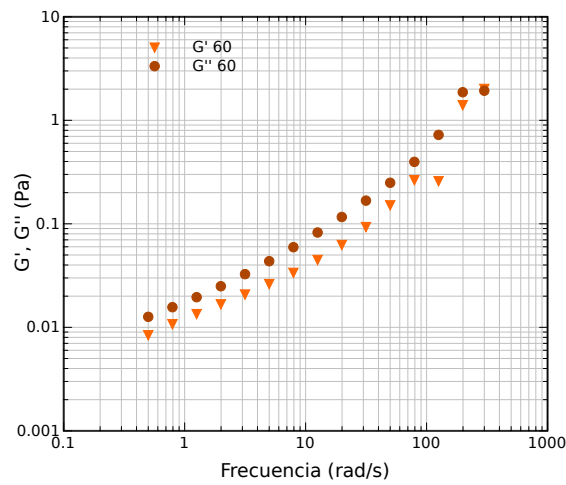
Desglose de pruebas oscilatorias



(a) $Hct = 25$

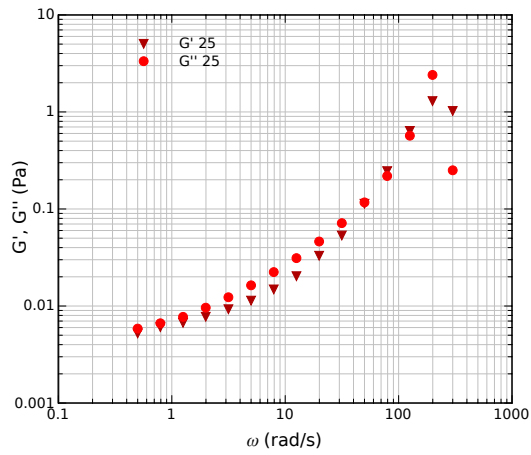


(b) $Hct = 43$

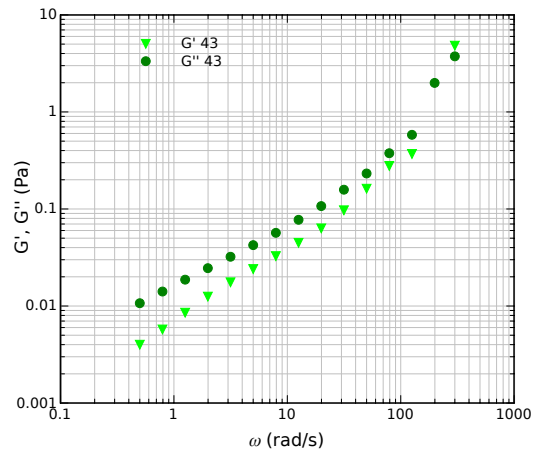


(c) $Hct = 60$

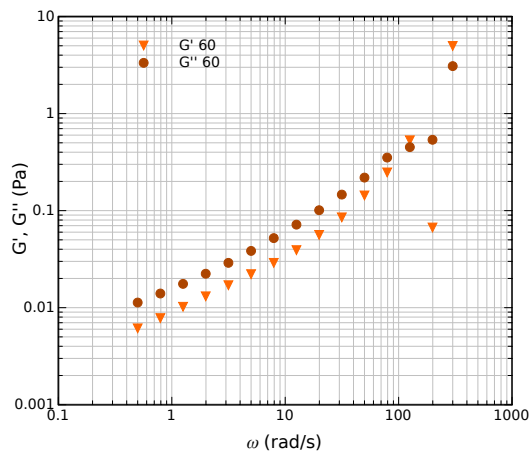
Figura 5.30: Pruebas oscilatorias para *ar* (CT=138 mg/dl).



