



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**EXPERIMENTOS REOLÓGICOS Y MODELADO ESTRUCTURAL
DE UN FLUIDO BIOLÓGICO (SANGRE HUMANA)**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A :

RIGEL LEONARDO MORENO MORALES



MÉXICO, D.F.

2011



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:	Profesor: Dr. Octavio Manero Brito
VOCAL:	Profesor: Dr. Luis Medina Torres
SECRETARIO:	Profesor: Dra. Claudia Huesca Gómez
1er. SUPLENTE:	Profesor: M en C e I. Fausto Calderas García
2º SUPLENTE:	Profesor: Dr. Gabriel Ascanio Gasca

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO 213, CONJUNTO E FACULTAD DE QUÍMICA UNAM

ASESOR DEL TEMA:

DR. LUIS MEDINA TORRES

M EN C E I. FAUSTO CALDERAS GARCÍA

RIGEL LEONARDO MORENO MORALES

Dedicatorias

Tengo a tantas personas y tanto que agradecerles que los agradecimientos serian mas grandes que mi tesis; todos saben quienes son y lo mucho que significan en mi vida. **Jesús**, gracias por darme la vida y enseñarme a ser la persona que soy y aunque ya no estés conmigo toda mi vida estaré en deuda contigo. **Rosalba**, gracias por ser la mujer que me dio la vida y que me ha cuidado con todo su amor.

Luis, me apoyaste en todo y en cada momento al estar trabajando contigo, gracias por enseñarme toda lo que ahora sé. **Fausto**, gracias a tus enseñanzas y lo que sin tu guía hubiera sido imposible. **Edtson**, sin tu algoritmo todo esto hubiera sido imposible y sin tus consejos no estaría donde estoy ahora

Anakaren, tu viste en mi lo que nadie vio, ni lo que yo mismo pude ver, me diste algo nuevo por lo que vivir después de haber perdido todo, gracias por darme tu amor incondicional, eres de algo muy importante en mi vida. **Kira**, fuiste la primera persona que en la facultad confió en mi y eso te lo agradeceré cada día de mi vida. **Carmen**, me diste consuelo y me apoyaste en los momentos muy difíciles, eres una mujer maravillosa, invaluable y un ser hermoso. **Paula**, gracias por escucharme y dame fuerza para no perder el rumbo, eres una increíble persona. **Zayra**, me ofreciste tu confianza, tu amistad y cariño, eres grande. **Yudibeth**, amiga estuviste conmigo toda la carrera, eres la mejor amiga que uno podría tener. **Ivette**, desde que te conocí me enseñaste a salir adelante, luchando cada día por mi meta, eres una gran persona. **Violeta**, Eres como la hermana que nunca tuve, gracias por estar conmigo siempre. **Cesar**, gracias por todo tu apoyo y café que tomamos **Nancy y Martin**, maravillosos padres, gracias por todo su apoyo incondicional y constante.

Rosario, Enrique, Imelda, Guadalupe, Roberto, Víctor, Sandra, Aline, María José, Marco, Alonso, Pablo, Elena, Alicia, Ricardo, Oscar, Michelle, Ivonne, Éter, Salvador y Cynthia mis amigos para siempre, gracias por estar conmigo.

Agradecimientos

Deseo expresar mi profunda gratitud al **Dr. Octavio Manero Brito** por su apoyo incondicional en la realización de este trabajo de tesis y por haberme aceptado como alumno tutorado en el posgrado de ciencias e ingeniería en materiales.

Además de un profundo agradecimiento a la **Dra. Claudia Huesca Gómez** por su apoyo y guía en la realización de este trabajo.

	PÁGINA
INDICE GENERAL	I
INDICE DE FIGURAS	III
INDICE DE TABLAS	IV
NOMENCLATURA	V
RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
I MARCO TEORICO	4
1.1 Fundamentos de reología	4
1.1.1 Fundamentos de hemoreología	5
1.2 Clasificación de fluidos	6
1.3 Estudio de la sangre	7
1.4 Importancia del colesterol en el cuerpo humano	8
1.5 Agregación de células sanguíneas	9
1.6 Fluidos viscoelásticos	10
1.6.1 Régimen de viscoelasticidad lineal	10
2 Ecuaciones constitutivas	11
2.1 Ecuación constitutiva de Bautista-Manero-Puig	11
2.1.1 Modelo de BMP	12
2.1.2 Estado estacionario del modelo (BMP)	14
2.1.3 Viscoelasticidad lineal	16
3 Sistemas de flujo	16

3.1	Flujo cortante simple en estado no estacionario	16
3.2	Flujo cortante simple en estado estacionario	17
3.3	Flujo oscilatorio a bajas frecuencias	18
3.4	Modelo multimodal de Bautista-Manero-Puig (BMP)	19
3.4.1	Flujo cortante en estado estacionario	20
3.4.2	Flujo oscilatorio	21
II	OBJETIVOS	23
III	JUSTIFICACIÓN	23
IV	HIPÓTESIS	24
V	DESARROLLO EXPERIMENTAL	25
5.1	MATERIALES	25
5.2	MÉTODOS	25
5.2.1	Obtención de la muestra de sangre	25
5.2.2	Caracterización reológica	25
5.3	EQUIPO	26
5.4	USO Y PROGRAMACIÓN DE WOLFRAM MATHEMATICA®	28
VI	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	29
6.1	Pruebas realizadas	29
6.2	Pruebas en flujo oscilatorio	29
6.3	Pruebas en flujo en estado estacionario	35
6.4	Modelado de las pruebas en flujo oscilatorio	39
6.5	Modelado de las pruebas en estado estacionario	44

CONCLUSIONES	49
RECOMENDACIONES	50
BIBLIOGRAFIA	50

II INDICE DE FIGURAS

Figura 1.-Representación de la acumulación de placa aterosclerótica en la pared interna de un vaso sanguíneo

Figura 2.-Perfil reológico de diferentes tipos de fluidos

Figura 3.-Reómetro de esfuerzos controlados ARG2.

Figura 3.-Geometría de cómo-plato.

Figura 5.-Perfil de tiempo de un experimento a la flujo oscilatorio y respuesta oscilatoria de esfuerzo-deformación

Figura 6.-Muestra 1 (300 mg/dL de colesterol total) en pruebas de flujo oscilatorio

Figura 7.-Muestra 2 (197 mg/dL de colesterol total) en pruebas de flujo oscilatorio

Figura 8.-Muestra 3 (160 mg/dL de colesterol total) en pruebas de flujo oscilatorio

Figura 9.-Muestra 4 (108 mg/dL de colesterol total) en pruebas de flujo oscilatorio

Figura 10.-Módulos elásticos para las 4 muestras de sangre con diferentes niveles de colesterol.

Figura 11.-Esquema del fenómeno de desagregación de eritrocitos dentro de un flujo.

Figura 12.-Muestra 1, 2, 3 y 4 (300, 197, 169 y 100 mg/dL de colesterol total) respectivamente en pruebas de flujo en estado estacionario

Figura 13.-Muestra 1 (300 mg/dL de colesterol total) . Modelado mediante la ecuación multimodal de Maxwell.

Figura 14.-Muestra 2 (197 mg/dL de colesterol total) . Modelado mediante la ecuación multimodal de Maxwell.

Figura 15.-Muestra 3 (160 mg/dL de colesterol total) . Modelado mediante la ecuación multimodal de Maxwell.

Figura 16.-Muestra 4 (108 mg/dL de colesterol total) . Modelado mediante la ecuación multimodal de Maxwell.

Figura 17.-Muestra 1 (300 mg/dL de colesterol total), modelado con la ecuación de BMP, de las pruebas de flujo en estado estacionario.

Figura 18.-Muestra 2 (197 mg/dL de colesterol total), modelado con la ecuación de BMP, de las pruebas de flujo en estado estacionario.

Figura 19.-Muestra 3 (160 mg/dL de colesterol total), modelado con la ecuación de BMP, de las pruebas de flujo en estado estacionario.

Figura 20.-Muestra 4 (108 mg/dL de colesterol total), modelado con la ecuación de BMP, de las pruebas de flujo en estado estacionario

III INDICE DE TABLAS

Tabla 1.-Modelos de flujo.

Tabla 3.- Muestras de sangre y ensayos reológicos realizados a cada una.

Tabla 4.-Tiempos característicos obtenidos mediante el modelado con la ecuación multimodal de Maxwell para los ensayos en flujo oscilatorio

Tabla 5.-Tiempos característicos obtenidos mediante el modelado con la ecuación BMP para los ensayos de flujo en estado estacionario.

NOMENCLATURA

$I(\%)$	Eficiencia
$\langle Q \rangle$	Promedio del flujo volumétrico pulsátil u oscilatorio en la pared
Q	Flujo volumétrico a gradiente de presión constante
$n(t)$	Función estocástica estacionaria
$R(s)$	Función de correlación
$\Lambda(\alpha)$	Función de densidad espectral
$\underline{\underline{\sigma}}$	Tensor de esfuerzos viscoelástico
η	Función viscosidad
$\underline{\underline{\overset{\nabla}{\sigma}}}$	Derivada codeformacional del tensor de esfuerzos
$\underline{\underline{D}}$	Tensor rapidez de deformación
$G_0, \eta_0, \eta_\infty, \lambda, k$	Propiedades materiales del modelo Bautista-Manero
$\frac{D}{Dt}$	Operador de Stokes
$\underline{\nabla V}$	Tensor gradiente de velocidad
$(\underline{\nabla V})^T$	Transpuesta del tensor gradiente de velocidad

$S_1 \xrightarrow{k} S_2$	Representación de una transformación estructural con constante cinética k
ρ	Densidad
P	Presión
\underline{g}	Vector aceleración de la gravedad
$\underline{V}(R, t)$	Vector de velocidad
a, L	Radio y longitud del cilindro
$\dot{\gamma}(R, t) = \frac{\partial V_z(R, t)}{\partial R}; \dot{\gamma}_0(R) = \frac{dV_z(R)}{dR}$	Rapidez de deformación en estados transitorio y estacionario
$v; p; \xi; \tau; q; r; \Phi; \Omega$	Variables adimensionales
$Re = \frac{\rho \omega a^2}{\eta_0}$	Número de Reynolds pulsátil
$n(\xi)$	Función estocástica estacionaria adimensional
$We = \omega \frac{\eta_0}{G_0}$	Número de Weissenberg pulsátil
$A = \frac{k\eta_0}{\lambda}; B = \frac{\eta_0}{\eta_\infty}; C = \frac{\mu}{\lambda}$	Grupos adimensionales
$q(r, \xi) = \frac{\partial v(r, \xi)}{\partial r}; q_0(r) = \frac{dv_0}{dr}$	Rapideces de deformación adimensional en estados transitorio y estacionario
$q_j(r, \xi); \tau_j(r, \xi); \Phi_j(r, \xi)$	Rapidez de deformación, esfuerzo y función viscosidad a órdenes j

$\dot{\tau}_0; \ddot{\tau}_0$	Primera y segunda derivadas del esfuerzo a orden cero
$\dot{\Phi}_0; \ddot{\Phi}_0$	Primera y segunda derivadas de la función viscosidad a orden cero
$\tau_w = \tau_0(r=1)$	Esfuerzo en la pared
δ	Función delta de Dirac
$\langle P \rangle$	Potencia pulsátil promedio
P_0	Potencia
$I_{Pot} (\%)$	Eficiencia de la potencia
$n(\xi); \ddot{n}(\xi)$	Primera y segunda derivadas de la función estocástica estacionaria adimensional
μ	Parámetro de intensidad de flujo bandeado

RESUMEN

En este trabajo se estudiaron las propiedades de formación y destrucción de las estructuras formadas por las células de la sangre, en muestras con diferentes concentraciones de colesterol, a través de diferentes pruebas reológicas en estado estacionario y no estacionario. Además la prueba de flujo describe el cambio de la estructura y los procesos de formación de las mismas. Por otra parte las pruebas de relajación de esfuerzos proveen información de la rigidez de las estructuras que se forman y por último las de flujo oscilatorio que predicen la respuesta viscoelástica del material debido a la concentración de colesterol en la muestra. El exceso de colesterol total en la sangre provoca que la repulsión electrostática natural entre las células disminuya, esto favorece que las células sanguíneas se aglomeren y formen una red más rígida que la que naturalmente se forma cuando el colesterol total esta en menor cantidad. Con la caracterización terminada y los datos obtenidos de 4 muestras con diferentes valores de colesterol, se modeló el comportamiento al flujo de todas las muestras empleando la ecuación constitutiva de Bautista-Manero-Puig (BMP), esta ecuación explica la cinética de formación-destrucción de estructuras por efecto del flujo. A gradientes de formación pequeños, es decir en el régimen de viscoelasticidad lineal, el modelo BMP contiene como caso particular el modelo multimodal de Maxwell.

A partir de las pruebas reométricas, se obtuvieron las diferentes propiedades materiales del sistema con el fin de comparar las predicciones teóricas con los resultados experimentales. Para la simulación de los diferentes tipos de flujo y comparación con los datos reométricos, se utilizó una programación dinámica y el código del programa fue escrito en lenguaje Mathematica 7.0

Los resultados de este trabajo permiten deducir el efecto del colesterol en la sangre humana e inducir su comportamiento mecánico y dinámico a través de distintas pruebas reológicas. En las pruebas de flujo, la sangre con bajo contenido de colesterol muestra una zona en donde la viscosidad es constante e independiente de la rapidez de deformación. Para un valor crítico de rapidez de deformación, la sangre experimenta distintos cambios en su estructura por efecto del flujo y por último a rapidez de deformación alta, una segunda zona en donde la viscosidad es constante. Al aumentar los niveles de colesterol en la sangre, el valor de la

viscosidad en la primera zona newtoniana aumenta, por lo que se aprecia un esfuerzo de cedencia. En las pruebas de flujo oscilatorio, la sangre con alto contenido de colesterol presenta un comportamiento elástico que aquellos correspondientes a menores contenidos de colesterol.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos metabólicos en la actualidad son problemas que atañen a los seres humanos cada vez con mayor frecuencia, estos se atribuyen a un sin número de factores tales como el stress, ambientales, de alimentación y además genéticos como la hipercolesterolemia familiar. De los múltiples trastornos metabólicos presentes en un ser humano, la hipercolesterolemia (altas concentraciones de colesterol en sangre (~200 mg/dL) tiene grandes repercusiones en la fisiología del sistema cardiovascular; la sangre con concentraciones aumentadas de colesterol total presenta características bioquímica y mecánicas diferentes a las de sangre con concentraciones menores; Dichas características son las siguientes: presenta una mayor viscosidad que la sangre con niveles mas bajos, tiende a formar estructuras más complejas y difíciles de desagregar además de que el carácter pseudoplástico de este fluido aumenta [8,7]. Aumentos significativos en los productos de lipoperoxidación o disminución en algunos antioxidantes en el plasma se han sido reportados en la hipercolesterolemia, incluyendo la oxidación de proteínas y lipoperoxidación [5,7]. Los niveles elevados de colesterol, puede desencadenar problemas como aterosclerosis, angina de pecho, infartos, accidentes isquémicos, por la oclusión de la luz de venas y arterias, privando de oxígeno y nutrientes a los tejidos [3,4].

La sangre es un fluido de reología muy compleja cuyas propiedades al flujo son afectadas por el arreglo, orientación y deformabilidad de las células sanguíneas [3,4]. Las propiedades de agregación de las células sanguíneas en este caso los glóbulos rojos, obedecen a una teoría la cual sostiene que las macromoléculas, como el colesterol, promueven la agregación de los eritrocitos, ya que se interponen entre una célula y otra generando puentes entre sus membranas lo cuál reduce la interacción electroestática natural entre dos células.

En este trabajo la sangre fue analizada bajo flujo en estado estacionario y flujo oscilatorio, la interpretación de los datos obtenidos se hizo en términos del proceso

de formación y de la deformación de la estructura dentro del fluido. La sangre presenta en términos de los parámetros asociados (hipercolesterolemia) una respuesta elástica y viscosa, donde la mayor estructuración del fluido (incremento de la elasticidad, G') que se debe directamente a una mayor cantidad de colesterol en la sangre [1,2]. En este trabajo se estudiarán las propiedades al flujo de la sangre con altos niveles de colesterol, empleando la ecuación constitutiva de Bautista-Manero-Puig (BMP), la cual acopla una ecuación convectiva superior de Maxwell con una de tipo cinético propuesta por Fredrickson. Este modelo describe un conjunto de ecuaciones diferenciales parciales no lineales acopladas en el tensor de esfuerzos y rapidez de deformación. La ecuación cinética describe la evolución de la viscosidad debido a dos mecanismos: el primero relaciona procesos de estructuración y el segundo al trabajo irreversible realizado sobre el sistema para romper las estructuras formadas por los eritrocitos dentro del fluido sanguíneo.

I MARCO TEÓRICO

1.1 Fundamentos de reología

La reología es la ciencia que estudia el flujo y la deformación de los materiales, las propiedades de estos varían en función de su composición y la temperatura, así como del tiempo y la forma en la que perturben. Las propiedades reológica se pueden definir como la relación existente entre las fuerzas aplicadas al sistema y la respuesta del material a dichas fuerzas , ya sea por acción de un flujo o una deformación. Todo material se va a deformar en función de sus propiedades mecánicas y la fuerza aplicada al mismo [22,28]. En esta clasificación, una de las ecuaciones más simples es el modelo newtoniano o la ley de Newton, la cual puede ser escrita en términos matemáticos como:

$$\underline{\underline{\sigma}} = 2\eta_0 \underline{\underline{D}} \quad (1)$$

Donde:

$\underline{\underline{\sigma}}$ es el tensor de esfuerzos

η_0 es la viscosidad a bajas velocidades de deformación expresada en [Pa s]

$\underline{\underline{D}}$ tensor de rapidez de deformación

Por otro lado, la elasticidad está regida por la ley de Hooke (ecuación 2) en donde el esfuerzo es proporcional a la deformación e independiente a la velocidad de deformación.

$$\underline{\underline{\sigma}} = G \underline{\underline{\gamma}} \quad (2)$$

Donde:

$\underline{\underline{\sigma}}$ es el tensor de esfuerzos

G es el módulo de rigidez del material

$\underline{\underline{\gamma}}$ es el tensor de deformación

Por otro lado, una de las propiedades intrínsecas más importantes relacionadas con la resistencia que tiene un medio al ser deformado continua e irreversiblemente es la función viscosidad la cual en su forma más general es una función del tipo de flujo., ecuación 3.

$$\eta = \eta(\underline{\underline{D}}) \quad (3)$$

Un caso especial es aquel en donde es constante y no depende del tipo de flujo por ejemplo donde la viscosidad es constante ($\eta = cte$). Este tipo de fluidos se conocen como newtonianos. Dentro de la reología existen muchos modelos que son aplicables a diferentes tipos de fluidos, cada uno de ellos describe un comportamiento particular y es expresado con una ecuación en función de la respuesta mecánica y de la deformación aplicada. En la tabla 1 se resumen los modelos más comúnmente utilizados en el área de la reología y la expresión matemática de cada uno de ellos.

