



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**POSGRADO EN CIENCIAS E INGENIERÍA DE MATERIALES**

**INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MATERIALES**

**EFFECTO CONJUNTO DEL COLESTEROL, TRIGLICÉRIDOS Y GLUCOSA EN EL  
COMPORTAMIENTO REOLÓGICO DE LA SANGRE HUMANA**

**TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
MAESTRO EN CIENCIA E INGENIERÍA DE MATERIALES**

**PRESENTA:  
RIGEL LEONARDO MORENO MORALES**

**TUTOR  
Dr. OCTAVIO MANERO BRITO  
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MATERIALES**

**MÉXICO, D. F. DICIEMBRE 2012**



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.

## **Agradecimientos**

Quiero agradecer a tantas personas son las cuales este trabajo no hubiera sido igual.

**Dr. Octavio Manero Brito**, a usted quiero agradece toda la paciencia, la guía y el consejo que me brindó durante el desarrollo de esta tesis, le agradezco por mostrarme que la reología mas que una una ciencia es una forma de vida.

**Dr. Luis Medina Torres**, a usted le agradezco todos los consejos, el apoyo y la amistad que me brindó para la realización de este trabajo.

**Dr. Fausto Calderas García**, siempre ha estado en todo momento a mi lado, enseñándome y guiándome por el camino de la reología

**Dr. Antonio Sanchez Solís**, a usted agradezco las observaciones tan útiles que me hicieron ver como encaminar este trabajo hacia un mejor lugar.

**Dr. Alejandro Juárez Hernández**, agradezco profundamente las observaciones y aclaraciones que me hicieron ver que este trabajo tiene mas trascendencia de la que yo mismo no vi.

**Dr. Ángel Enrique Chávez Castellanos**, gracias por el apoyo, los consejos que me brindo en todo momento durante y fuera de la clase que me han llevado a donde estoy ahora.

**Dra. Claudia Huesca Gómez**, a usted tengo mucho que agradecerle, me cobijo desde mis estudios de licenciatura, me vio crecer y llegar a donde estoy ahora. Gracias por todo.

**Dra. Maria Josefa Bernard Bernard**, gracias por las observaciones y los consejos que me motivaron a mejorar en gran medida este trabajo.

**Ing. Cain González Sánchez**, ingeniero a usted le agradezco de todos esos problemas que me ayudó a resolver cuando de ordenadores se trataba.

Agradezco finalmente al **Instituto de Investigaciones en Materiales** y a la **Universidad Nacional Autónoma de México** por haberme formado y hecho la persona que soy ahora.

## Dedicatorias

Tengo a tantas personas que agradecer en esta vida que me han llevado a ser la persona que soy ahora, que mis dedicatorias serías aun mas grandes que mi tesis.

**Dr. Jesús Moreno +** , mi padre. Aunque ya no pueda verte ni platicarte mis logros, mis aciertos y mis errores, se que siempre estas a mi lado.

**Rosalva Morales.** Madre mía, gracias por siempre estar a mi lado y protegerme, sin ti esto no habría sido igual.

**Dra. Kira Padilla Martinez,** tu fuiste la primera persona que confié en mi, me has enseñado tanto, tu tiempo, tu amistad y tus consejos. Gran parte de mi éxito te lo debo a ti.

**Dra. María Cristina Piña Barba,** doctora gracias por haberme adoptado como parte integral de su grupo de investigación, me ha dado la confianza y la libertad de trabajar. Siempre le estaré infinitamente agradecido por su apoyo.

**Dr. Arturo Zentella Dehesa,** mi estimado Dr. Zentella, gracias por haberme enseñado tanto, más que aprender de usted matemáticas, aprendí que todo en esta vida nos sirve de algo.

**M en I. Ivette Gómez Sánchez,** siempre pude contar con su consejo, su apoyo y su amistad, gracias por alentarme, por darme fuerza y guía para llegar hasta donde estoy ahora. Usted es, fue y será parte vital de mi formación y mi vida.

**M en C. Andrea Castellanos,** me escuchaste, me aconsejaste, mi alentaste a seguir, me diste fuerza, me diste y sobre todo tu cariño.