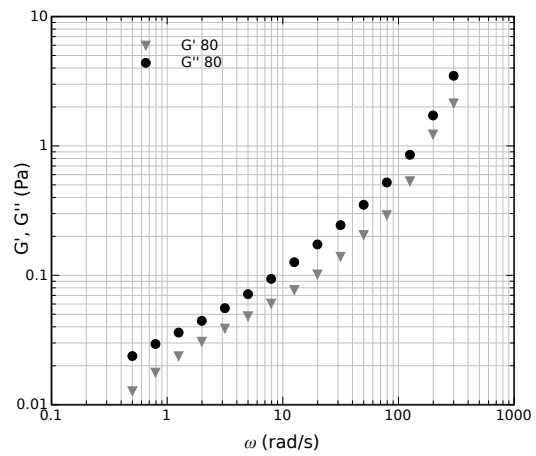
(a) $Hct = 25$



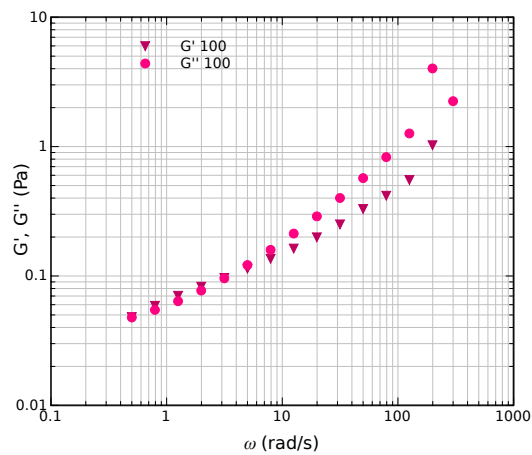
(b) $Hct = 43$



(c) $Hct = 60$

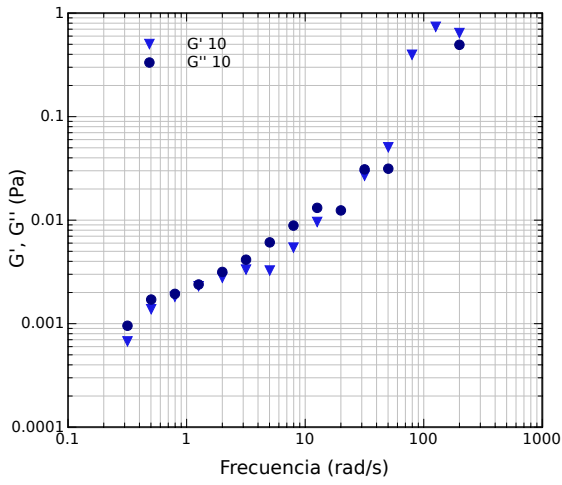


(d) $Hct = 80$

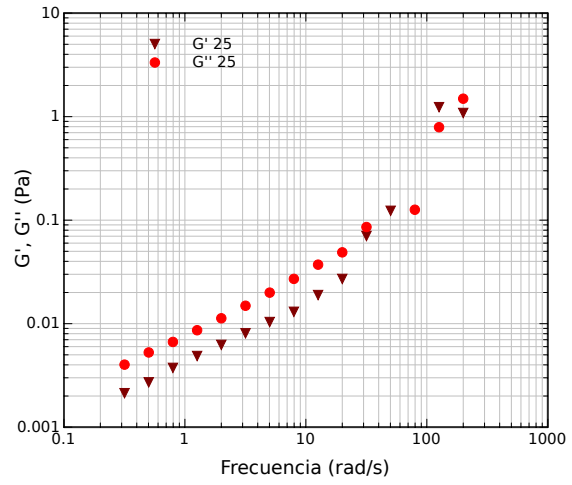


(e) $Hct = 100$

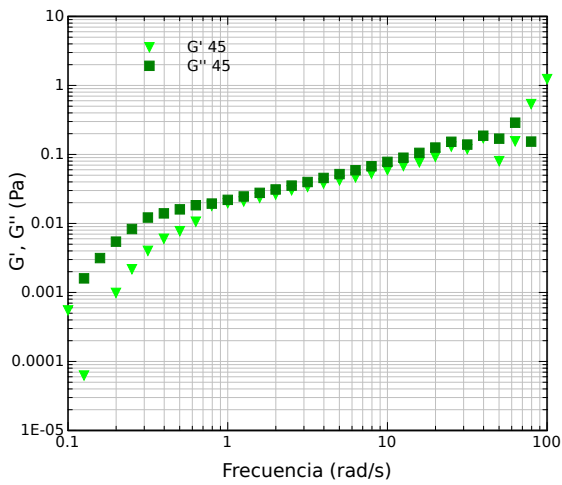
Figura 5.31: Pruebas oscilatorias para an (CT=142 mg/dl).