Modelos de flujo independientes del tiempo	
Clasificación	Expresión
Newtoniano	$\sigma = \eta \dot{\gamma}$
Ley de la potencia	$\sigma = K \dot{\gamma}^n$
Bingham	$\sigma = \eta \dot{\gamma} + \sigma_0$
Cross	$n_a = n_\infty + \frac{n_0 - n_\infty}{1 + (a_c \dot{\gamma})^m}$
Carreau	$n_a = n_\infty + \frac{n_0 - n_\infty}{\left[1 + (a_c \dot{\gamma})^2\right]^m}$

Tabla 1.-Modelos de flujo. Donde σ , es el esfuerzo cortante [Pa], n_a es la viscosidad aparente [Pa s], g es la velocidad de corte [1/s], k es la constante de viscosidad [m²s⁻²], h es la

viscosidad dinámica [Pa s], ρ es la densidad (kg m^3), τ_0 es la tensión de corte, h_∞ límite de viscosidad del esfuerzo cortante [Pa s], m es el comportamiento del flujo .

1.1.1 Fundamento de hemoreología

Al analizar los flujos de sangre, en general se está interesado en cómo la sangre responde a diferentes fuerzas como: gradientes de presión, las tensiones tangenciales, etc [3]. En general el procedimiento que sigue la mecánica de fluidos para predecir cómo un flujo responde a las fuerzas aplicadas sobre él consta de 3 pasos:

1. Consideración de todas las fuerzas que se ejercen sobre un volumen infinitesimal de fluido. Esto se hace uso del principio físico conocido como la conservación del momentum, y los resultados en las ecuaciones que relacionan las fuerzas a los gradientes de velocidad.
2. Introducción de ecuaciones reológicas ("constitutivas") específicas para cada tipo de fluido. Estas ecuaciones indican cómo el líquido responde a las fuerzas, y se refieren a las fuerzas de la velocidad resultante gradientes. Las ecuaciones reológicas contienen líquido características específicas (Viscosidad, por ejemplo, aparentemente en función de la velocidad de corte).
3. La sustitución de las ecuaciones reológicas dentro de las ecuaciones de conservación de momentum, y la integración de las diferenciales resultantes para obtener las relaciones macroscópicas, como las tasas de flujo y los gradientes de presión. [3]

1.2 Clasificación de los fluidos.

Un fluido es una sustancia que se deforma de manera continua mientras se le aplica una fuerza sobre él, y al ya no existir esta fuerza dicha sustancia deja de deformarse. Reológicamente los fluidos se clasifican en función de la relación existente entre la fuerza aplicada y la deformación que el fluido sufre. Además un fluido es considerado como un medio continuo, esto quiere decir que sus propiedades varían muy poco a lo largo de sí mismo

(isotropía) , por esta razón es posible analizarlo mediante ecuaciones diferenciales [4].

Finalmente el comportamiento de los fluidos se clasifica en 5 principales tipos y como se puede observar en la figura 1, esta gráfica muestra el esfuerzo cortante en función de la velocidad de deformación de cada tipo de fluido.

1. Newtonianos, como el agua, la gasolina, el vino y algunos aceites minerales
2. Dilatantes, como soluciones muy concentradas de azúcar, almidón de maíz o arroz.
3. Pseudoplásticos, como barro y algunos coloides
4. Plástico de Bingham, como el barro y algunos coloides
5. Plástico-HB, algunos polímeros

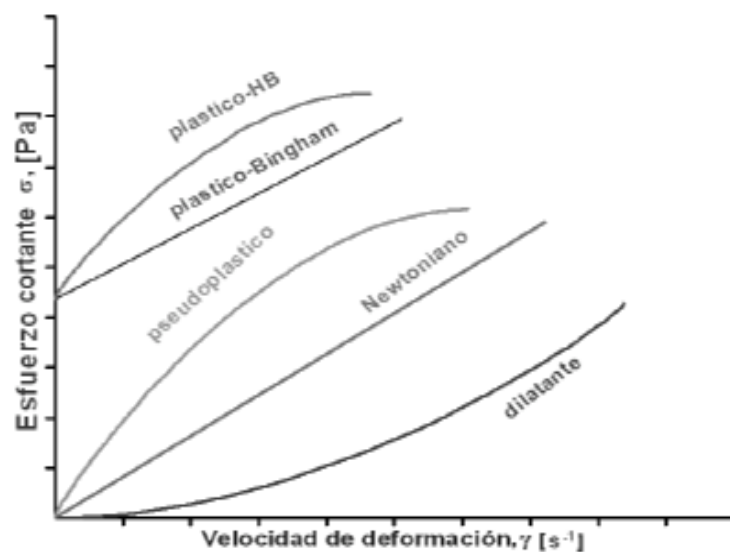


Figura 1.-Perfil reológico de diferentes fluidos.

1.3 Estudio de la sangre

La sangre humana esta compuesta principalmente por dos componentes, el plasma que corresponde aproximadamente al 80 % del volumen de una muestra y el 20 % restante corresponde a la parte solida de la sangre, los eritrocitos, leucocitos y plaquetas[18].

Además de el líquido cerebro espinal, el cual provee de nutrimentos, soporte mecánico y protección inmunitaria al sistema nervioso central, la sangre juega un papel en extremo crucial en la homeostasis y reostasis de los seres vivos, este fluido provee de nutrimentos, oxigenación, y energía a los tejidos de todo el cuerpo, desde el cerebro hasta los pies.

1.4 Importancia del colesterol en el cuerpo humano

Entre los lípidos plasmáticos está el colesterol, además de triglicéridos, fosfolípidos, ácidos grasos libres entre otros. En particular el colesterol es una moléculas que naturalmente se encuentra en el cuerpo humano, tanto en su forma libre como en su forma esterificada (60-70 % del colesterol total).

El aporte de colesterol al organismo puede ser de origen endógeno que es producido por el hígado y otros órganos, y de origen exógeno, el cuál proviene de la ingesta de alimentos.

Aunque el colesterol esta presente en todas las células del cuerpo, su descomposición y excreción solo es realizada vía hepática; forma además componente principal de las membranas celulares y es precursor de ácidos biliares y hormonas esteroideas.

La biosíntesis de colesterol se ve modificada ya sea por cuestiones de alimentación (consumir muchas grasas saturadas) o por motivos patológicos como la hipercolesterolemia familiar; esta última es una enfermedad de carácter genético causada por un defecto en el cromosoma 19 [3]. Este defecto hace que el cuerpo sea incapaz de eliminar la lipoproteína de baja densidad (colesterol LDL o "malo") de la sangre. Lo que provoca niveles altos de colesterol LDL en la sangre, que genera un estrechamiento de las arterias por acumulación de colesterol. Aquellas personas con hipercolesterolemia familiar tienen mayor probabilidad de cardiopatías a una edad más temprana. La afección se transmite de manera característica de padres a hijos en forma autosómica dominante, lo cual significa que sólo se necesita recibir el gen anormal de uno de los padres para heredar la enfermedad [27].

1.5 Agregación de células sanguíneas

La agregación de las células sanguíneas es un proceso el cual se ve inducido por factores biológicos, tales como las interacciones de moléculas de alto peso absorbidas en la superficie de las células sanguíneas como el colesterol [20]. De esta razón se desprende que la hemoreología puede relacionar las propiedades mecánicas con las bioquímicas. Con sus obvias limitantes biológicas, la formación de estructuras se ve íntimamente relacionado con la presencia de moléculas tales como el colesterol y el estudio de estas dependerá de la velocidad de flujo a la cual se sometan. Cuyas consecuencias hacia la salud son muy importantes. En las paredes de las venas y arterias se comienza a acumular colesterol, dando lugar a la formación de la placa aterosclerótica tal y como la figura 2 lo esquematiza.

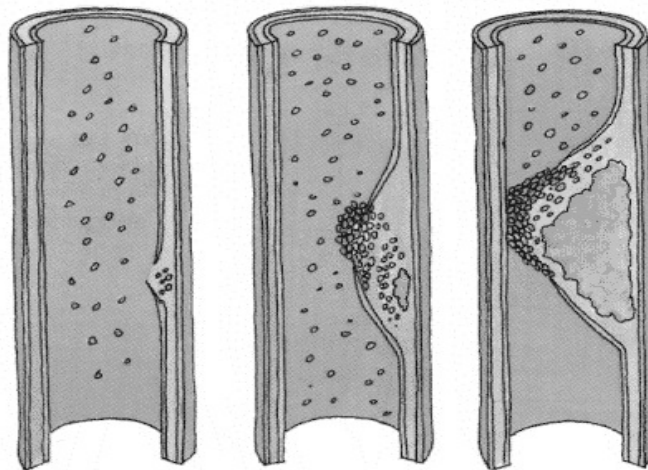


Fig.-2 Representación de la acumulación de la placa aterosclerótica.

La geometría particular y la superficie irregular de la placa también modifica los patrones de flujo, posiblemente contribuyen a la probabilidad de rotura de la placa y la trombosis oclusiva [26].

1.6 Fluidos viscoelásticos

Este concepto hace referencia a un tipo de fluidos donde se presenta la coexistencia de propiedades elásticas y viscosas, particularmente la saliva, la sangre, el semen y en general cualquier fluido biológico se comporta de esta

manera. La ecuación matemática más sencilla que relaciona las propiedades de este tipo de fluidos es la ecuación de Maxwell ecuación 4.

$$\underline{\underline{\sigma}} + \lambda_0 \frac{\partial}{\partial t} \underline{\underline{\sigma}} = 2\eta_0 \underline{\underline{D}} \quad (4)$$

Para la ecuación de Maxwell, $\underline{\underline{\sigma}}$ es el esfuerzo cortante aplicado al fluido, λ_0 es el tiempo de relajación del sistema, $\frac{\partial}{\partial t} \underline{\underline{\sigma}}$ es la derivada temporal del tensor de esfuerzo, η_0 se refiere la viscosidad del fluido y finalmente $\underline{\underline{D}}$ es el tensor rapidez de deformación el cual es la parte simétrica del tensor gradiente de velocidad.

Los fluidos viscoelásticos se deforman instantáneamente por acción de una fuerza. En el momento inicial, el material en cuestión fluye regido por un modelo reológico, de modo que la tensión se relaja al instante de que el material llegue a un estado de equilibrio, cuando el tiempo tiende a infinito, la tensión se ha relajado totalmente, si se retira la tensión en cualquier momento antes de la relajación, el material recuperara sus condiciones estructurales iniciales [4]. El comportamiento viscoelástico se describe de adecuadamente mediante ecuaciones diferenciales de coeficientes constantes, en las que la relación entre el esfuerzo y la deformación son temporalmente dependientes [25]. El modelo multimodal de Maxwell es ampliamente empleado para la descripción de este tipo de comportamientos.

1.6.1 Régimen de viscoelasticidad lineal

Este concepto hace referencia a la zona en la cual la deformación aplicada a un material es lo suficientemente pequeña para no modificar el estado de equilibrio; donde las propiedades reológicas sean independientes de la magnitud de esfuerzo aplicado y la relación entre esfuerzo-deformación y tiempo puedan ser descritas mediante ecuaciones constitutivas.

Como anteriormente se ha definido, los fluidos viscoelástico son aquellos en los que se presenta la coexistencia de un comportamiento elástico y viscoso; esta propiedades es característica de fluidos compuestos por grandes cadenas

o estructuras. La respuesta dinámica de estos materiales se emplea para elucidar los aspectos estructurales de un sistema a una escala macroscópica [25].

2 Ecuaciones constitutivas

Las ecuaciones constitutivas son aquellas que relacionan tensión y deformación, y en las que pueden intervenir también otras magnitudes como temperatura, velocidad de deformación, deformaciones plásticas acumuladas, variables de endurecimiento y cualquier otra propiedad mecánica relacionada con el material analizado.

2.1 Ecuación constitutiva de Bautista-Manero-Puig

Debido a la naturaleza compleja de la sangre un modelo constitutivo no puede reproducir la dinámica de flujo y los procesos de formación y destrucción de la microestructura debido al flujo. Aun los modelos moleculares utilizados para predecir las propiedades reológicas de estos materiales como son los tiempos viscoelásticos de Maxwell a bajo y alto corte respectivamente, los tiempos de ruptura y de reestructuración falla debido a la polidispersidad del material, es decir a los diferentes tamaños de cadena. Por esta razón, los modelos cinéticos que describe los cambios del material por efecto del los procesos de relajación y construcción de la estructura debido al flujo. Uno de los modelos cinéticos más exitosos en la última década es el modelo BMP, el cual has sido utilizado en la descripción de fluidos complejos que se estructuran bajo flujo son: (i) Sistemas micelares tipo gusano, cristales líquidos liotrópicos (son sistemas que dependen fuertemente de la posición y concentración), polímeros asociativos que presentan un comportamiento similar al de las micelas gigante, nanocompuestos. Otra de las razón para utilizar este modelo es su simpleza matemática en comparación con otros modelos cinéticos descritos en la naturaleza (De Kee, Phan-Thien-Tanner, Marrucci, etc). Por último todas las propiedades de este modelo pueden ser calculadas mediante experimentos reológicos en estado estacionario y no estacionario y poseen una interpretación física. El objetivo inmediato de la siguiente sección es describir los atributos

físicos y matemáticos del modelo BMP y su generalización a la versión multimodal [10, 14].

2.1.1. Modelo BMP

Bautista et al. (1999) propusieron un modelo fenomenológico que describe el estado reológico de un fluido con estructura transitoria (es importante recordar, que por estructura transitoria se entiende que la viscosidad del fluido es proporcional al número de puntos o entrecruzamientos físicos al tiempo t) el cual, resulta de acoplar la ecuación convectiva superior de Maxwell con una ecuación de evolución de la viscosidad propuesta por Fredrickson (1970). Esta ecuación en la literatura es conocida como de tipo cinético en analogía con cinética química (en este caso no se estudia la evolución de la concentración con el tiempo sino el cambio de estructura debido al flujo). El modelo BMP se describe a continuación:

$$\underline{\underline{\sigma}}(\underline{R}, t) + \frac{\eta(\underline{R}, t)}{G_0} \overset{\nabla}{\underline{\underline{\sigma}}}(\underline{R}, t) = 2\eta(\underline{R}, t) \underline{\underline{D}}(\underline{R}, t) \quad (1)$$

$$\frac{d}{dt} \ln \eta(\underline{R}, t)^\lambda = 1 - \frac{\eta(\underline{R}, t)}{\eta_0} + k\lambda \left(1 - \frac{\eta(\underline{R}, t)}{\eta_\infty} \right) \underline{\underline{\sigma}}(\underline{R}, t) : \underline{\underline{D}}(\underline{R}, t) \quad (2)$$

Donde:

$$\overset{\nabla}{\underline{\underline{\sigma}}}(\underline{R}, t) = \frac{D}{Dt} \underline{\underline{\sigma}}(\underline{R}, t) - \left(\underline{\underline{\sigma}}(\underline{R}, t) \cdot \nabla \underline{V}(\underline{R}, t) + (\nabla \underline{V}(\underline{R}, t))^T \cdot \underline{\underline{\sigma}}(\underline{R}, t) \right) \quad (3)$$

$$\frac{D}{Dt} \underline{\underline{\sigma}}(\underline{R}, t) = \left(\frac{\partial}{\partial t} + \underline{V} \cdot \nabla \right) \underline{\underline{\sigma}}(\underline{R}, t) \quad (4)$$

$$\underline{\underline{D}}(\underline{R}, t) = \frac{1}{2} \left(\nabla \underline{V}(\underline{R}, t) + (\nabla \underline{V}(\underline{R}, t))^T \right) \quad (5)$$

El sistema (1-2) representa un conjunto de ecuaciones diferenciales parciales en términos no lineales acoplada con los tensores de esfuerzos y rapidez de deformación. En la ecuación (1) $\underline{\underline{\sigma}}(\underline{R}, t)$ es el tensor de esfuerzo viscoelástico, $\eta(\underline{R}, t)$ es la función viscosidad, $\underline{\underline{D}}(\underline{R}, t)$ es el tensor rapidez de deformación el cual, es la parte simétrica del tensor gradiente de velocidad $\nabla \underline{V}(\underline{R}, t)$ definido

en la ecuación (5) y G_0 es el módulo elástico del material. En la ecuación (1) $\underline{\underline{\sigma}}^\nabla(\underline{R}, t)$ es la derivada codeformacional del tensor de esfuerzos descrita por la ecuación (3). Este operador no lineal se descompone en la diferencia entre la derivada substancial del esfuerzo, i.e., $\frac{D}{Dt}$ la cual, describe cambios espaciales y temporales en el tensor de esfuerzos en dirección de la velocidad y los productos tensoriales del esfuerzo con el tensor gradiente de velocidades y su transpuesta. Este tipo de derivadas codeformacionales, son utilizadas para desprestigiar las rotaciones instantáneas de los elementos del fluido en un sistema de coordenadas curvilíneo. Por otra parte, en la ecuación cinética (2), η_0, η_∞ son las viscosidades a rapidez de corte bajo y alto respectivamente, λ la cual es un tiempo característico asociado a la reestructuración del material y k es una constante de tipo cinético que puede ser interpretada como una medida de la desestructuración del material. Físicamente, la ecuación (2) describe la evolución de la viscosidad (estructura) debido a dos mecanismos.

El primero de ellos, es de relajación $\left(\eta(\underline{R}, t) \left(1 - \frac{\eta(\underline{R}, t)}{\eta_0} \right) \right)$ el cual, describe una transición de estructura y matemáticamente es modelado por una exponencial decreciente la cual, contiene un tiempo característico del sistema asociado con la reestructuración del material. Para ejemplificar este mecanismo, supongamos que el material posee una estructura inicial y que al ser sometida a una deformación, los entrecruzamientos se deshacen por efecto de los esfuerzos internos en el material por lo que, la estructura se modifica y los elementos del fluido se orientan bajo flujo, por consiguiente, el sistema pasa de un estado de estructura S_1 a otro S_2 y puede ser visualizado como una reacción química de primer orden de acuerdo con la reacción:



por esta razón, a las ecuaciones que describen este tipo de procesos, se les conoce en la literatura como de tipo cinético. El segundo término de (2) está asociado con el trabajo irreversible para modificar la estructura del material

definido como el doble producto tensorial del esfuerzo con el tensor rapidez de deformación, i.e., $\left(k\lambda\eta(\underline{R},t) \left(1 - \frac{\eta(\underline{R},t)}{\eta_\infty} \right) \underline{\underline{\sigma}}(\underline{R},t) : \underline{\underline{D}}(\underline{R},t) \right)$. En la expresión anterior, la constante cinética k es una medida del grado de destrucción de un material sometido a flujo. Una constante con valor pequeño, i.e., $k = 1$ implica un fluido con viscosidad constante; por otro lado, una constante grande, i.e., $k \gg 1$ implica un fluido no newtoniano viscoelástico. El modelo BMP ha sido probado exitosamente en trabajos teóricos y experimentales, en diferentes situaciones de flujo (flujo cortante simple, flujo extensional, flujo oscilatorio, etc). Por otra parte, ha reproducido datos reométricos en flujo cortante simple en sistemas micelares (CTAT y EHAC).