**M en C e I. Lidia Escutia,** tu eres mi hermana que mas te puedo agradecer, siempre estuviste cuando necesite. Eres la mejor recuerdalo.

**QFB. Carmen Mercado,** en estos dos años no pude verte mucho, pero siempre estuviste presente, en todo momento supe que contaba contigo, eres y seras siempre una mujer muy especial para mi.

**IQ. Ivonne Lastiri,** una persona trascendental en mi vida, gracias y mil veces gracias por siempre escucharme y aconsejarme.

También a mis amigos materialistas, que son mi familia, **Armando, Carolina, Hugo, Javier, Jonatan, Lidia, Luisa, Ricardo, Sandra, Valeria.**

Mis amigos reologistas, **Brenda, Citlalli, Jorge y Ranulfo.**

Mis otros amigos Químicos en todas sus versiones: **Alonso, Andrea, Carmen, Cesar, Enrique, Fernanda, Ivonne, Roberto, Sandra, Victor, Violeta, Zayra.**

A toda mi familia, tíos, tías, abuelos primos, primas y anexados; todavía no acabo de estudiar ni terminaré en un buen tiempo y aunque no lo crean lo que hago si sirve para algo.

También a **CONACYT** quiero darle un agradecimiento por el apoyo económico por que si no como le iba a hacer, por puro amor al arte, así no sale.

## RESUMEN

En este trabajo se estudiaron las propiedades de formación y destrucción de estructuras transitorias formadas por las células de la sangre, en muestras con diferentes concentraciones de colesterol, a través de pruebas reológicas de corte simple en estado estacionario y oscilatorias de baja amplitud. Las pruebas de flujo describen el cambio de las estructuras transitorias y los procesos de formación de las mismas y los ensayos oscilatorios suponen teóricamente que 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 electroestática natural entre las células disminuya, esto favorece que las células sanguíneas (eritrocitos) se aglomeren y formen redes transitorias más rígidas que las que naturalmente se forman cuando el colesterol total está en menor cantidad. Con la caracterización terminada y los datos obtenidos de 50 muestras con diferentes concentraciones de colesterol total, triglicéridos y glucosa, 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 transitorias 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 que tienen el colesterol total, triglicéridos y glucosa 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 más elástico que aquellos

correspondientes a menores contenidos de colesterol total.

## 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 estrés, ambiental, 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 normales; dichas características son las siguientes: presenta una mayor viscosidad que la sangre con niveles más bajos (al rededor de 10 veces), tiende a formar estructuras transitorias más complejas y difíciles de desagregar además de que el carácter pseudoplástico de este fluido aumenta [8,9]. Aumentos significativos en los productos de lipoperoxidación o disminución en algunos antioxidantes en el plasma han sido reportados en la hipercolesterolemia, incluyendo la oxidación de proteínas y lipoperoxidación [6,8].

Los niveles elevados de colesterol total pueden desencadenar problemas como aterosclerosis, angina de pecho, infartos, accidentes isquémicos por la oclusión de la luz de las arterias, privando de oxígeno y nutrientes a los tejidos [4,5]. Además se ha demostrado que entre una muestra con 300 mg/dL es aproximadamente 10 veces más viscosa que otra con 100 mg/dL [37].

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 [4,5]. Las propiedades de agregación transitoria de las células sanguíneas en este caso los glóbulos rojos y plaquetas, obedecen a una teoría la cual sostiene que las macromoléculas, como el colesterol, promueven la agregación transitoria de los eritrocitos, ya que se interponen entre una célula y otra generando puentes entre sus membranas lo cuál reduce la interacción electrostática natural entre dos células.