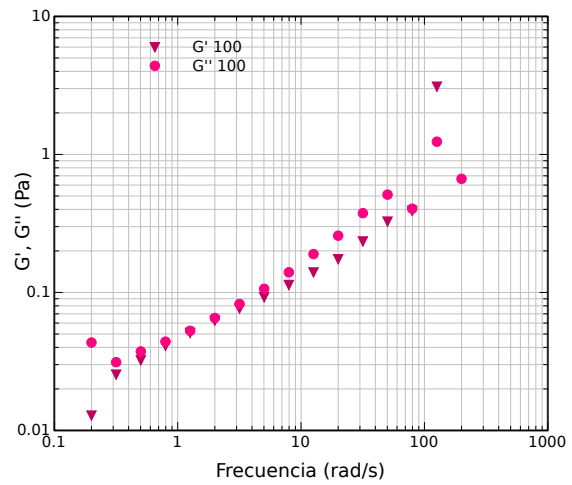
(a) $Hct = 10$



(b) $Hct = 25$

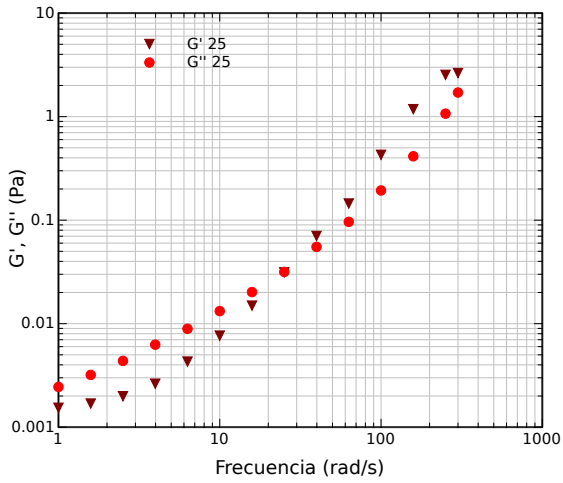


(c) $Hct = 45$

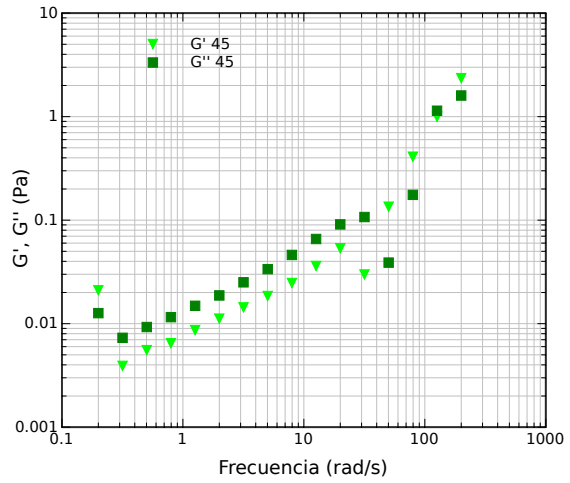


(d) $Hct = 100$

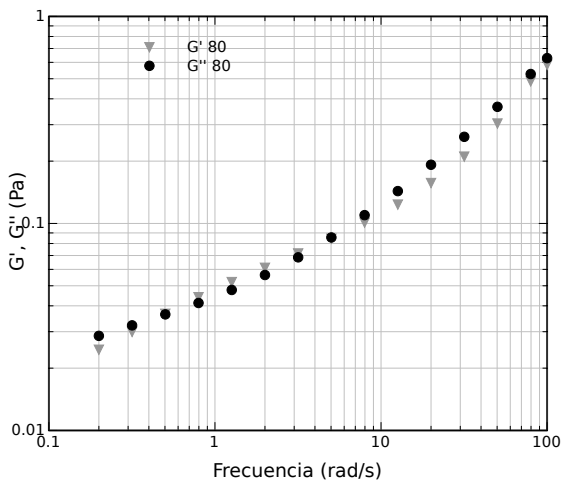
Figura 5.32: Pruebas oscilatorias para lm ($CT=183$ mg/dl).