En la literatura existen otro tipo de modelos y ecuaciones cinéticas que intentan describir el estado reológico de un fluido con estructura transitoria todos ellos se apegan en cierto grado a la realidad física de estos sistemas. Sin embargo su estructura matemática es más complicada que el modelo BMP y por consiguiente poseen una mayor cantidad de parámetros materiales que obscurecen su interpretación física. Por lo tanto, de acuerdo con los argumentos expuestos antes, el modelo BMP resulta el más indicado para los fines de este trabajo, debido a su simplicidad matemática y el hecho de que todos sus parámetros pueden ser calculados mediante experimentos reológicos en estado estacionario y no estacionario y además, poseen interpretación física (Bautista et al. 2002).

2.1.2 Estado estacionario del modelo (BMP)

En estado estacionario, las ecuaciones tienen la siguiente representación y significado físico

$$\zeta^{-1}(\underline{R}) \underline{\underline{\sigma}}(\underline{R}) + \frac{\eta_0}{G_0} \overset{\nabla}{\underline{\underline{\sigma}}}(\underline{R}) = 2\eta_0 \underline{\underline{D}}(\underline{R}); \quad \zeta(\underline{R}) = \frac{\eta(\underline{R})}{\eta_0} = \frac{1 + k\lambda \underline{\underline{\sigma}}(\underline{R}) : \underline{\underline{D}}(\underline{R})}{1 + k\lambda B \underline{\underline{\sigma}}(\underline{R}) : \underline{\underline{D}}(\underline{R})} \quad (7)$$

donde

$$\overset{\nabla}{\underline{\underline{\sigma}}}(\underline{R}) = (\underline{V} \cdot \nabla) \underline{\underline{\sigma}}(\underline{R}) - \left(\underline{\underline{\sigma}}(\underline{R}) \cdot \nabla \underline{V}(\underline{R}) + (\nabla \underline{V}(\underline{R}))^T \cdot \underline{\underline{\sigma}}(\underline{R}) \right) \quad (8)$$

$$\underline{\underline{D}}(\underline{R}) = \frac{1}{2} \left(\nabla \underline{V}(\underline{R}) + \left(\underline{\underline{N}}(\underline{R}) \right)^T \right) \quad (9)$$

Es importante resaltar, que el ζ^{-1} es un parámetro estructural que cuantifica el cambio de la estructura desde un estado de referencia. En este caso el estado de referencia del sistema es la viscosidad a corte bajo, i.e., η_0 . EL parámetro estructural ζ^{-1} depende del producto $k\lambda$ y del cociente de viscosidades a altos y bajos cortes respectivamente B . Físicamente el primer parámetro se puede interpretar como el inverso de una energía asociada con los procesos cinéticos y de estructuración del material, y el segundo parámetro es una medida de estructura a bajo y alto corte respectivamente. Si $B \gg 1$ el número de puntos estructurales es mayor a rapidez de deformación baja que a rapidez de deformación alta por lo que el sistema en estado estacionario presenta un comportamiento adelgazante al corte. Por otra parte si a bajo corte el número de puntos estructurales es menor que a alto, el sistema experimenta transiciones de menor a mayor estructura por lo que el comportamiento es engrosante al corte.

Varios casos particulares se pueden presentar en la ecuación (5) dependiendo del valor de los parámetros materiales $k\lambda$ y $B = \eta_\infty / \eta_0$ los cuales son analizados a continuación:

$$(i) \quad \lim_{B \rightarrow 1} \zeta(\underline{R}) = 1 \quad (\text{Newtoniano})$$

$$(ii) \quad \lim_{B \rightarrow 0} \zeta(\underline{R}) = 1 + k\lambda \underline{\underline{\sigma}} : \underline{\underline{D}}$$

(Una primera zona constante seguida de una tipo ley de potencia)

$$(iii) \quad \lim_{k\lambda \rightarrow 0} \zeta(\underline{R}) = 1 \quad (\text{Newtoniano})$$

$$(iv) \quad \lim_{k\lambda \rightarrow \infty} \zeta(\underline{R}) = B^{-1} \quad (\text{Engrosante al corte})$$

2.1.3 Viscoelasticidad Lineal

En el régimen de viscoelasticidad lineal, la función viscosidad es constante, y las contribuciones no lineales de la derivada convectiva superior de Maxwell son cero,

$$\underline{\underline{\sigma}}^{\nabla}(\underline{R}, t) = \frac{\partial}{\partial t} \underline{\underline{\sigma}}(\underline{R}, t) + \underbrace{(\underline{V} \cdot \nabla) \underline{\underline{\sigma}}(\underline{R}, t) - \left(\underline{\underline{\sigma}}(\underline{R}, t) \cdot \nabla \underline{V}(\underline{R}, t) + (\nabla \underline{V}(\underline{R}, t))^T \cdot \underline{\underline{\sigma}}(\underline{R}, t) \right)}_{=0}$$

(10)

por lo que la derivada convectiva superior de Maxwell se simplifica a la derivada parcial con respecto al tiempo $\underline{\underline{\sigma}}^{\nabla}(\underline{R}, t) \rightarrow \frac{\partial}{\partial t} \underline{\underline{\sigma}}(\underline{R}, t)$, por lo que el modelo BMP toma la forma:

$$\underline{\underline{\sigma}}(\underline{R}, t) + \frac{\eta_0}{G_0} \frac{\partial}{\partial t} \underline{\underline{\sigma}}(\underline{R}, t) = 2\eta_0 \underline{\underline{D}}(\underline{R}, t) \quad (11)$$

En donde

$$\underline{\underline{D}}(\underline{R}, t) = \frac{1}{2} \left(\nabla \underline{V}(\underline{R}, t) + (\nabla \underline{V}(\underline{R}, t))^T \right) \quad (12)$$

3. Sistemas de Flujo

3.1 Flujo cortante simple en estado no estacionario

En este tipo de flujo, el tensor gradiente de deformación solo contiene elementos cortantes por lo que la matriz se expresa de la siguiente forma:

$$\nabla \underline{V} = \overset{g}{\gamma} \begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}; \quad \underline{\underline{\sigma}} = \begin{pmatrix} \sigma_{11} & \sigma_{12} & 0 \\ \sigma_{12} & \sigma_{22} & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_{33} \end{pmatrix}; \quad 2\underline{\underline{D}} = \overset{g}{\gamma} \begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad (13)$$

Sustituyendo estas matrices en la ecuación de Bautista-Manero Unimodal, tenemos las siguientes ecuaciones:

$$\sigma_{12} + \eta \left(\dot{\gamma}_{12} \right) G_0^{-1} \frac{d}{dt} \sigma_{12} - \eta \left(\dot{\gamma}_{12} \right) G_0^{-1} \dot{\gamma}_{12} \sigma_{22} = \eta \left(\dot{\gamma}_{12} \right) \dot{\gamma}_{12} \quad (14)$$

$$\sigma_{11} + \eta \left(\dot{\gamma}_{12} \right) G_0^{-1} \frac{d}{dt} \sigma_{11} = 2G_0^{-1} \dot{\gamma}_{12} \sigma_{12} \eta \left(\dot{\gamma}_{12} \right) \quad (15)$$

$$\sigma_{22} + \eta \left(\dot{\gamma}_{12} \right) G_0^{-1} \frac{d}{dt} \sigma_{22} = 0 \quad (16)$$

$$\sigma_{33} + \eta \left(\dot{\gamma}_{12} \right) G_0^{-1} \frac{d}{dt} \sigma_{33} = 0 \quad (17)$$

$$\frac{d}{dt} \text{Ln} \left(\frac{\eta \left(\dot{\gamma}_{12} \right)}{\eta_0} \right)^\lambda = 1 - \frac{\eta \left(\dot{\gamma}_{12} \right)}{\eta_0} + k\lambda \left(1 - \text{B} \frac{\eta \left(\dot{\gamma}_{12} \right)}{\eta_0} \right) \sigma_{12} \dot{\gamma}_{12} \quad (18)$$

3.2 Flujo cortante simple en estado estacionario

$$\sigma_{12} - \eta \left(\dot{\gamma}_{12} \right) G_0^{-1} \dot{\gamma}_{12} \sigma_{22} = \eta \left(\dot{\gamma}_{12} \right) \dot{\gamma}_{12} \quad (19)$$

$$\sigma_{11} = 2G_0^{-1} \dot{\gamma}_{12} \sigma_{12} \eta \left(\dot{\gamma}_{12} \right) = \frac{2}{G_0} \sigma_{12}^2 \quad (20)$$

$$\sigma_{22} = \sigma_{33} = 0 \quad (21)$$

$$1 - \frac{\eta \left(\dot{\gamma}_{12} \right)}{\eta_0} + k\lambda \left(1 - \text{B} \frac{\eta \left(\dot{\gamma}_{12} \right)}{\eta_0} \right) \sigma_{12} \dot{\gamma}_{12} = 0 \quad (22)$$

Sustituyendo la ecuación cinética en la de la rapidez de deformación obtenemos:

$$\sigma_{12} = \frac{k\eta_0\lambda\dot{\gamma}_{12}-1 + \sqrt{\left(k\eta_0\lambda\dot{\gamma}_{12}-1\right)^2 + k\frac{\eta_0^2}{\eta_\infty}\lambda\dot{\gamma}_{12}}}{2k\lambda\dot{\gamma}_{12}} \quad (23)$$

$$\eta\left(\dot{\gamma}_{12}\right) = \frac{\sigma_{12}}{\dot{\gamma}_{12}} \quad (24)$$

$$N_1 = \sigma_{11} - \sigma_{22} \quad (25)$$

$$N_2 = \sigma_{22} - \sigma_{33} = 0 \quad (26)$$

3.3 Flujo oscilatorio a bajas frecuencias

En este caso, el modelo BMP se reduce al modelo de Maxwell

$$\underline{\underline{\sigma}}(R,t) + \lambda_0 \frac{\partial}{\partial t} \underline{\underline{\sigma}}(R,t) = 2\eta_0 \underline{\underline{D}}(R,t) \quad (26)$$

Aplicando el operador de Laplace al modelo de Maxwell, se tiene lo siguiente:

$$\sigma(s) + \lambda_0 (s\sigma(s) - \sigma(0)) = \eta_0 \gamma(s) \quad (27)$$

Con la condición inicial $\underline{\underline{\sigma}}(0) = \underline{\underline{0}}$ y cambiando al espacio de Fourier, i.e., $s \rightarrow i\omega$, se tiene lo siguiente:

$$\eta(s) = \frac{\sigma(s)}{\gamma(s)} = \eta_0 \frac{1}{1 + i\lambda_0\omega} \quad (28)$$

$$\eta'(\omega) - i\eta''(\omega) = \eta_0 \frac{1}{1 + i\lambda_0\omega} \cdot \frac{1 - i\lambda_0\omega}{1 - i\lambda_0\omega} = G_0\lambda_0 \left\{ \frac{1}{1 + \lambda_0^2\omega^2} \quad i \frac{\lambda_0\omega}{1 + \lambda_0^2\omega^2} \right\} \quad (29)$$

Igualando ambos miembros de la ecuación tenemos lo siguiente:

$$\eta'(\omega) = \frac{G_0\lambda_0}{1 + \left(\frac{\eta_0}{G_0}\right)\omega^2}; \eta''(\omega) = \frac{\eta_0\lambda_0\omega}{1 + \left(\frac{\eta_0}{G_0}\right)\omega^2} \quad (30)$$

y recordando que los módulos y viscosidades complejas están dados por las siguientes expresiones:

$$G''(\omega) = \omega\eta'(\omega); \quad G'(\omega) = \omega\eta''(\omega) \quad (31)$$

Po ultimo, igualando las ecuaciones obtenemos:

$$G''(\omega) = G_0 \frac{\lambda_0 \omega}{1 + \left(\frac{\eta_0}{G_0}\right) \omega^2}; \quad G'(\omega) = G_0 \frac{\lambda_0^2 \omega^2}{1 + \left(\frac{\eta_0}{G_0}\right) \omega^2} \quad (32)$$

G' y G'' son los módulos de almacenamiento y perdida del modelo de Maxwell.. Estas expresiones describen las propiedades viscoelásticas del material a través de la variación de la frecuencia. Un hecho importante, es cuando se igualan las dos expresiones: $\lambda_0 = 1/\omega_{int}$, se obtiene el tiempo viscoelástico de Maxwell a frecuencias bajas por lo que este sistema de flujo, permite calcular una propiedad material del liquido en al zona viscoelástica lineal. Por otra parte, al aumentar la frecuencia, i.e., $1 + \left(\frac{\eta_0}{G_0}\right) \omega^2 \cong \left(\frac{\eta_0}{G_0}\right) \omega^2$, el sistema se aproxima a las expresiones:

$$G''(\omega) \approx \frac{G_0}{\omega}; \quad G'(\omega) \approx G_0 \quad (33)$$

Por lo que se tendría el valor del modulo elástico G_0 en la zona donde es independiente de la frecuencia. Un hecho importante, de este modelo es su sencillez en comparación con otros modelos viscoelásticos (Jeffrey, Pierre Saramito, Busmina, etc).

3.4 Modelo multimodal Bautista-Manero-Puig (BMP)

El modelo de Bautista-Manero-Puig (BMP) es empleado para la predicción de datos reológicos, en flujo cortante y elongación de soluciones poliméricas o que tiendan a formar estructuras. Se presentan las ecuaciones constitutivas para la i-ésima contribución al esfuerzo [9,11]

$$\underline{\underline{\sigma}} = \sum_{j=1}^N \underline{\underline{\sigma}}_j \quad (42)$$

$$\underline{\underline{\sigma}} + \lambda_{0i} \overset{\nabla}{\xi}_i \underline{\underline{\sigma}} = 2\eta_{0i} \underline{\underline{D}} \quad (43)$$

$$(44)$$

$\frac{d}{dt} \ln \xi_i^\lambda = 1 - \xi_i + \beta_i (1 - B_i \xi_i) \underline{\underline{\sigma}}_i : \underline{\underline{D}}$ Donde $\underline{\underline{\sigma}}$ y $\underline{\underline{D}}$ son los tensores de esfuerzo y velocidad de deformación respectivamente, $\overset{\nabla}{\underline{\underline{\sigma}}}$ es la derivada convectiva superior del tensor de esfuerzo, $\underline{\underline{\sigma}}_i, \lambda_i, \eta_i$ y G_{0i} , son el tensor de esfuerzo, tiempo de relajación del material, viscosidad y el modulo elástico del corte. A_i es un parámetro de estructuración, $\lambda_0, \lambda_\infty$ y λ son los tiempos de relajación de Maxwell, el tiempo de relajación a altas frecuencias y el tiempo de relajación de la estructura, i hace referencia al número de modo del espectro de tiempos de relajación. Cuando el valor de i es igual a 1, el sistema es unimodal y la ecuación (5) se convierte en la ecuación convectiva del modelo de Maxwell que a su vez es una función escalar de A . Los límites de A son 1 para flujos lentos y λ_0 y λ_∞ en flujos rápidos.

El modelo antes mencionado se emplea haciendo una regresión no lineal de los datos experimentales, obteniendo los tiempos característicos del fluido sanguíneo y sus respectivas diferencias en función de la concentración de colesterol presente en las muestras.

3.4.1 Flujo cortante en estado estacionario

En flujo cortante simple, la viscosidad como fue demostrado para el caso unimodal es la solución de una ecuación cuadrática cuyo solución fue explicada en las secciones anteriores. Utilizando el principio de superposición se tiene la siguiente ecuación generalizada para la viscosidad cortante:

$$\eta(\dot{\gamma}) = \sum_{i=1}^N \eta_i(\dot{\gamma}) = \sum_{i=1}^N \frac{\beta_i \eta_{0i} \dot{\gamma}^{-2} - 1 + \left[\left(\beta_i \eta_{0i} \dot{\gamma}^{-2} - 1 \right)^2 + 4 \beta_i \eta_{0i} B_i \dot{\gamma}^{-2} \right]^{1/2}}{2 \beta_i B_i \dot{\gamma}^{-2}} \quad (45)$$

En donde, la viscosidad a corte bajo del nodo-i esta dado por: $\eta_{0i} = G_{0i} \lambda_{0i}$. Los límites a bajo y alto corte están dados por las ecuaciones:

$$\eta(\dot{\gamma}) \rightarrow \sum_{i=1}^N \eta_{0i} = \eta_0; \dot{\gamma} \rightarrow 0 \quad (46)$$

$$\eta(\dot{\gamma}) \rightarrow \sum_{i=1}^N \eta_{0i} B_i^{-1} = \eta_{\infty}; \dot{\gamma} \rightarrow \infty \quad (47)$$

La ecuación (45) posee dos límites a moderados cortes y a altos. Para rapidezces de deformación moderadas toma la forma:

$$\eta(\dot{\gamma}) = \sum_{i=1}^N \eta_i(\dot{\gamma}) = \sum_{i=1}^N \frac{\left[1 + 4 \beta_i \eta_{0i} B_i \dot{\gamma}^{-2} \right]^{1/2} - 1}{2 \beta_i B_i \dot{\gamma}^{-2}} \quad (48)$$

En este punto, cuando el esfuerzo cortante se incrementa, la viscosidad toma la forma asintótica

$$\eta(\dot{\gamma}) = \sum_{i=1}^N \frac{\eta_{0i}}{\lambda_{0i}} \left(\frac{\lambda_{\infty i}}{\lambda_i} \right)^{1/2} \dot{\gamma}^{-1} \quad (49)$$

3.4.2 Flujo oscilatorio

De la misma manera como el flujo cortante en estado estacionario, y utilizando el principio de superposición de Boltzmann, en el intervalo de pequeñas deformaciones los módulos $G''(\omega)$ $G'(\omega)$ toman la formula general:

$$G'(\omega) = \sum_{i=1}^N G_{0i} \frac{\omega^2 \lambda_{0i}^2}{1 + \omega^2 \lambda_{0i}^2} \quad ; \quad G''(\omega) = \sum_{i=1}^N G_{0i} \frac{\omega \lambda_{0i}}{1 + \omega^2 \lambda_{0i}^2} \quad (50)$$

Donde, tenemos que:

G = Módulo de rigidez

G' = Módulo de almacenamiento

G'' = Módulo de pérdida

η_0 = Viscosidad a bajas velocidades de cizalla simple

λ = tiempo de relajación de esfuerzos

ω = Frecuencia de oscilación

Las ecuaciones (45) y (50) son las más importantes de esta sección y son punto de partida en el ajuste de los datos reométricos en flujo en estado estacionario y flujo oscilatorio. En las siguientes secciones, se discutirá y explicaran los procedimientos experimentales en la preparación de la muestra y obtención de los datos reométricos.