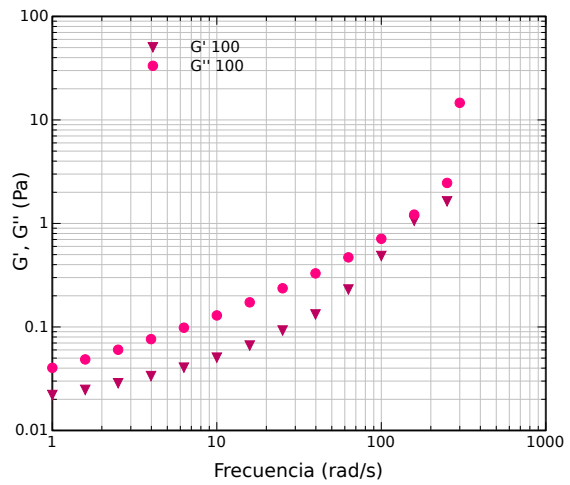
(a) $Hct = 25$



(b) $Hct = 45$

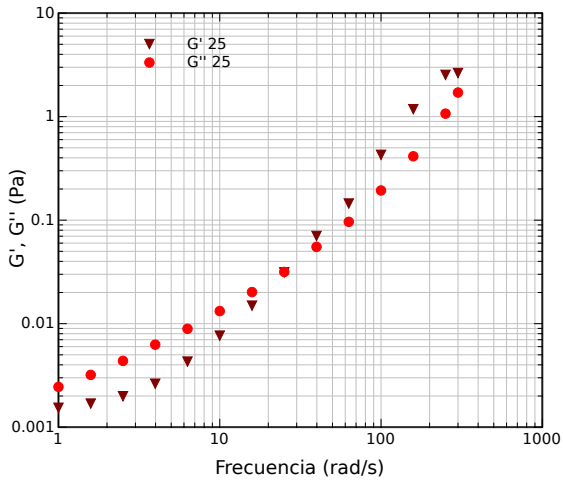


(c) $Hct = 80$

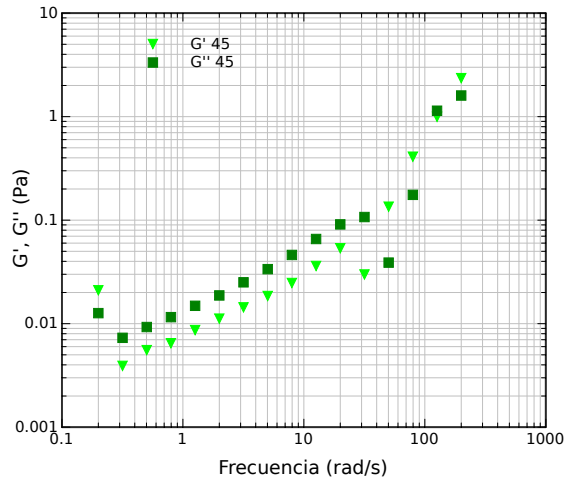


(d) $Hct = 100$

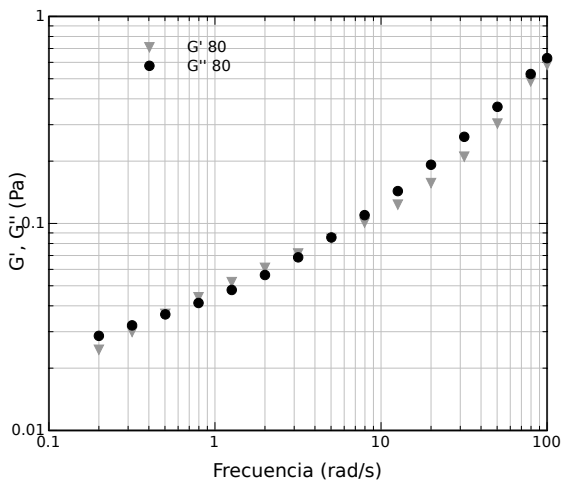
Figura 5.33: Pruebas oscilatorias para *lmpp* (CT=187 mg/dl).



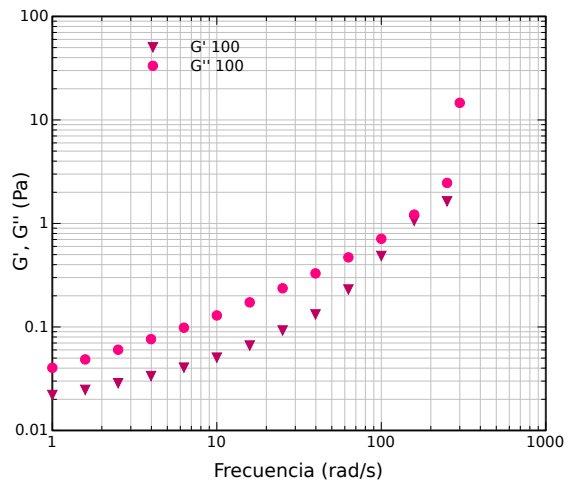
(a) $Hct = 25$



(b) $Hct = 45$



(c) $Hct = 80$



(d) $Hct = 100$

Figura 5.34: Pruebas oscilatorias para ra ($CT=162$ mg/dl).

Errores porcentuales en las pruebas de histéresis

Tabla 5.2: Errores promedio para los ajustes del BMP a datos experimentales en pruebas de histéresis. Estos errores se calcularon como la diferencia entre el esfuerzo calculado por el modelo y el esfuerzo experimental, con relación al esfuerzo experimental a los diferentes tiempos de las pruebas.

Clave del voluntario	Tipo de histéresis	CT (mg/dl)	Hct (%)	Error (%)
an	a	142	10	5.2
an	b	142	10	7.0
an	a	142	25	6.02
an	b	142	25	6.7
an	a	142	43	3.66
an	b	142	43	6.16
an	a	142	60	1.8
an	b	142	60	4.57
an	a	142	80	2.5
an	b	142	80	2.60
an	a	142	100	2.64
an	b	142	100	2.27
ar	a	138	25	12.84
ar	b	138	25	5.6
ar	a	138	42	3.66
ar	b	138	42	5.33
ar	a	138	60	5.7
ar	b	138	60	5.2
lm	a	183	10	2.36
lm	b	183	10	2.90
lm	a	183	25	8.8
lm	b	183	25	6.3
lm	a	183	45	2.7
lm	b	183	45	4.1

Continúa en la página siguiente

Tabla 5.2 – *Continúa de la página anterior*

Clave del voluntario	Tipo de histéresis	CT (mg/dl)	Hct (%)	Error (%)
lm	a	183	80	13.7
lm	b	183	80	4.0
lm	a	183	100	8.44
lm	b	183	100	4.6
lmpp	a	187	20	No encontrado
lmpp	b	187	20	11.4
lmpp	a	187	60	8.3
lmpp	b	187	60	5.9
lmpp	a	187	80	9.34
lmpp	b	187	80	5.2
lmpp	a	187	100	No encontrado
lmpp	b	187	100	9.1
ra	a	162	25	14.84
ra	b	162	25	7.2
ra	a	162	45	No encontrado
ra	b	162	45	29.29
ra	a	162	60	4.4
ra	b	162	60	5.1
ra	a	162	80	1.76
ra	b	162	80	4.9
ra	a	162	100	3.69
ra	b	162	100	5.6