En la viscoelasticidad lineal las funciones materiales: los módulos de almacenamiento, G' y de pérdida, G'', indican la cantidad de energía que se almacena en el material en cada ciclo de deformación, y el último es un indicativo de la cantidad de energía disipada durante cada ciclo de deformación. De esta manera, para un sólido perfectamente elástico, donde toda la energía se almacena y se recupera en cada ciclo, G' tendrá un valor de cero y el esfuerzo y la deformación estarán en fase ($d=0$); contrariamente, para un líquido perfectamente viscoso, donde toda la energía se disipa en forma de calor, G'' tendrá un valor de cero y el esfuerzo y la deformación estarán desfasados 90°. Por lo tanto, para un material viscoelástico donde tanto la componente elástica como la viscosa están presentes, el ángulo de desfasamiento (d) tendrá un valor intermedio entre 0° y 90° [25].

II OBJETIVOS

- Caracterización reométrica de un fluido biorreológico (sangre con una concentración elevada colesterol) y la forma en que se forman y destruyen las estructura debido al flujo, a través de distintas pruebas reológicas en estado estacionario y no estacionario.
- Modelar los datos reométricos mediante la ecuación constitutiva multimodal Bautista-Manero-Puig (BMP), las propiedades reológicas y de flujo de la sangre.
- Obtener una interpretación física de las propiedades materiales del sistema (tiempos de relajación, tiempos de restructuración, módulos elásticos y constantes cinéticas) en función de la cantidad de colesterol total presente en una muestra.
- Establecer una base de datos con futuras aplicaciones diagnosticas y preventivas.

III JUSTIFICACIÓN

Existe poca información que existe acerca de la relación de las propiedades mecánicas y dinámica que tiene la sangre humana y su repercusión en la salud; además de ofrecer una interpretación física y matemática de dichas propiedades mediante un modelo fenomenológico de formación y destrucción de la estructura. Por otra parte, los resultados de esta investigación son punto de partida en investigación básica y aplicaciones tecnológicas en diferente áreas de la medicina. Este trabajo representa un gran avance en el área de la biorreología empleando no dos modelos diferentes, sino uno el de Bautista-Manero-Puig que contiene como caso particular al Multimodal de Maxwell.

Este estudio en particular tiene un impacto importante en el estudio de las enfermedades crónicas metabólicas y su repercusión física, además de

ofrecer aplicaciones en la investigación básica y tecnológica con los resultados obtenidos.

IV HIPÓTESIS

Si la sangre con niveles elevados de colesterol modifica sus propiedades reológicas, esta se puede analizar como función de los procesos de formación y destrucción de la estructuras debido a los mecanismos de relajación, cinéticos y difusivos.

La sangre al contener partículas en suspensión que tienden a interactuar entre si formando estructuras más complejas, esta se comportará como un fluido viscoelástico.

Debido a la naturaleza compleja de la sangre como un fluido de reología muy compleja, se utilizará la ecuación constitutiva multimodal BMP para la descripción reológica y de flujo en función de las propiedades materiales y su relación con el contenido de colesterol en las muestra.

V DESARROLLO EXPERIMENTAL

5.1 Materiales

Para el estudio reológico de muestras de sangre con altos niveles de colesterol, se empleó el siguiente material:

- Reómetro de esfuerzos controlados ARG2 (TA Instruments®) con una geometría de cono plato de 60 mm de diámetro, con un ángulo de 1° y una separación del plato estacionario y el cono truncado (gap) 24 mm.
- Sangre con anticoagulante (EDTA-Heparina) extraída por punción venosa a pacientes con niveles de colesterol sanguíneo normal y elevados.
- Software de análisis de datos “Data Analysis” incluido con el reómetro.
- Wolfram Mathematica 7 ® para el posterior modelado de los datos con la ecuación constitutiva de BMP y la ecuación BMP multimodal para las pruebas de flujo en estado estacionario y oscilatorio respectivamente.

5.2 Métodos

5.2.1 Obtención de la muestra de sangre

La sangre fue obtenida por punción venosa, creando turgencia al obstruir parcialmente el paso del fluido sanguíneo mediante un torniquete aplicado a la altura del músculo bíceps del paciente que servirá como sujeto de estudio. La toma de muestra se realizó en el laboratorio de fisiología del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chavez” por personal especializado (flebotomistas), posteriormente la sangre extraída es colocada en tubos de ensayo con EDTA-Heparina, uno de ellos usado para la caracterización reológica y otro para la prueba bioquímica de cuantificación de colesterol.

5.2.2 Caracterización reológica

En el laboratorio de reología, la muestra de sangre se agita dentro del mismo tubo para homogeneizar y se coloca en plato inferior del reómetro previamente limpio y seco. Después la muestra es colocada en la geometría ubicada en la parte superior del reómetro se hace descender, hasta la distancia de 24 mm (todo lo anteriormente mencionado se hace desde la interface que tiene el reómetro con un ordenador). En la interface de la sangre con el aire, se colocan unas

gotas de aceite, de tal manera que eviten la permeación de la atmósfera a la muestra, favoreciendo así la coagulación de la misma.

Se procede a hacer un barrido de deformación (0-100%) como la variable impuesta y se monitorean los módulos mecánicos del material (G' y G'') como variable de respuesta para la determinación de la zona de visco elasticidad lineal.

Una vez determinado el porcentaje de deformación en el cuál se presenta dicha zona, se procede a realizar un barrido de frecuencia de 0.1 hasta 100 rad/s, monitoreando las los módulos elástico (G') y viscoso (G'') de la muestra. Posteriormente se hace una prueba de flujo en estado estacionario en una ventana de observación de 0.1 hasta 150 s^{-1}

Todos los datos obtenidos de los ensayos de las 4 muestras de sangre, son almacenados para su posterior análisis en software Data Analysis[®] y su modelado.

5.3 EQUIPO

Uso del reómetro de esfuerzos controlados ARG2 TA INSTRUMENTS[®]

El equipo que se empleó para la caracterización de el fluido sanguíneo fue un reómetro de esfuerzos controlados ARG2 (Figura 4)

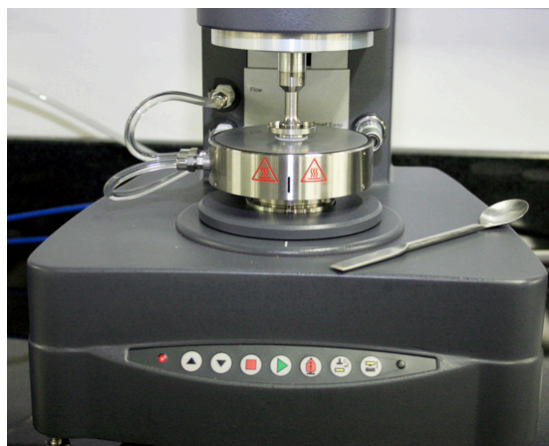


Figura 4.-Reómetro de esfuerzos controlados ARG2

Este aparato consta de un motor de inducción electrónica, controlado con un soporte de aire para todo el sistema de rotación. Las pruebas reológicas para este estudio se hicieron con una geometría de cono plato de 60 mm de diámetro, con un ángulo de 1° y un gap de separación de 24 mm.

Para comprobar en que intervalo de oscilación se encuentra la zona de viscoelasticidad lineal, se hace un barrido de deformación en de baja amplitud, en una ventana de observación de 0.1 a 150 rad/s, a temperatura constante. En donde se encuentre dicha zona, cualquier muestra oscilaría sinusoidalmente como se muestra en la siguiente figura (figura 6)

Para este caso se de analizan muestras de sangre con diferentes niveles de colesterol total, para lo cual se empleó la geometría de cono-plato (figura 5.), debido a la viscosidad de la muestra y por el control en la velocidad de deformación que se tiene sobre la muestra.

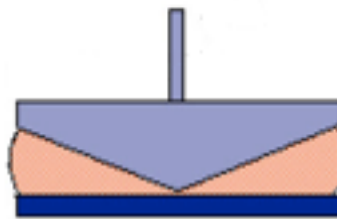


Figura 5.-Geometría de cómo-plato

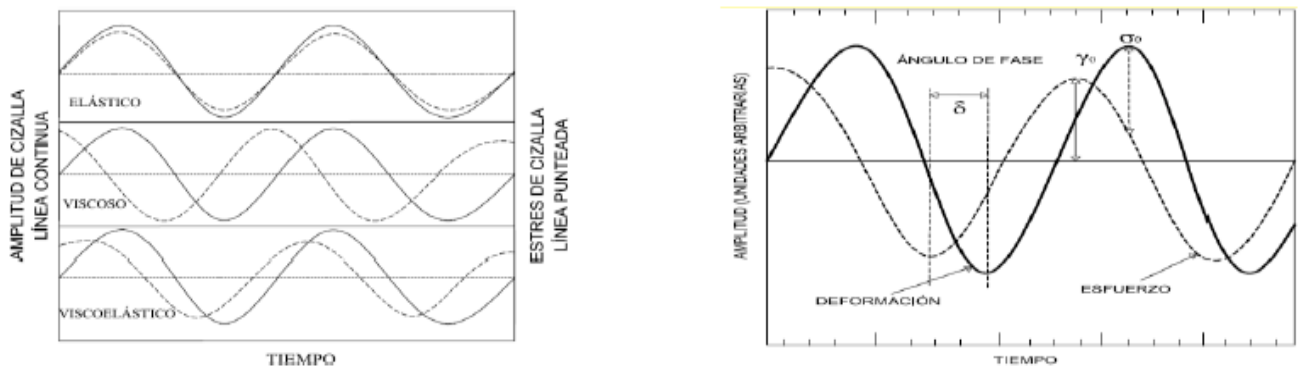


Figura 6.-Perfil de tiempo de un experimento de flujo en estado estacionario y oscilatorio y respuesta oscilatoria de esfuerzo-deformación

Antes de realizar las pruebas reológicas, se necesita determinar la zona de viscoelasticidad lineal, para que las funciones propias de los materiales a analizar sean únicamente función de la estructura y del tiempo y no de la magnitud de esfuerzo o deformación impuesta para el análisis. Por otro lado,

las bajas deformaciones impuestas por el reómetro de esfuerzos controlados asegura estar siempre trabajando en la zona de viscoelasticidad lineal, que como se ha dicho, esta sujeto a deformaciones infinitesimales muy cercanas al equilibrio, de forma que la respuesta solo este ligada a la estructura, por esta razón se emplea como buena herramienta para la caracterización de materiales.

5.4 Uso y programación de Wolfram Mathematica ®

Mathematica es un programa utilizado en áreas científicas, de ingeniería, matemáticas y áreas computacionales. Mathematica se divide en 2 partes, el "kernel" o núcleo que desempeña los cálculos. Y el "frontend" o interfaz, que despliega los resultados y permite al usuario interactuar con el núcleo como si fuera un documento. En la comunicación entre el kernel y la interfaz (o cualquier otro cliente) Mathematica usa el protocolo MathLink, a menudo sobre una red. Es posible que diferentes interfaces se conecten al mismo núcleo, y también que una interfaz se conecte a varios núcleos. A diferencia de otros sistemas de álgebra computacional, por ejemplo máxima o maple, Mathematica intenta usar las reglas de transformación que conoce en cada momento tanto como sea posible, tratando de alcanzar un punto estable.

En este software, se escribió el algoritmo para el modelado de ambas pruebas (flujo en estado estacionario y oscilatorio). Este código fue adaptado del trabajo publicado por Calderas et al. (2008) para un modelo de Maxwell multimodal al modelo BMP multimodal (Calderas et al. (2008), E.E. Herrera et al. 2009, 2010). Este último, fue escrito para reproducir el complejo comportamiento de polímeros tipo HASE que son utilizados en la industria de pinturas como espesantes reológicos.

VI RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos de la caracterización reológica de acuerdo a los objetivos planteados se dividieron en pruebas de flujo en estado estacionario, en flujo oscilatorio y el modelado de ambas pruebas mediante la ecuación constitutiva de Bautista-Manero-Puig y la ecuación multimodal de Maxwell.

6.1 Pruebas realizadas

En esta sección se presentan los resultados para las 4 muestras de sangre completa consideradas para el estudio reológico. En la tabla 3 se resumen las concentraciones de colesterol total y las pruebas reológicas aplicada a cada una de la muestras.

Muestra	Colesterol total mg/dL	Pruebas realizadas	
		FEE	FO
1	300	x	x
2	197	x	x
3	160	x	x
4	100	x	x

Tabla 3.- Muestras de sangre y ensayos reológicos realizados, FEE =Flujo en estado estacionario, FO= Flujo oscilatorio

6.2 Pruebas de flujo oscilatorio

A continuación se muestran las 4 gráficas para las muestras de sangre 1,2,3 y 4 (en orden descendiente en colesterol) analizadas bajo flujo oscilatorio de pequeña amplitud de deformación, en las cuales la muestra se deforma de manera oscilatoria a un cierto porcentaje de deformación (régimen de viscoelasticidad lineal) y se monitorea la evolución de los módulos viscoso y elástico (G' y G'') en función de la frecuencia angular. En los ensayos de flujo oscilatorio (Figura 6,7,8 y 9) se observa la evolución de los módulos viscoso (G'') y elástica (G') en función de la frecuencia angular aplicada para las 4 muestras de sangre con diferentes niveles de colesterol.

Todas las muestras presentan un comportamiento viscoelástico con una mayor contribución de la componente viscosa (G''), esto se debe a que en ningún momento la sangre tiene la concentración de colesterol suficiente para hacerla más elástica que viscosa [24]. Al contener una mayor concentración de colesterol los resultados sugieren un cambio importante en las propiedades viscoelásticas de la sangre. En toda la ventana de observación no se aprecia ningún punto de cruce de los módulos mecánicos del fluido analizado ($G' = G''$) lo que implicó que la sangre no formó estructuras más sólidas y lo suficientemente estructuradas tales como coágulos, este fue una forma saber que la sangre permaneció sin coagularse durante la prueba debido a la agregación de heparina (agente anticoagulante) a la muestra en el momento de la extracción por punción venosa.

El espectro mecánico de la sangre revela información muy importante, la formación de estructuras más rígidas debido al aumento en la concentración de colesterol, se relaciona directamente con la formación de la placa aterosclerótica, la cual tiene una estrecha asociación con las modificaciones de los factores hemodinámicos y desarrollo o severidad de una patología asociada con esta.

Es evidente que la concentración de colesterol en sangre se refleja en las pruebas de flujo oscilatorio, modificando la forma de la curva del módulo elástico, que pasa de tener una sola pendiente para las muestras 3 y 4 (figuras 8 y 9 respectivamente) a una curva con dos pendientes distinguibles a bajas y altas frecuencias para los contenidos de colesterol de 300 y 197 mg/dL (figuras 6 y 7 respectivamente), lo anterior es una evidencia de la formación de estructuras más complejas a medida que la concentración de colesterol aumenta en una muestra de sangre. Con respecto a los módulos viscosos de las gráficas de las pruebas de flujo oscilatorio de las muestras con mayor contenido de colesterol muestras 1 y 2 (figuras 6 y 7), se presenta una tendencia similar, la presencia de dos pendientes distinguibles a simple vista y la presencia únicamente de una pendiente distinguible en las muestras de menor contenido de colesterol, muestras 3 y 4 (figuras 8 y 9 respectivamente), esto también es una evidencia de que el colesterol además de provocar la formación de estructuras complejas, actúa como espesante, aumentando la viscosidad de la sangre; este hecho se confirma en las pruebas de flujo en estado estacionario, en la cual se observó un cambio de viscosidad en función de la concentración de colesterol en la muestra.

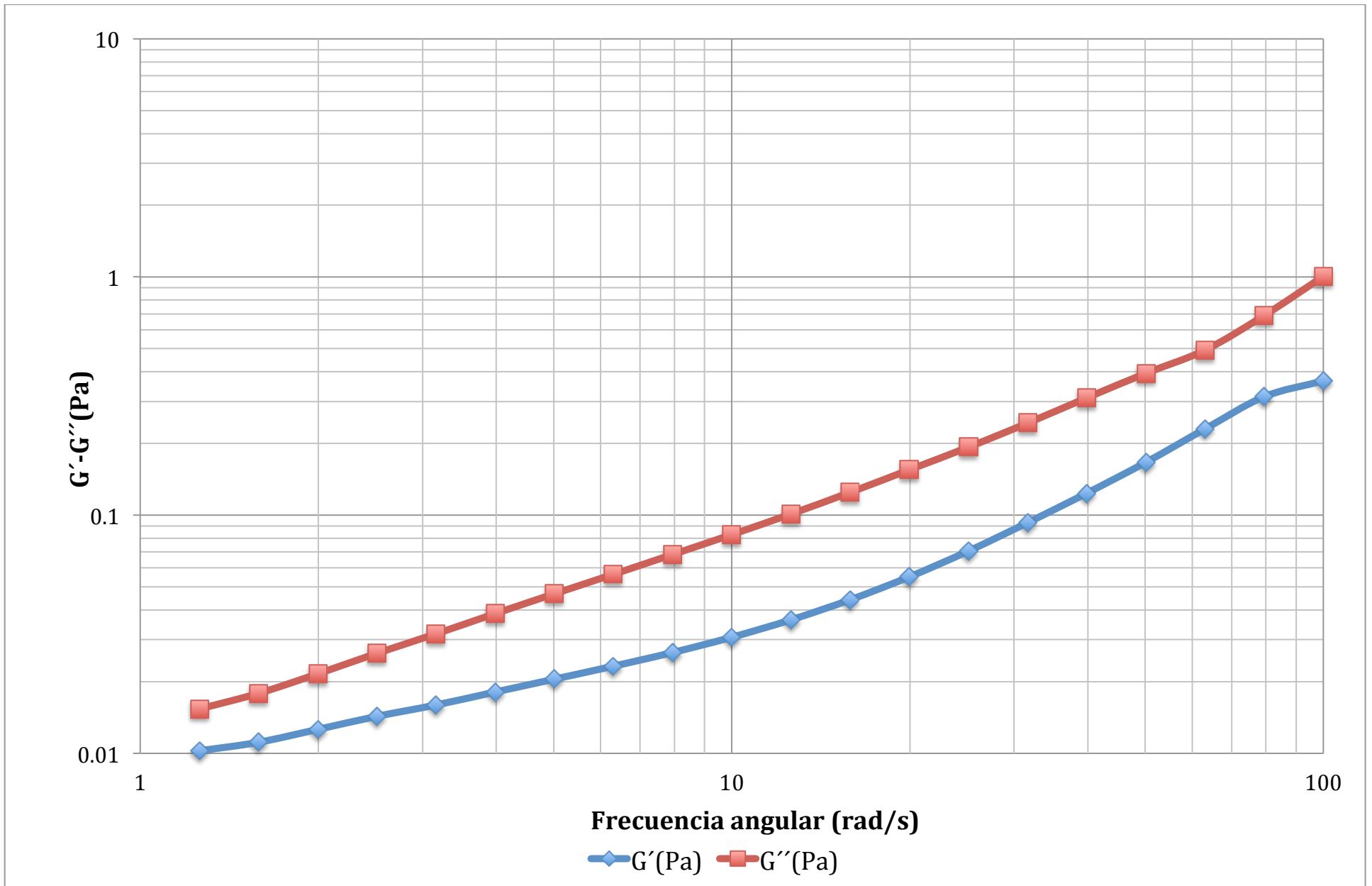


Figura 6.-Muestra 1 (300 mg/dL de colesterol total) pruebas de flujo oscilatorio en una ventana de observación de 1 a 100 rad/s.)