Referencias

- [1] Organización Mundial de la Salud. Enfermedades cardiovasculares. [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)), 2017.
- [2] Patrícia C Sousa, Fernando T Pinho, Manuel A Alves, y Mónica SN Oliveira. A review of hemorheology: Measuring techniques and recent advances. *Korea-Australia Rheology Journal*, 28(1):1–22, 2016.
- [3] Adélia Sequeira. Hemorheology: Non-newtonian constitutive models for blood flow simulations. En *Non-Newtonian Fluid Mechanics and Complex Flows*, pages 1–44. Springer, 2018.
- [4] Kara Rogers Senior et al. *Blood: physiology and circulation*. The Rosen Publishing Group, Inc, 2010.
- [5] Andy Wathen. *Hemodynamical Flows: Modeling, Analysis and Simulation*. JSTOR, 2009.
- [6] N Maeda. Blood rheology and physiological functions. 3. blood microcirculation and oxygen transport. *Nihon seirigaku zasshi. Journal of the Physiological Society of Japan*, 66(10):327, 2004.
- [7] Giovanna Tomaiuolo, Antonio Carciati, Sergio Caserta, y Stefano Guido. Blood linear viscoelasticity by small amplitude oscillatory flow. *Rheologica Acta*, 55(6): 485–495, 2016.
- [8] Oğuz K Baskurt. *Handbook of hemorheology and hemodynamics*, volume 69. IOS press, 2007.

- [9] Oguz K Baskurt y Herbert J Meiselman. Blood rheology and hemodynamics. En *Seminars in thrombosis and hemostasis*, volume 29, pages 435–450. Copyright© 2003 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel.:+ 1 (212) 584-4662, 2003.
- [10] Michael J Simmonds, Herbert J Meiselman, y Oguz K Baskurt. Blood rheology and aging. *Journal of geriatric cardiology: JGC*, 10(3):291, 2013.
- [11] World Heart Federation. Cardiovascular diseases in mexico. https://www.world-heart-federation.org/wp-content/uploads/2017/05/Cardiovascular_diseases_in_Mexico__Spanish_.pdf, 2017. Accedido 22/Dic/2020.
- [12] Asociación ALE. Enfermedades cardiovasculares, principal causa de muerte entre los mexicanos. <https://asociacionale.org.mx/enfermedades-cardiovasculares-principal-causa-de-muerte-entre-los-mexicanos/>, 2017. Accedido 22/Dic/2020.
- [13] WM Phillips y S Deutsch. Toward a constitutive equation for blood. *Biorheology*, 12(6):383–389, 1975.
- [14] Leonid Goubergrits, Ulrich Kertzscher, y Michael Lommel. Past and future of blood damage modelling in a view of translational research. *The International journal of artificial organs*, 42(3):125–132, 2019.
- [15] Nadia Antonova. On some mathematical models in hemorheology. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 26(5):3286–3291, 2012.
- [16] Antonio Fasano y Adélia Sequeira. Hemorheology and hemodynamics. En *Hemomath*, pages 1–77. Springer, 2017.
- [17] Nikolay Bessonov, Adélia Sequeira, Sergey Simakov, Yu Vassilevskii, y Vitaly Volpert. Methods of blood flow modelling. *Mathematical modelling of natural phenomena*, 11(1):1–25, 2016.
- [18] N Bessonov, Evgenia Babushkina, SF Golovashchenko, Alen Tosenberger, F Ataulakhanov, M Panteleev, A Tokarev, y Vitaly Volpert. Numerical modelling of cell