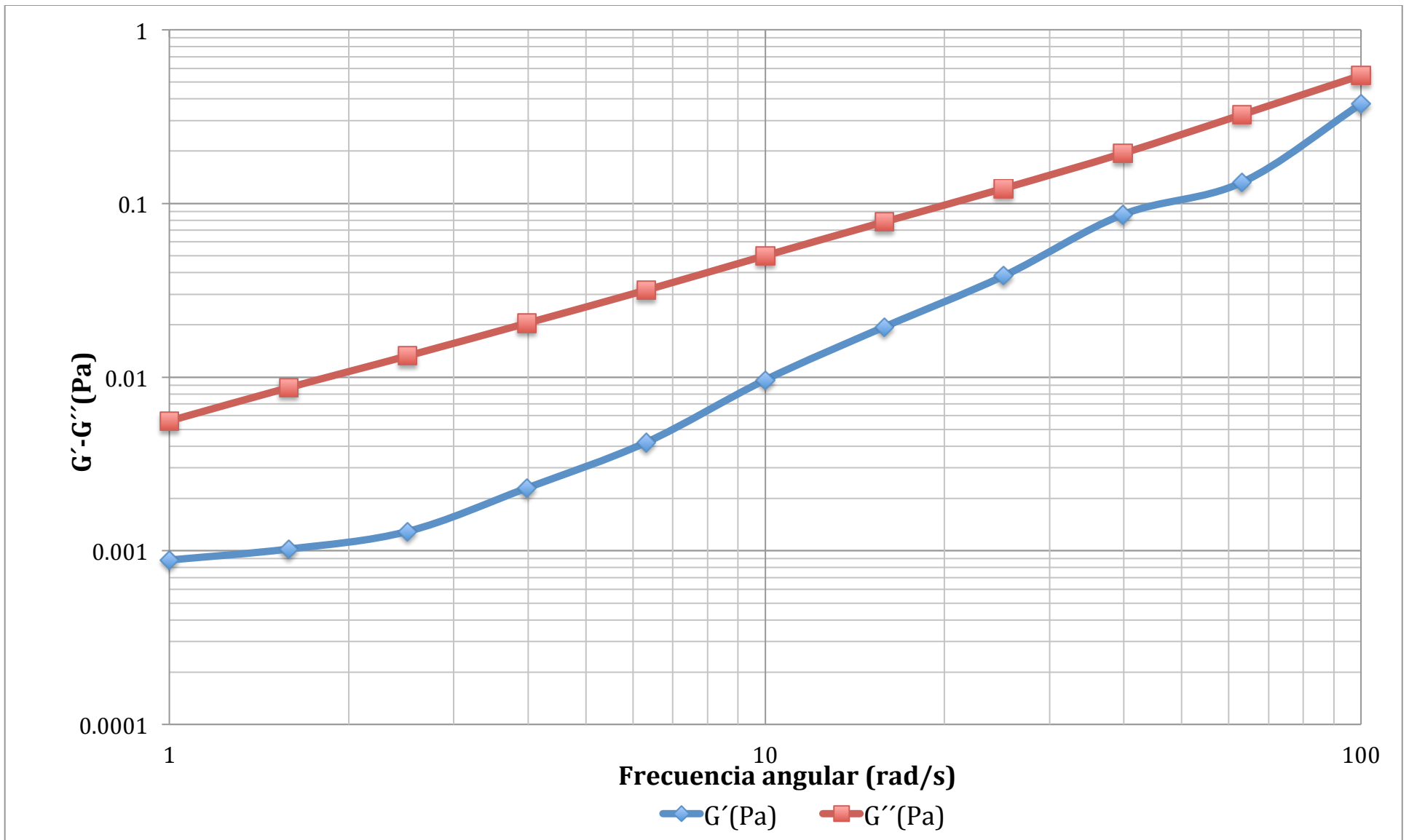


Figura 7.-Muestra 2 (197 mg/dL de colesterol total) pruebas de flujo oscilatorio en una ventana de observación de 1 a 100 rad/s.

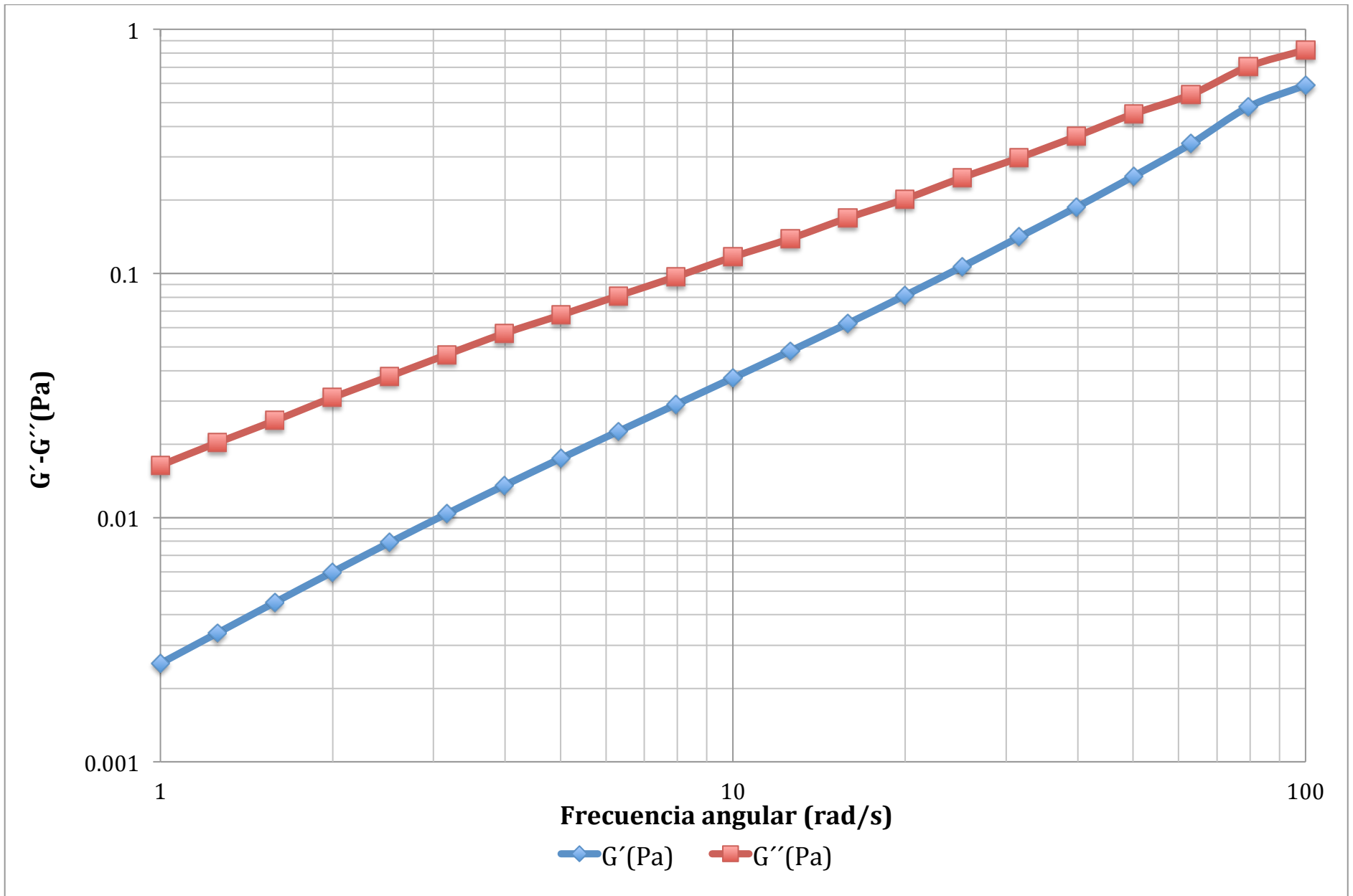


Figura 8.-Muestra 3 (160 mg/dL de colesterol total) pruebas de fluido oscilatorio en una ventana de observación de 1 a 100 rad/s.

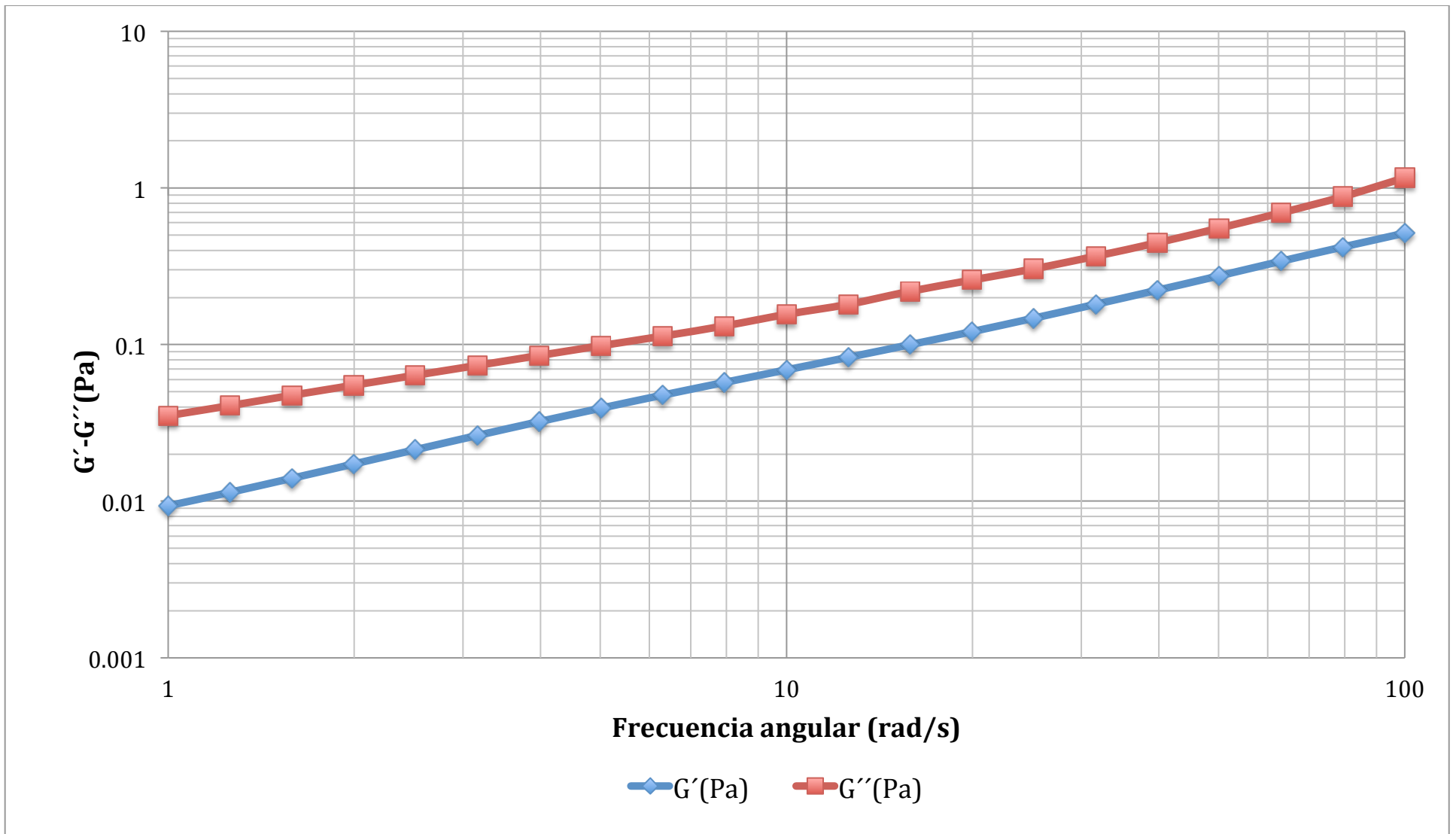


Figura 9.-Muestra 4 (108 mg/dL de colesterol total) prueba de flujo oscilatorio en una ventana de observación de 1 a 100 rad/s

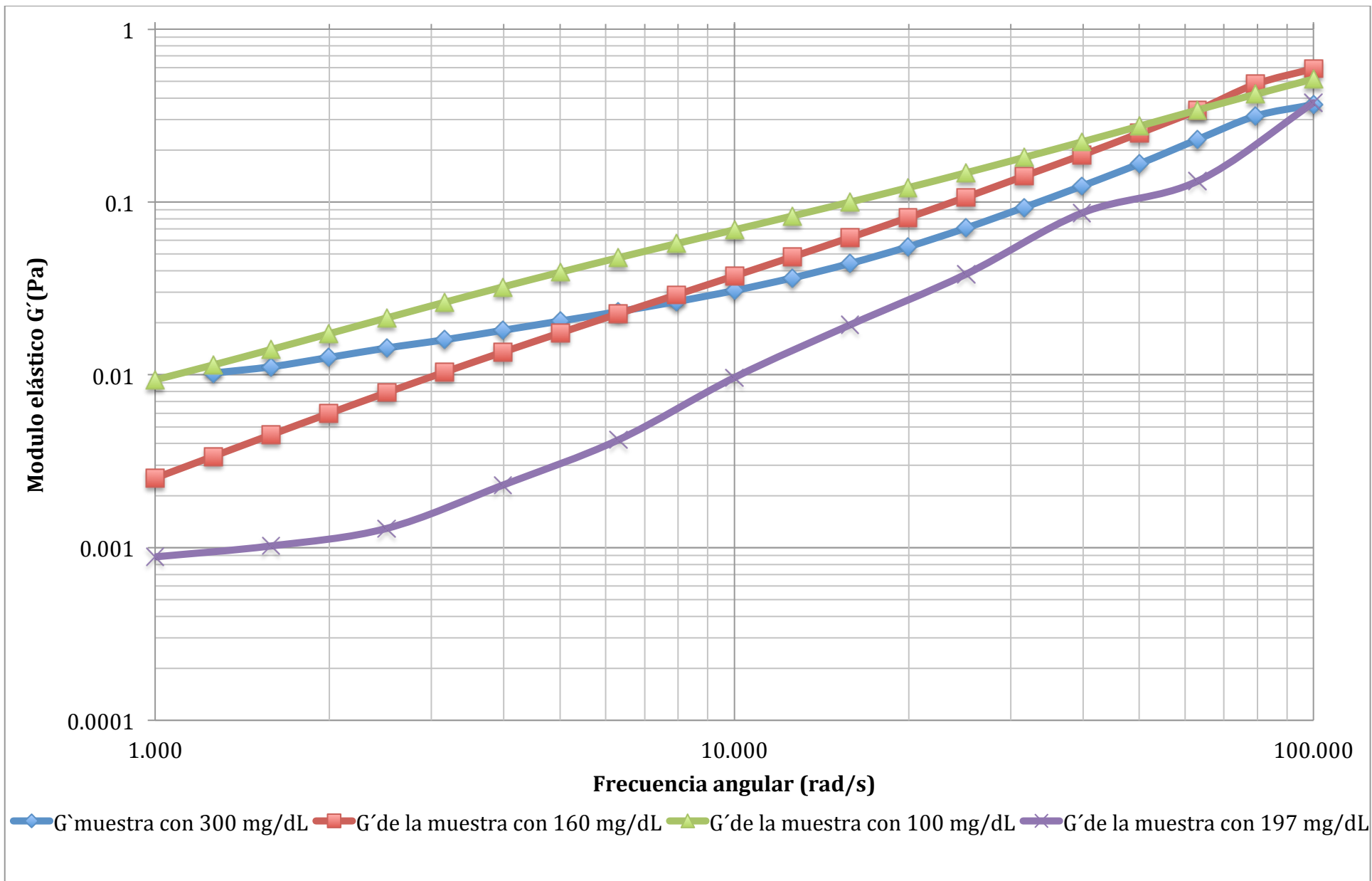


Figura 10.- Módulos elásticos para las 4 muestras de sangre con diferentes concentraciones de colesterol

En la figura 10, se muestran los módulos elásticos para todas las muestras de sangre con altos niveles de colesterol, en ella se puede observar que mantiene una tendencia, al aumentar la concentración de colesterol, los valores de los módulos elásticos del material se vuelven mas pequeños, al haber una mayor concentración de colesterol, los agregados celulares son mas rígidos debido a la interacción entre el colesterol y las células, lo cual se evidencia con un cambio de pendiente para la muestra de 197 mg/dL de colesterol a bajas frecuencias, por otro lado es importante hacer notar que a una concentración critica que aun es desconocida, el colesterol no solo provoca la agregación de cúmulos celulares, si no ahora dichos cúmulos celulares interactúan entre si dejando espacios entre ellos, brindándoles algo mas de elasticidad, de ahí que la muestra de 300 mg/dL de colesterol recupere elasticidad. Por último, visualmente el módulo elástico de la muestra con 300 mg/dL (muestra 1) presenta dos pendientes y está directamente relacionada con un tiempo característico de gran magnitud, como que se incluyó en el modelado para la muestra de 197 mg/dL de colesterol.

6.3 Pruebas en flujo en estado estacionario

En la figura 12 de las 4 muestras de sangre con diferentes niveles de colesterol y el efecto que este tiene en la viscosidad a altas velocidades de corte es muy notorio, a mayor concentración de colesterol (muestra 1 y 2 con 300 mg/dL y 197 mg/dL respectivamente), la viscosidad está por encima de las otras 2 muestras y como es de esperarse para las muestras con menores niveles de colesterol (197, 160 y 100 mg/dL) la viscosidad es menor conforme la concentración de colesterol disminuye. En la zona de altas velocidades de corte la mayoría de las células sanguíneas se direccionan en sentido de la aplicación de la deformación, en principio todas las muestras deberían tener la misma viscosidad, sin embargo esta diferencia se debe a que el colesterol promueve la agregación celular y aun en el momento cuando todas las células están orientadas en dirección al flujo, persisten agregados más grandes y estructurados que favorecen el aumento en la viscosidad.

Se sabe el plasma tiene un comportamiento newtoniano, a diferencia de la sangre completa la cual muestra comportamientos no newtonianos dado que está formada

por una suspensión de células. La formación de agregados celulares es lo que le da a la sangre un comportamiento viscoelástico (La viscosidad no es proporcional a la velocidad de deformación).

Dentro de una curva de flujo de una muestra de sangre (Figura 11) se pueden localizar tres zonas principales, una localizada a bajas velocidades de deformación en la cual la muestra comienza a fluir en la dirección de la deformación proporcionada por el reómetro, las posibles estructuras existentes en la muestra por acción de el colesterol y por la agregación natural, comenzarán a desagregarse, en esa ventana de observación la muestra tendrá un comportamiento newtoniano, posteriormente a velocidades de deformación intermedias cada vez las estructuras se irán desagregando poco a poco y gradualmente, esto anterior se ve reflejado en el cambio de la viscosidad en cada punto, lo que le da el carácter de adelgazante al corte (se vuelve mas pseudoplástico), finalmente a altas velocidades de deformación habrá muy poca cantidad de estructuras.

A continuación se muestra una figura en la cual se esquematiza el fenómeno antes explicado, cae mencionar que los valores de viscosidad observados en dicha figura no corresponden a los experimentos realizados, pero si explican el fenómeno de desagregación de las células sanguíneas por acción de una fuerza que las obliga a fluir [21].

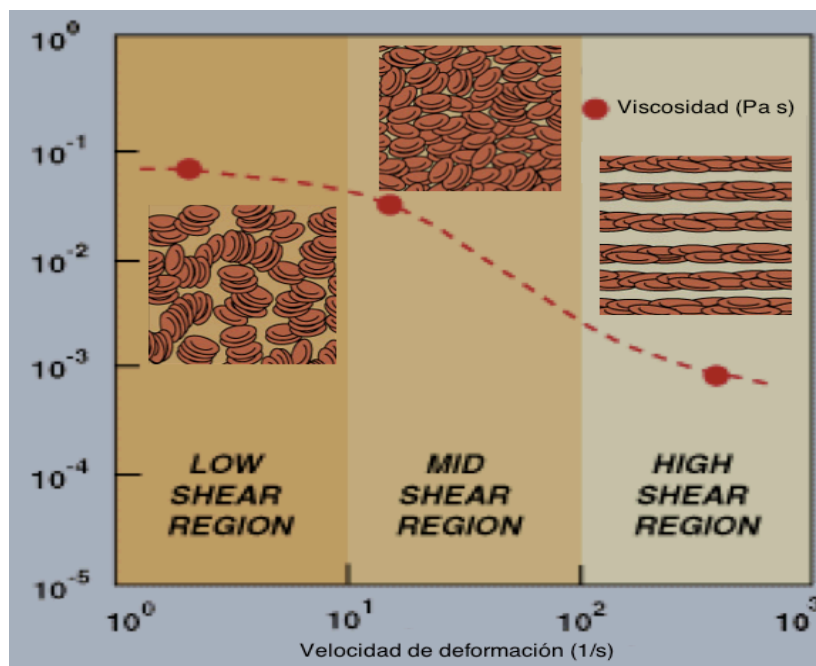


Figura 11.-Esquema del fenómeno de desagregación de eritrocitos dentro de un flujo.

El colesterol actúa como un agente espesante de la sangre, además del plasma, podría ser considerada como la matriz del polímero de tipo asociativo como lo puede ser el polímero que se usa en la pinturas; al tener una concentración más elevada de lo considerado como normal (200 mg/dL), se forman estructuras más consistentes y difíciles de separar, estas están formadas por la agregación de los eritrocitos, el colesterol actúa como un pegamento entre ellas. Una teoría muy simple sostiene que las macromoléculas (colesterol, por ejemplo) promueven la agregación de los eritrocitos mediante la generación de puentes entre sus membranas y por lo tanto la reducción de la interacción electrostática natural entre dos células. Los platos newtonianos a velocidades de corte bajas y altas es poco evidente en las mostradas (Figura 12) en los resultados, esto posiblemente se debe a que para visualizar dichas zonas se requieren aumentar la ventana de observación, sin embargo, es posible observar un inicio de ese comportamiento en ambos extremos de la curva. La desaparición de los comportamientos newtonianos (sangre con colesterol elevado > 200 mg/dL) se debe a la agregación de los eritrocitos, mientras que la región media, sigue un comportamiento de adelgazamiento por corte.

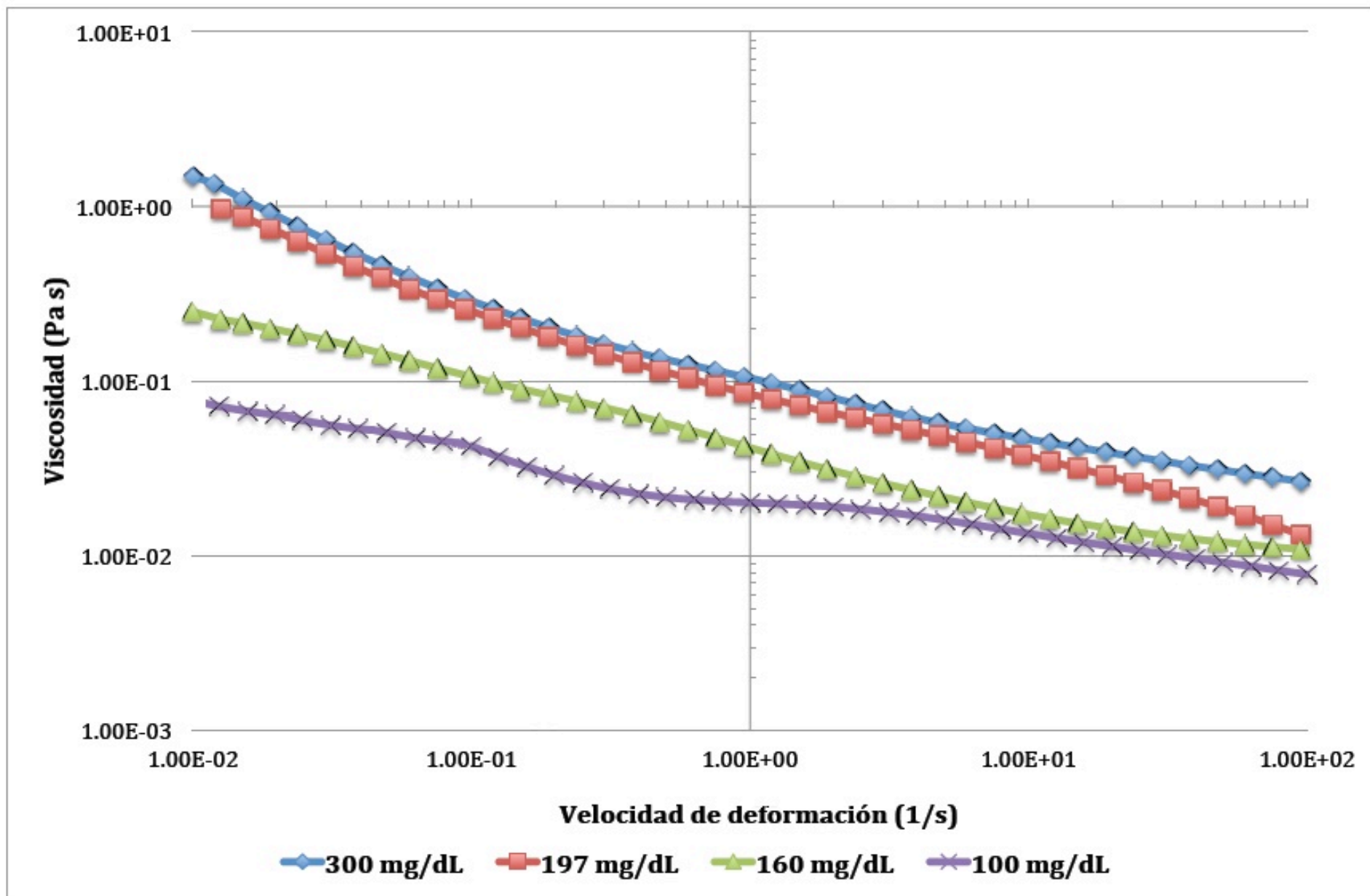


Figura 12.- 4 muestras de sangre con diferentes niveles de colesterol en una prueba de flujo en estado estacionario.

6.4 Modelado de las pruebas de flujo oscilatorio.

El modelo multimodal de Maxwell empleado, reproduce satisfactoriamente las pruebas de flujo oscilatorio en todos los casos estudiados, donde los módulos y los tiempos característicos obtenidos del modelado, se relacionan con la estructura y concentración de colesterol en la muestra de sangre, es decir a mayor cantidad de colesterol el número de los pares G_i y λ_i que fueron necesarios para reproducir los datos experimentales aumentó al aumentar la concentración de colesterol total (tanto esterificado como libre). Tal y como puede ser visto en la tabla 4. Estos resultados indican que cuando las muestras tienen alto contenido de colesterol la muestra se hace compleja que el cuando la concentración de colesterol es mas bajo.

Los resultados sugieren que, altos niveles de colesterol tienden a modificar sus propiedades viscoelásticas, además de que juega un papel muy importante en la microestructura formada por los agregados celulares que naturalmente se forman por los eritrocitos y en los casos estudiados se ve potenciada por la cantidad de colesterol presente en la misma. G_i y λ_i representan valores característicos del módulo de rigidez y el correspondiente tiempo de relajación, respectivamente. Los parámetros G_i y λ_i de cada muestra se calcularon mediante una regresión no lineal (Mathematica-7). Analizando los valores numéricos de los tiempos característicos de las muestras con mayor concentración de colesterol en la tabla 4, es de notar que los primeros tiene un orden de magnitud alrededor de $10^{1.7}$ y 10^0 , tiempos cortos de almacenamiento, altas frecuencias se presenta el primer cambio conformacional importante en las muestras de alto contenido de colesterol (1 y 2), para estas misma muestras los ultimos valores obtenidos del modelado tiene ordenes de magnitud similares, es ahí donde se presentan los ultimos cambios conformacionales. Por otro lado para las muestras 3 y 4 con menores concentraciones de colesterol, los primeros valores de G_i y λ_i tienen ordenes de magnitud mas bajos que las muestras con mayor concentración de colesterol, esto significa que los cambios conformacionales se presentan a tiempos mas largos de almacenamiento, esto evidencia la menor estructuración de estas muestras a comparación de las anteriores con concentraciones de colesterol mas altas (muestras 1 y 2). Según los resultados experimentales y el modelado de los mismos, tampoco se encontró un punto de cruce que hable de la coagulación de la muestra. Esto ultimo tiene una aplicación clinica y diagnostica en trastornos de la sangre que afecten los tiempos de coagulación.

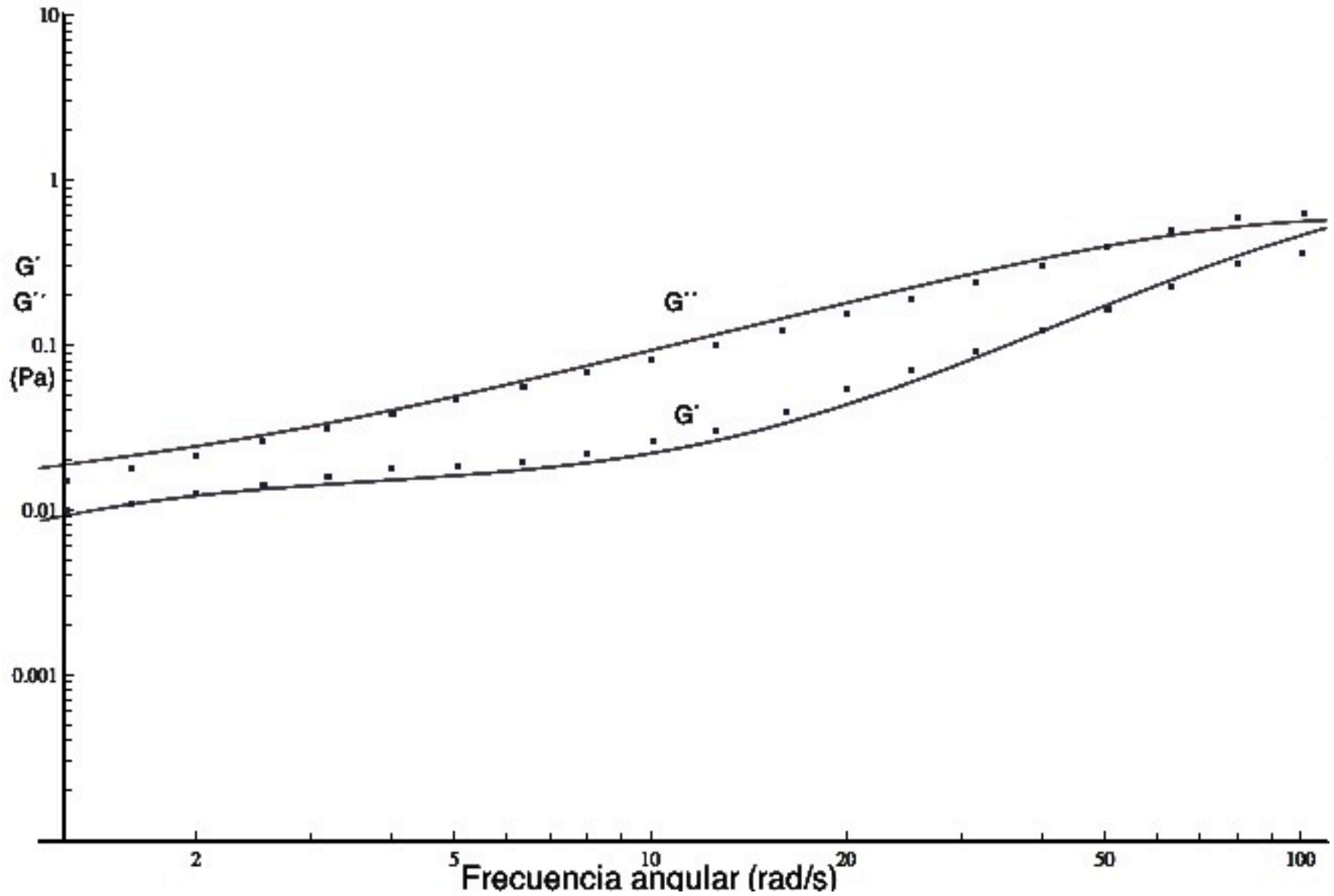


Figura 13.-Muestra 1 (300 mg/dL de colesterol total) . Modelado mediante la ecuación multimodal de Maxwell. Los puntos representan los datos experimentales y las líneas continuas el modelado del fenómeno de flujo oscilatorio.

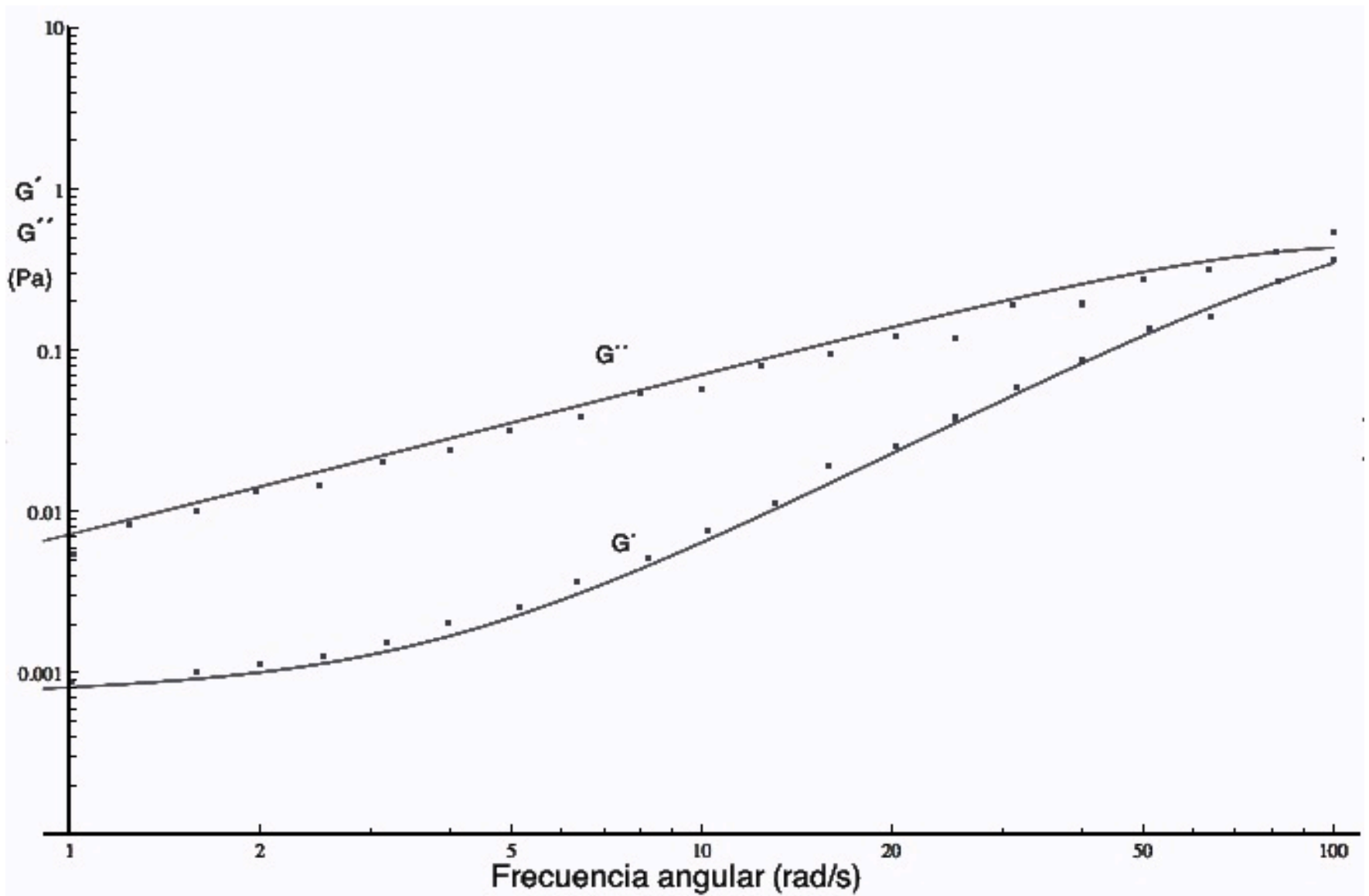


Figura 14.-Muestra 2 (197 mg/dL de colesterol total) . Modelado mediante la ecuación multimodal de Maxwell. Los puntos representan los datos experimentales y las líneas continuas el modelado del fenómeno de flujo oscilatorio.