- distribution in blood flow. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 9(6): 69–84, 2014.
- [19] M Bureau, JC Healy, D Bourgoïn, y M Joly. Rheological hysteresis of blood at low shear rate. *Biorheology*, 17(1-2):191–203, 1980.
- [20] Alex J Apostolidis y Antony N Beris. Modeling of the blood rheology in steady-state shear flows. *Journal of Rheology (1978-present)*, 58(3):607–633, 2014.
- [21] Matthew Armstrong, Jeffrey Horner, Michael Clark, Michael Deegan, Timothy Hill, Charles Keith, y Lynne Mooradian. Evaluating rheological models for human blood using steady state, transient, and oscillatory shear predictions. *Rheologica Acta*, 57(11):705–728, 2018.
- [22] PC Sousa, J Carneiro, R Vaz, A Cerejo, FT Pinho, MA Alves, y MSN Oliveira. Shear viscosity and nonlinear behavior of whole blood under large amplitude oscillatory shear. *Biorheology*, 50(5-6):269–282, 2013.
- [23] M Brust, C Schaefer, R Doerr, L Pan, M Garcia, PE Arratia, y C Wagner. Rheology of human blood plasma: Viscoelastic versus newtonian behavior. *Physical review letters*, 110(7):078305, 2013.
- [24] Leonardo Moreno, Fausto Calderas, Guadalupe Sanchez-Olivares, Luis Medina-Torres, Antonio Sanchez-Solis, y Octavio Manero. Effect of cholesterol and triglycerides levels on the rheological behavior of human blood. *Korea-Australia Rheology Journal*, 27(1):1–10, 2015.
- [25] Alex J Apostolidis y Antony N Beris. The effect of cholesterol and triglycerides on the steady state shear rheology of blood. *Rheologica Acta*, 55(6):497–509, 2016.
- [26] Oguz Baskurt, Michel Boynard, Giles Cokelet, Philippe Connes, Brian M Cooke, Sandro Forconi, Fulong Liao, Max Hardeman, Friedrich Jung, Herbert Meiselman, et al. New guidelines for hemorheological laboratory techniques. *Clinical hemorheology and microcirculation*, 42(2):75–97, 2009.
- [27] Miguel A Moyers-Gonzalez y Robert G Owens. A non-homogeneous constitutive model for human blood: Part ii. asymptotic solution for large pécelet numbers. *Journal of Non-Newtonian Fluid Mechanics*, 155(3):146–160, 2008.

- [28] Vikas Kannojiya, Arup Das, y Prasanta Kumar Das. Simulation of blood as fluid: A review from rheological aspects. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, 2020.
- [29] Robert G Owens. A new microstructure-based constitutive model for human blood. *Journal of non-newtonian fluid mechanics*, 140(1-3):57–70, 2006.
- [30] D Quemada. A non-linear maxwell model of biofluids: Application to normal blood. *Biorheology*, 30(3-4):253–265, 1993.
- [31] Miguel Moyers-Gonzalez, Robert G Owens, y Jiannong Fang. A non-homogeneous constitutive model for human blood. part 1. model derivation and steady flow. *Journal of Fluid Mechanics*, 617:327–354, 2008.
- [32] Miguel A Moyers-Gonzalez, Robert G Owens, y Jiannong Fang. A non-homogeneous constitutive model for human blood: Part iii. oscillatory flow. *Journal of Non-Newtonian Fluid Mechanics*, 155(3):161–173, 2008.
- [33] M Anand y KR Rajagopal. A shear-thinning viscoelastic fluid model for describing the flow of blood. *Int. J. Cardiovasc. Med. Sci*, 4(2):59–68, 2004. Otros modelos.
- [34] F Bautista, JM De Santos, JE Puig, y O Manero. Understanding thixotropic and antithixotropic behavior of viscoelastic micellar solutions and liquid crystalline dispersions. i. the model. *Journal of Non-Newtonian Fluid Mechanics*, 80(2):93–113, 1999.
- [35] M Bureau, JC Healy, D Bourgoïn, y M Joly. Etude expérimentale in vitro du comportement rhéologique du sang en régime transitoire à faible vitesse de cisaillement. *Rheologica Acta*, 17(6):612–625, 1978.
- [36] Valeria C Gessaghi, Marcelo A Raschi, Axel E Larreteguy, y Carlos A Perazzo. Influencia de las características reológicas y no estacionarias del flujo sanguíneo en un modelo de crecimiento de placas ateroscleróticas. *Mecánica Computacional*, pages 759–772, 2006.
- [37] Patricia Foresto, MABEL D’Arrigo, Fernando Filippini, Roberto Gallo, Liliana Barberena, Liliana Racca, Juana Valverde, y Rodolfo J Rasia. Evaluación de alteraciones hemorreológicas en pacientes hipertensos. *Medicina (Buenos Aires)*, 65(2):121–125, 2005.