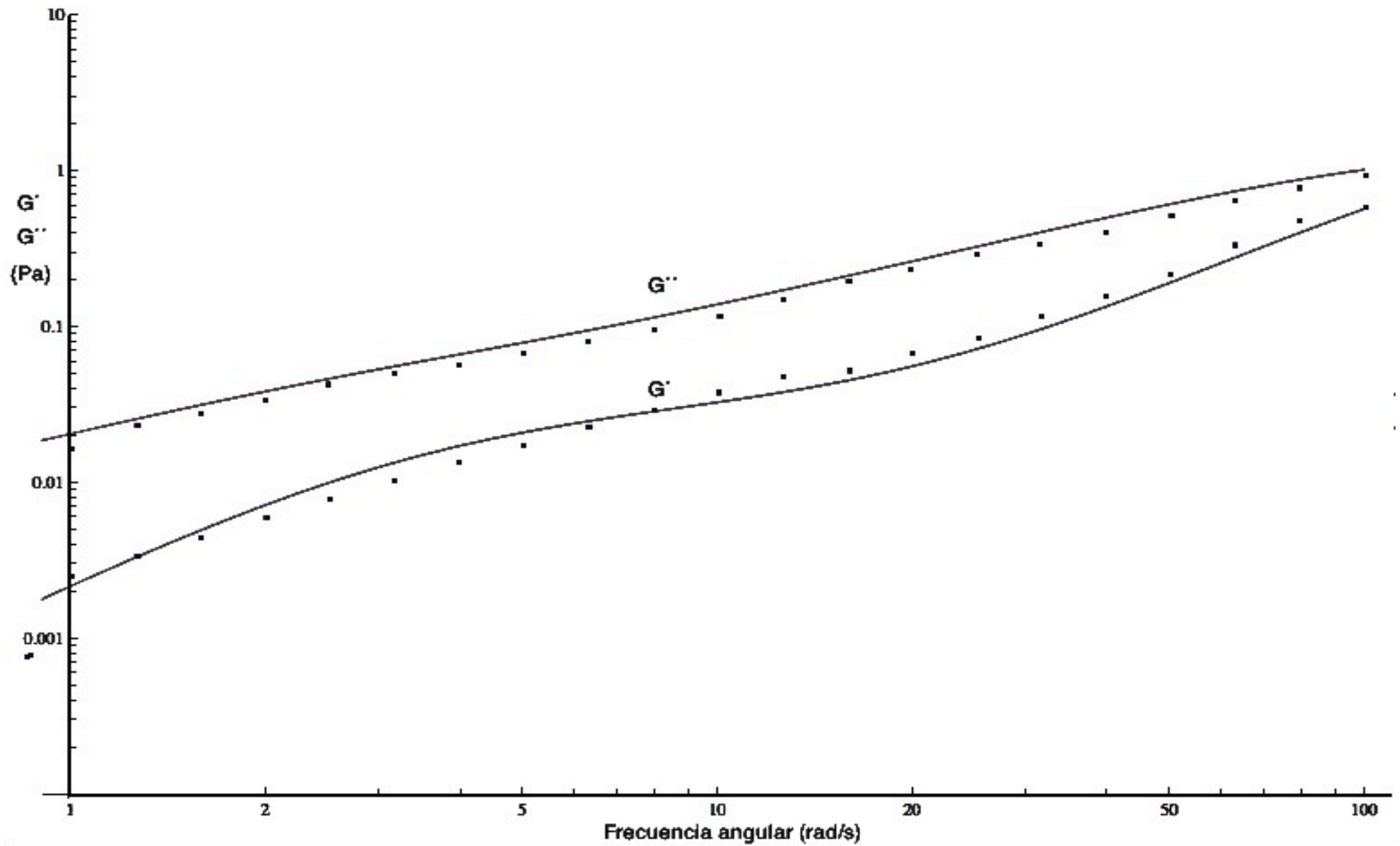


Figura 15.-Muestra 3 (160 mg/dL de colesterol total) . Modelado mediante la ecuación multimodal de Maxwell. Los puntos representan los datos experimentales y las líneas continuas el modelado del fenómeno de flujo oscilatorio.

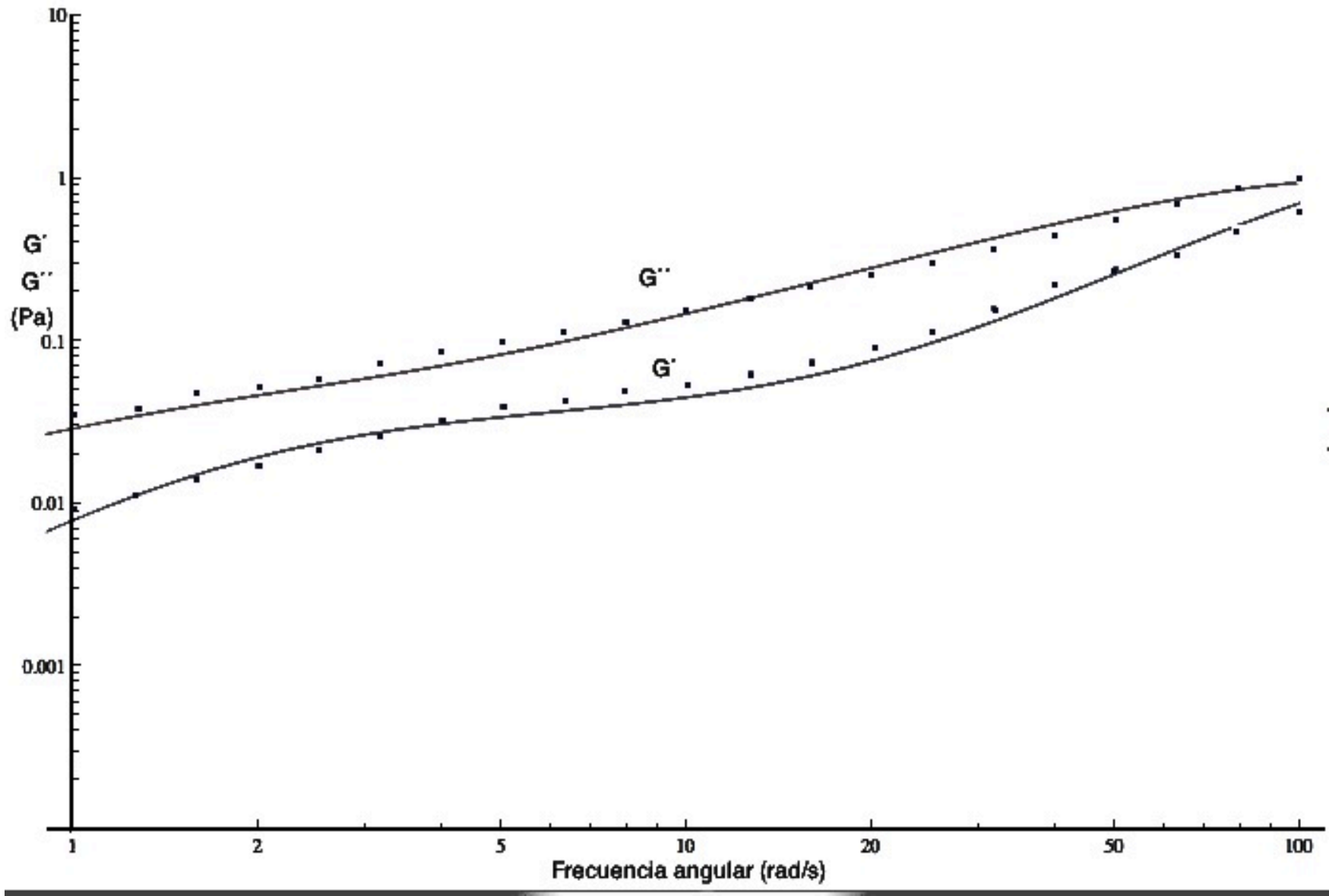


Figura 16.-Muestra 4 (108 mg/dL de colesterol total) . Modelado mediante la ecuación multimodal de Maxwell. Los puntos representan los datos experimentales y las líneas continuas el modelado del fenómeno de flujo oscilatorio.

Colesterol total (mg/dL)	Tiempos característicos		Parámetros de ajuste	
	λ	G_0	λG_0	$h_0 = \sum \lambda G_0$
300	54	0.00001	0.00054	0.03158
	1	0.015	0.015	
	0.1	0.0656	0.00656	
	0.008	1.16	0.00928	
	0.0001	2	0.0002	
197	47.8	0.00001	0.000478	0.00849828
	1	0.00054	0.00054	
	0.098	0.00286	0.00028028	
	0.008	0.9	0.0072	
160	0.28	0.029	0.00812	0.0059543
	0.142	0.27	0.03834	
	0.00534	2.45	0.013083	
100	0.53	0.0355	0.018815	0.0031765
	0.007	1.85	0.01295	

Tabla 4.-Tiempos característicos obtenidos mediante el modelado con la ecuación multimodal de Maxwell para los ensayos de flujo oscilatorio.

Los parámetros λ y G_0 (tiempo característico y modulo mecánico) no son números al azar, estos representan una aproximación del comportamiento mecánico de las muestras de sangre con diferentes niveles de colesterol en las pruebas de flujo oscilatorio; siendo la suma de los productos de cada par λ y G_0 igual a la viscosidad inicial (viscosidad a velocidades de corte muy bajas) de la muestra en las pruebas de flujo en estado estacionario, cabe mencionar que los valores de viscosidad muestran una tendencia, que a mayor concentración de colesterol este valor aumenta, esto respalda una vez más los hechos que previamente se habían descrito, mayor complejidad de las estructuras formadas por la sangre al aumentar la concentración de colesterol y el aumento de viscosidad de las muestras.

Los valores encontrados mediante el modelado representan cambios estructurales importantes, por ejemplo para la muestra de 300 mg/dL de colesterol, el valor de $\lambda=0.1$ o una frecuencia angular de 10 rad/s, es evidente un cambio de pendiente, al igual que para valores

de $\lambda=0.098$ o 10.2 rad/s para la muestra de 197 mg/dL, $\lambda = 0.142$ o 7.7 rad/s para la muestra de 160 mg/dL y finalmente $\lambda = 0.53$ o 1.88 rad/s para la muestra de 100 mg/dL de colesterol, en todos estos puntos se observa un cambio importante de pendiente relacionado con un cambio estructural; a medida que el colesterol aumenta se presentan cambios en la microestructura a frecuencias mas bajas o tiempos mas largos de almacenamiento; otro fenómeno importante para analizar es que en las dos muestras de sangre con mayores contenidos de colesterol, hay un par de tiempos característicos con un valor medio entre ambos de $\lambda= 50$ o 0.02 rad/s, significa que a esas frecuencia tan baja o tiempos largos de almacenamiento, se presenta un cambio que en las otras dos muestras no se presenta, en la figura 12, donde se hace referencia a todos los módulos elásticos de cada muestra s, corresponden a los cambios de pendiente que las muestras con concentraciones de colesterol de 160 y 197 no tiene; esto ultimo se debe a que a contenidos altos de colesterol, la estructuración es mayor y mas difícil de desagregar. Cabe hacer hincapié en que estos valores fueron tomados del espectro mecánico del material analizado, en este caso sangre humana, y no representan un mero ajuste estadístico, si no el momento en el que se presenta un cambio estructural.

6.5 Modelado de las pruebas en flujo en estado estacionario

A continuación se muestran los resultados que se obtuvieron mediante el modelado de los resultados experimentales de las 4 muestras de sangre mediante la ecuación fenomenológica BMP. Este modelo predice un comportamiento newtoniano para bajas y altas velocidades de corte y una zona de adelgazamiento (pseudoplástica) entre las zonas antes mencionadas. Las muestras tienen una cierta tendencia a ese comportamiento según lo observado en las pruebas de flujo en estado estacionario.

El modelado arroja información muy importante la cual se interpreta de la siguiente manera, la cantidad de tiempos característicos es siempre mayor en las muestras que contienen altas concentraciones de colesterol, es decir físicamente hablando se presentan una mayor cantidad de cambios estructurales importantes a lo largo de la ventana de observación, en cambio las dos muestras con niveles mas bajos de 160 y 100 mg/dL la cantidad de tiempos característicos en menor, esto se refleja en una menor estructuración del fluido sanguíneo y por ende menos cambios conformacionales a lo largo de la ventana de trabajo.

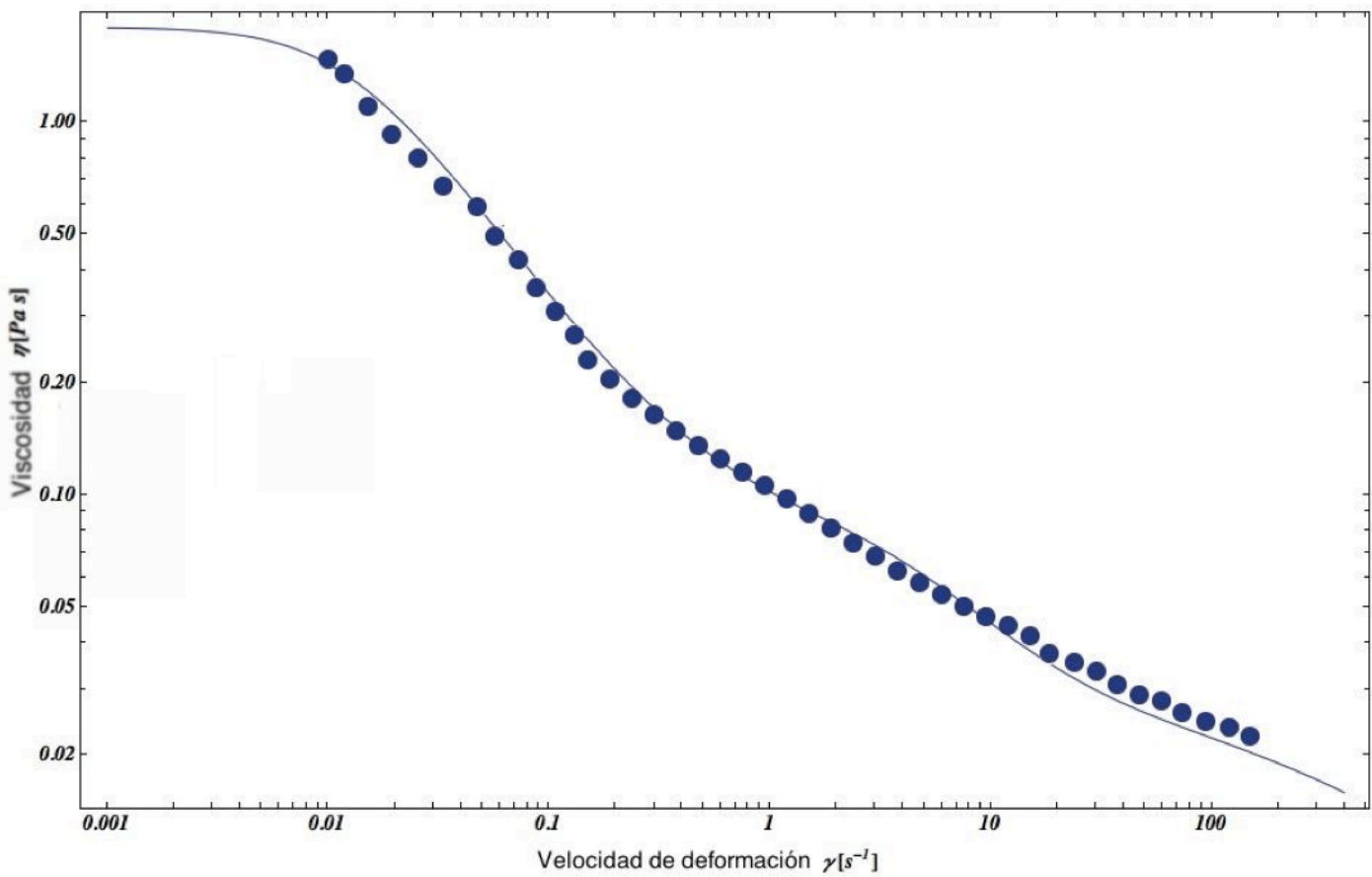


Figura 17.-Muestra 1 (300 mg/dL de colesterol total), modelado con la ecuación de BMP, los puntos representan los datos experimentales y la línea continua los datos teóricos

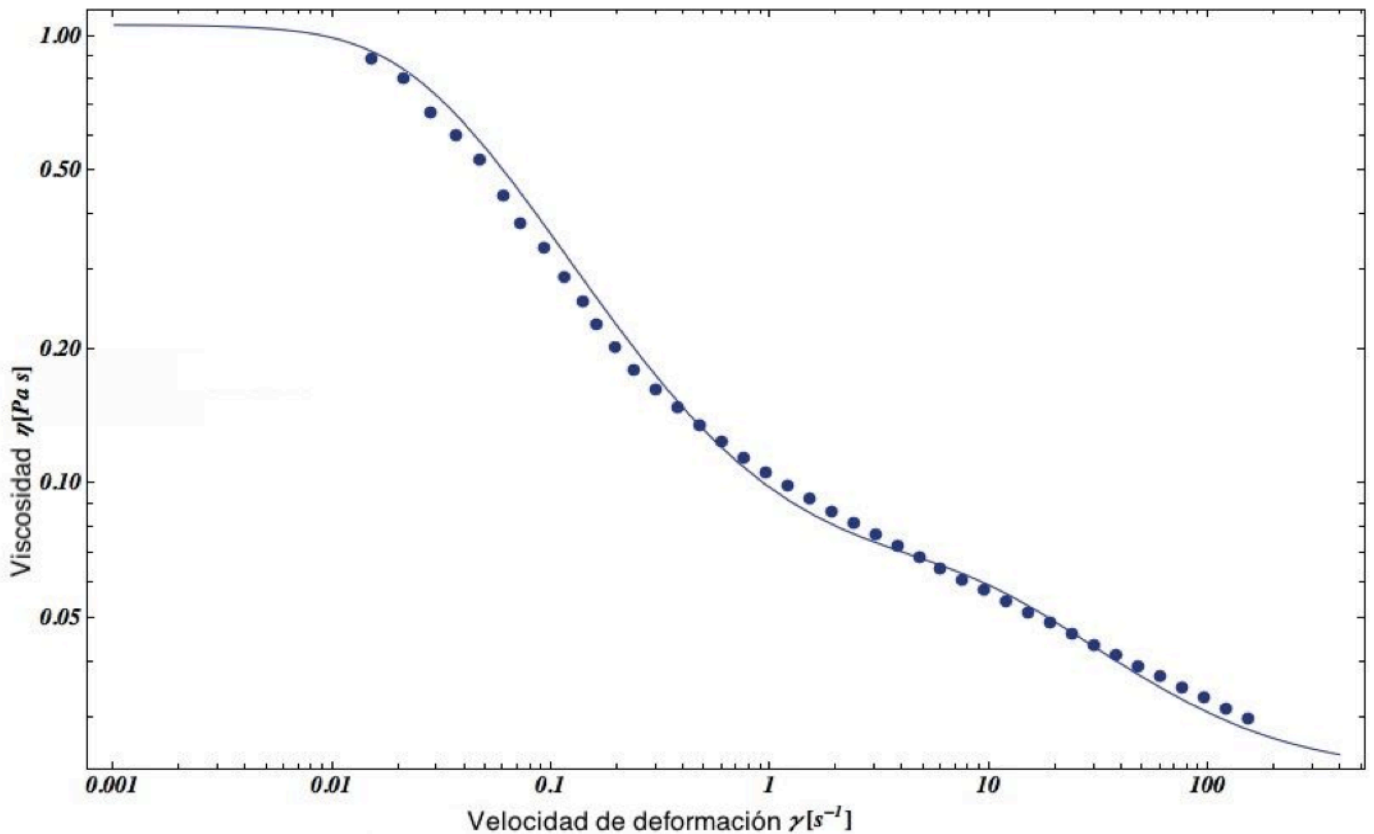


Figura 18.-Muestra 2 (197 mg/dL de colesterol total), modelado con la ecuación de BMP, los puntos representan los datos experimentales y la línea continua los datos teóricos

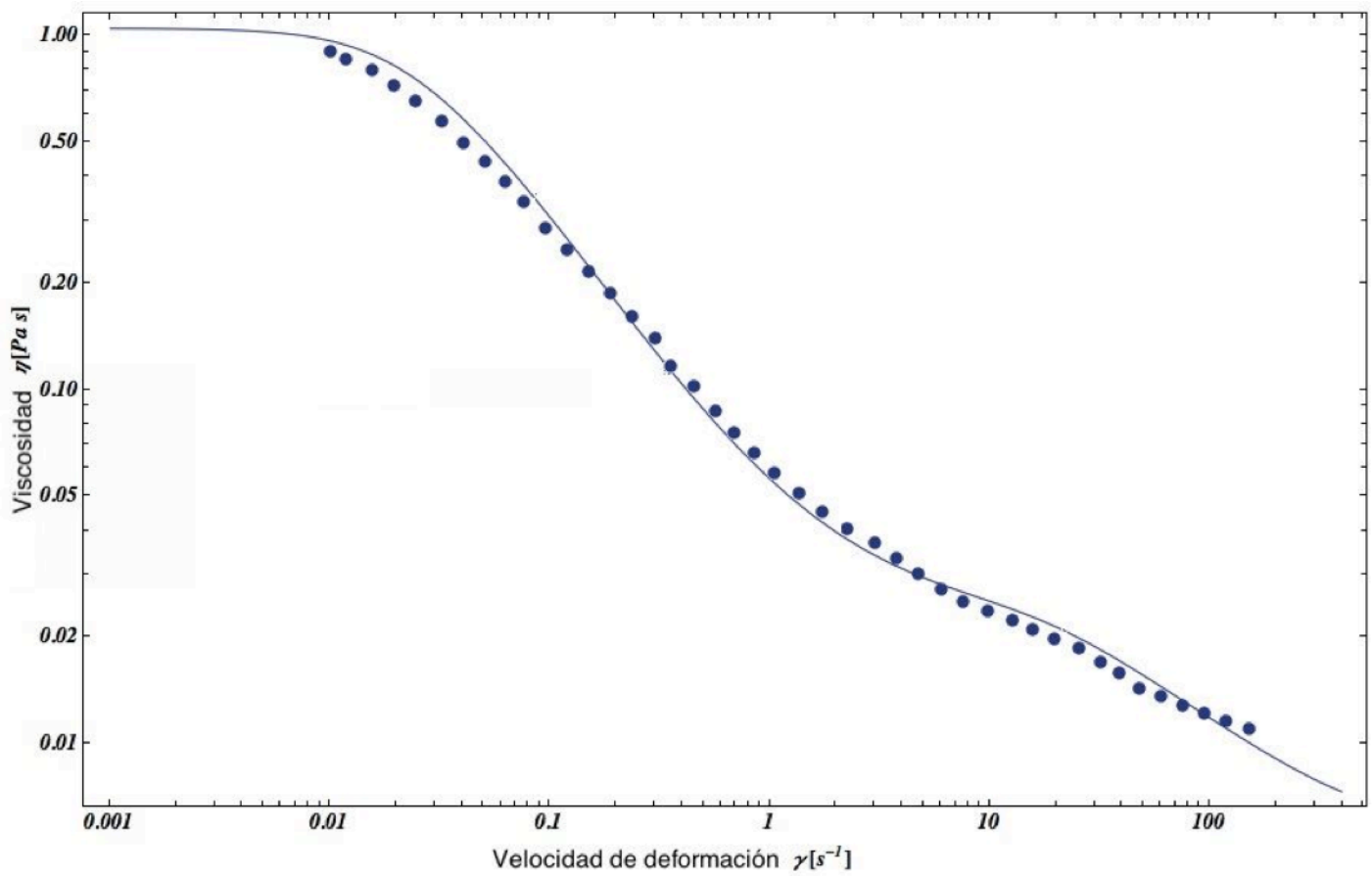


Figura 19.-Muestra 3 (160 mg/dL de colesterol total), modelado con la ecuación de BMP, los puntos representan los datos experimentales y la línea continua los datos teóricos

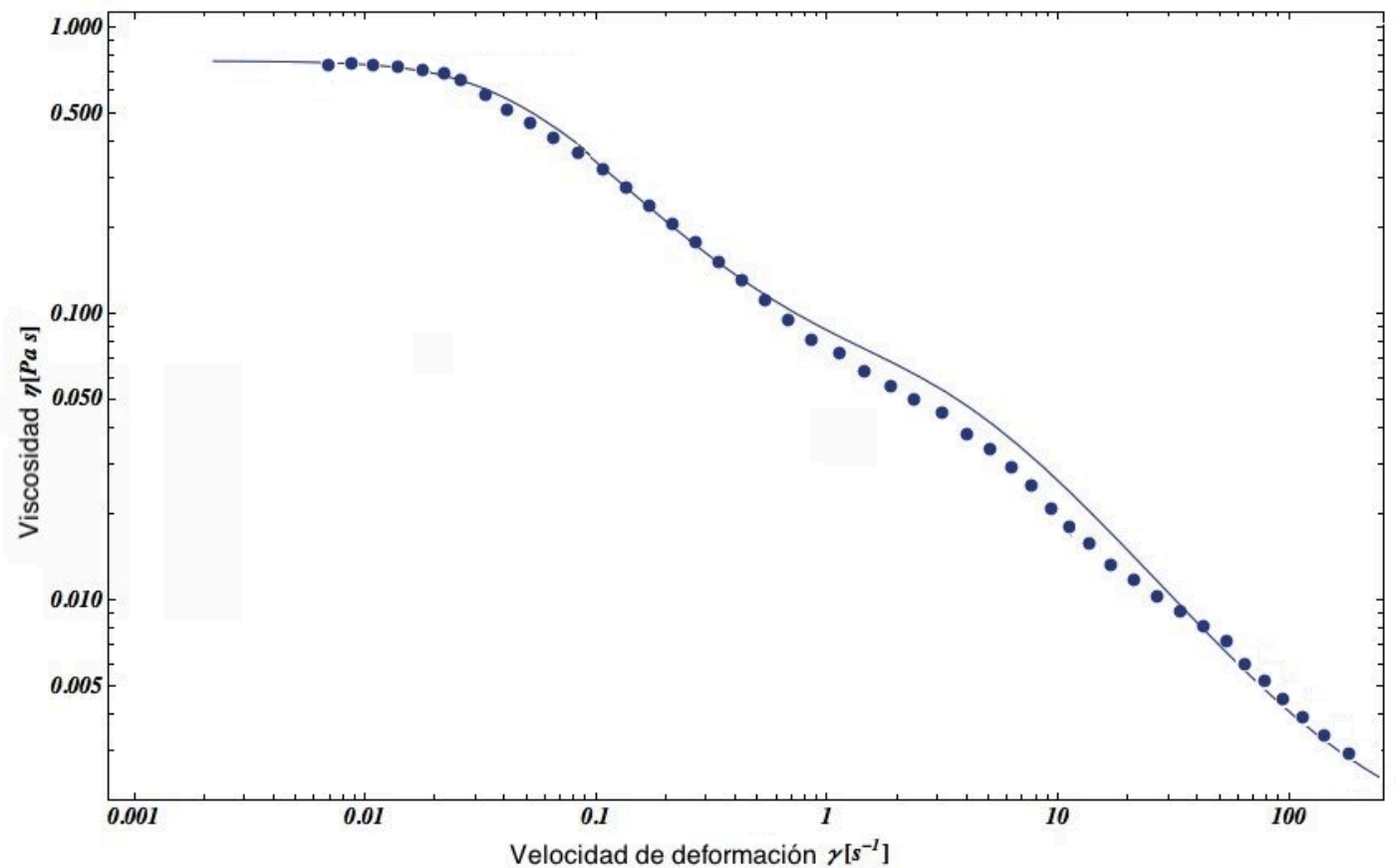


Figura 20.-Muestra 4 (108 mg/dL de colesterol total), modelado con la ecuación de BMP, los puntos representan los datos experimentales y la línea continua los datos teóricos

A continuación en la tabla 5, se presentan los tiempos característicos encontrados mediante el modelado con la ecuación constitutiva de Bautista-Manero-Puig, para los ensayos de flujo en estado estacionario para las cuatro muestras de sangre con diferentes concentraciones de colesterol, en esta se observa lo antes mencionado, la mayor cantidad de pares η y β para la reproducción del fenómeno.

Colesterol total (mg/dL)	Tiempos característicos		Colesterol total (mg/dL)	Tiempos característicos	
	η	β		η	β
300	0.0095	0.00005	160	0.00244	0.0001488
	0.00809	0.001		0.0226	0.00124
	0.0545	0.142		0.01	0.06
	1.76	3.32		0.1	0.1
197	0.0095	0.00005	100	0.0188	0.052
	0.00809	0.00686		0.218	8.06
	0.043	0.009			
	1	3.76			

Tabla 5.-Tiempos característicos obtenidos mediante el modelado con la ecuación BMP para las pruebas de flujo en estado estacionario.

Al igual que para el modelado de las pruebas de flujo oscilatorio, los valores de η y β , no son parámetros libres para el ajuste del modelo, ni números al azar, estos describen la cinética de desagregación de las células sanguíneas, a una viscosidad aproximada de 1.76 Pa s para la muestra con 300 mg/dL de colesterol, se presenta la primera desagregación importante, al igual que para la muestra de 197 mg/dL a una viscosidad de 1 Pa s; lo que para las otras dos muestras no se presenta, no tienen tiempos característicos con valores cercanos a 1, esto significa que el colesterol forma estructuras tales, que la viscosidad aumenta por formación de estructuras mas complejas. La tendencia es similar con las pruebas de flujo oscilatorio, la cantidad de pares de η y

β empleados para reproducir el fenómeno siempre es mayor para las muestras con altos niveles de colesterol. Es decir los cambios conformacionales son más y de mayor magnitud en función del aumento en la concentración del colesterol.

El modelado de los datos experimentales mediante la ecuación constitutiva de BMP aplicando una regresión no lineal en (Wolfram Mathematica 7.0) predice un comportamiento pseudoplástico ($n < 1$) para las muestras de sangre analizadas, además de predecir dos platos newtonianos, lo cuales no fueron posible observarlos del todo debido a que la sangre a altas velocidades de deformación, la integridad estructural de los eritrocitos se ve comprometida y las pruebas no sería del todo fiables.

Analizando los valores numéricos de la viscosidad encontrada por el modelado reportado en la tabla 5, es evidente que los 3 primeros valores tienen ordenes de magnitud similares, esto significa que aproximadamente a esos valores de viscosidad 10^{-3} (Pa s) comienzan a desagregarse las estructuras y orientarse en dirección al flujo aplicado por el plato rotacional del reómetro de esfuerzos controlados. La muestra 4 (figura 18) correspondiente al modelado en flujo en estado estacionario, tuvieron que ser cortadas (viscosidades menores a 0.1 Pa s), ya que la viscosidad era tan baja que la cantidad de ruido provocaba que en dicha zona no fuera confiable la lectura.

Es de vital importancia mencionar que para determinar que el ajuste matemático se consideró terminado en el momento que la diferencia entre los datos experimentales y los datos generados por el modelado se sobrepongan en su mayoría y que visualmente no exista una diferencia aproximada del 10 % tanto para el modelado de las pruebas de flujo en estado estacionario y de flujo oscilatorio.

VII CONCLUSIONES

La finalidad de este estudio es ofrecer una interpretación matemática real al fenómeno de agregabilidad de células sanguíneas por acción las altas concentraciones de colesterol.

Se demostró que la sangre que es un fluido de reología muy compleja, hubo un cambio en sus propiedades mecánicas por la interacción natural entre las células sanguíneas como por la cantidad colesterol presente en la sangre, dicho fluido se vuelve mas viscoso, disminuye su comportamiento newtoniano, las células se vuelven más indeformables y forman estructuras mas complejas y difíciles de desagregar.

La sangre al volverse mas viscosa, fluirá de manera mas difícil dentro del sistema cardiovascular, además de haber una acumulación y formación de placas ateroscleróticas que poco a poco disminuirán el diámetro de las venas y arterias generando posteriormente accidentes isquémicos que se desataran infartos cerebrales, cardiacos, musculares y de cualquier órganos altamente irrigado.

El modelado matemático del comportamiento mecánico de la sangre en función de la cantidad de colesterol presente en una muestra, ofrece información vital para futuras aplicaciones en metodologías diagnosticas como la predicción de concentraciones de colesterol en una muestra sanguínea prescindiendo de pruebas bioquímica tradicionales y únicamente echar mano de pruebas como en este trabajo se desarrollaron

VIII PERSPECTIVAS

El estudio realizado en este trabajo es el principio de una gran cantidad de parámetros a obtener en trabajos posteriores en los cuales se considere:

- El hematocrito de la muestra, ya que para este trabajo se consideró el valor medio reportado en literatura de 85 %.
- Además de realizar pruebas flujo en estado estacionario y flujo oscilatorio, es recomendable hacer estudio en flujo pulsátil y vibrátil, emulando de mejor manera las condiciones en las cuales se encuentra la sangre dentro del cuerpo humano.
- Realizar el modelado matemático en un ordenador con mayor capacidad de proceso, ya que con un ordenador portátil aun siendo actual, el proceso de modelado se hace muy lento, debido a la complejidad del algoritmo empleado para ambas pruebas (flujo en estado estacionario y oscilatorio).
- Las pruebas de flujo oscilatorio han sido empleadas para determinar la cinética de gelificación de algunas sustancias, durante el monitoreo de los módulos mecánicos del material a analizar y en el momento que se presenta un punto de cruce ($G' = G''$) se presenta dicho fenómeno. La aplicación que se le puede dar en el área clínica en la determinación de los tiempos de coagulación de una muestra, este fenómeno consta en la formación de una red de fibrina que se crea en un cierto tiempo y que hace que la sangre se haga muy poco fluida.

IX BIBLIOGRAFÍA

- [1] Abbitt, K.B.; Nash, G.B. (2003), Rheological properties of the blood influencing selectin-mediated adhesion of flowing leukocytes. *American Journal of Physiology* 285: H229-H240.
- [2] Aspectos básicos de la bioquímica clínica, J Diaz, MT fernández et al. Capitulo 8 metabolismo de lipidos. Editorial Diaz Santos.
- [3] Basic Aspects of Hemorheology, Giles R. COKELET and Herbert J. MEISELMAN, Department of Chemical and Biological Engineering, Montana

State University, Bozeman.

- [4] Brummer Rudiger, "Rheology essentials of cosmetics and food emulsions", Springer-Verlag Berlin Heidelberg (2006), Chapters 4,6,7.
- [5] Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, Mecocci P. Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Radical Biol Med* 2005;39:841–52.
- [6] D. De Kee, C.F. Chan Man Fong, Rheological properties of structured fluids, *Polym. Eng. Sci.* 34 (1994) 438–445.
- [7] Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, Milzani A, Colombo R. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clin Chim Acta* 2003;329:23–38.
- [8] Duarte MMMF, Rocha JBT, Moresco RN, Duarte T, Da Cruz IB, Loro VL. Association between ischemia-modified albumin, lipids and inflammation biomarkers in patients with hypercholesterolemia. *Clin Biochem* 2009;42:666–71.
- [9] J.F.A. Soltero, J.E. Puig, O. Manero, Rheology of cetyltrimethylammonium p toluenesulfonate-water system. 3. Nonlinear viscoelasticity, *Langmuir* 15 (1999) 1604–1612.
- [10] F. Bautista, J.F.A. Soltero, E.R. Macias, O. Manero, on the shear banding flow of wormlike micelles, *J. Phys. Chem. B* 106 (2002) 13018–13026.
- [11] F. Bautista, J.M. De Santos, J.E. Puig, O. Manero, Understanding thixotropic and antithixotropic behavior of viscoelastic micellar solutions and liquid crystalline dispersions. The model, *J. Non-Newton. Fluid Mech.* 80 (1999) 93–113.
- [12] F. Calderas, A. Sánchez-Solis, A. Maciel, O. Manero, The transient flow of the PETPEN-montmorillonite clay nanocomposite. *Macromol. Symp.* (283–284) (2009) 354–360

- [13] Fernández, M Martín, D Gómez-Coronado, MA Lasunción, Efecto de los fitosteroles sobre la biosíntesis de colesterol y la proliferación en células humanas, *Clín e Inv Arteriosclerosis*, 2003; 15-05 p.175-183 (1997), 337-353.
- [14] H. Giesekus, A simple constitutive equation for polymer fluids based on the concept of deformation-dependent tensorial mobility, *J. Non-Newton. Fluid Mech.* 11 (1982) 69–109.
- [15] H. Giesekus, Constitutive equation for polymer fluids based on the concept of configuration dependent molecular mobility: a generalized meanconfiguration model, *J. Non-Newton. Fluid Mech.* 17 (1985) 349–372.
- [16] H. Giesekus, Die Elastizitat von Flussigkeiten, *Rheol. Acta* 5 (1966) 29–35.
- [17] H. Giesekus, on configuration-dependent generalized Oldroyd derivatives, *J. Non-Newton. Fluid Mech.* 14 (1984) 47–65.
- [18] <http://wwwscielo.isciii.es/>, Agustino, AM., Piqueras, R., Pérez, M. et al. *Recuento de plaquetas y volumen plaquetario medio en una población sana. Rev Diagn Biol. (online). abr.-jun. 2002, vol.51, no.2 (citado 23 julio de 2006), p.51-53. ISSN 0034-7973.*
- [19] <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000392.htm>
[Consultada el 28 de noviembre de 2010]
- [20] J.F Stoltz and Donner, Hemorheology: Importance of RBC agregation, *Clinical Hemprheology*, 7 (1987) 15-23
- [21] L. Dintenfass, Viscosity factors in hypertensive and cardiovascular diseases, *Cardiovasc. Med.*
- [22] Macosko C, W “Rheology: principles, measurments and aplications” VCH, New York (1997), Chapter 3, 109-121

- [23] Manero O., Bautista F., Soltero JFA., Puig JE., (2002), Dynamics of worm-like micelles: The Cox-Merz rule, *J. Non-Newtonian Fluid Mech.* 106, pp. 1-15.
- [24] Martínez Leyva Melina, Tesis de licenciatura, Estudio del comportamiento viscoelástico lineal de coberturas de chocolate reducidas en calorías en función de las variables del proceso. 2010, tesis electrónica.
- [25] Medina Torres Luis, “Estudio reológico de mucílago de nopal y su efecto sinérgico con otros hidrocoloides de uso alimentario”. Tesis de doctorado, UNAM, Facultad de Química 2005.
- [26] Osipov RM, Bianchi C, Feng J, Clements RT, Liu Y, Robich MP. Effect of hypercholesterolemia on myocardial necrosis and apoptosis in the setting of ischemia-reperfusion. *Circulation* 2009;120:S22–30.
- [27] Prasad K, Kalra J. Oxygen free radicals and hypercholesterolemic atherosclerosis. *Am Heart J* 1993;125:958–71.
- [28] Sam F, Kerstetter D, Pimental D, Mulukutla S, Tabaee A, Bristow MR. Increased reactive oxygen species production and functional alterations in antioxidantenzymes in human failing myocardium. *J Card Fail* 2005;11:473–80.