## 1 REOLOGÍA

### 1.1 Fundamentos de reología

La reología es la rama de la física que estudia las propiedades en flujo de los materiales complejos, desde los puramente elásticos hasta los completamente viscosos; el que se clasifiquen así, depende de su composición, de la temperatura, así como del tiempo y la forma en la que perturben. Las propiedades reológicas se pueden definir como la relación existente entre las fuerzas aplicadas al sistema y la respuesta del material a dichas fuerzas. Podemos definir un número adimensional llamado el número de Deborah (De):

$$De = \frac{\text{Tiempo característico del material (s)}}{\text{Tiempo de observación (s)}}$$

Este presenta dos límites, cuando el tiempo de observación es muy pequeño a comparación del tiempo característico del material, como un caso particular de materiales con características elásticas. Por otro lado cuando el tiempo de observación es mucho más grande que el tiempo característico del material, describe a materiales con comportamiento líquido. De estos dos límites se desprende las ecuaciones más simples para describir a los materiales líquidos, del modelo newtoniano o la ley de Newton, la cual puede ser escrita en términos tensoriales como:

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

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

$\eta_0$  es la viscosidad a bajas velocidades de deformación expresada en [Pa s]

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

Por otro lado, para materiales elásticos, la ecuación mas simple para su representación es la ley de Hooke (ecuación 2) en donde el esfuerzo es proporcional a la deformación e independiente a la velocidad de deformación.



$$\underline{\underline{\sigma}} = G \underline{\underline{\gamma}}$$

(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 material a 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).

$$\eta = \eta |D| \quad (3)$$

Un caso especial es aquel en donde es constante y no depende del tipo de flujo. 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	
Nombre	Expresión
Newtoniano	$\sigma = \eta \gamma$
Ley de la potencia	$\sigma = K \gamma^n$
Bingham	$\sigma = \eta \dot{\gamma} + \sigma_0$
Cross	$\eta = \eta_0 + \frac{\eta_0 - \eta_{inf}}{1 + K_1 \dot{\gamma}^n}$

**Tabla 1.1-**Modelos de flujo.  $\sigma$  , es el esfuerzo cortante [Pa],  $\eta$  es la viscosidad aparente [Pa s],  $\dot{\gamma}$  es la rapidez de corte [1/s],  $k$  es la constante de viscosidad [m<sup>2</sup>s<sup>-2</sup>],  $\eta$  es la viscosidad dinámica [Pa s],  $\eta_{inf}$  límite de viscosidad del esfuerzo cortante [Pa s],  $n$  es exponente constante.

## 1.2 Sangre humana

La sangre tiene como papel principal el transporte de nutrientes, metabolitos, oxígeno, dióxido de carbono y demás sustancias a través de todo el cuerpo humano; para realizar esta tarea, la sangre recorre una intrincada red, con diámetros que van de los 3 cm hasta los 5  $\mu\text{m}$ . El flujo de la sangre a través de esta red depende de la composición de la misma y la presión que la obligue a fluir. En un humano adulto, la sangre está compuesta por dos elementos principales, los elementos celulares (eritrocitos, leucocitos y plaquetas) y elementos localizados en el plasma (mezcla de metabolitos, proteínas y lipoproteínas en una solución de sales y agua). Con respecto a la densidad de la sangre, esta se ha determinado en por una gran cantidad de grupos de

investigación; para la sangre total oscila  $1,06 \frac{\text{g}}{\text{mL}}$  *Becquerel et al.*  $1,058$

$\frac{\text{g}}{\text{mL}}$  *Schutzenberger et al*  $1,035$   $\frac{\text{g}}{\text{mL}}$  *Lloyd et al.* Esta se calculó en todos

los casos empleando la siguiente relación:  $\rho = \frac{\text{masa}(\text{g})}{\text{volumen}(\text{mL})}$ . Las variaciones en la densidad de la sangre se ve afectada en presencia de anemias, hemoconcentración (pérdida excesiva de líquidos en casos de diarreas abundantes, sudoración, asistolia etc.) y hemodilución (hidremia). La repercusión de la densidad en el comportamiento reológico de la sangre humana, se ha determinado para considerando que la sangre en un fluido con comportamiento newtoniano, aun no se ha encontrado una relación tal considerando que la sangre se comporta como un fluido pseudoplástico.

### 1.2.1 Iones

Disueltos en el agua hay iones inorgánicos tales como el bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ), potasio ( $\text{K}^+$ ), sodio ( $\text{Na}^+$ ), cloruro ( $\text{Cl}^-$ ), fosfatos ( $\text{PO}_4^{3-}$ ) y calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) entre otros. Desde el punto de vista reológico, esto resulta muy importante [2]; la concentración de estos iones repercute directamente en la presión osmótica y a su vez con el contenido de agua dentro y fuera de la célula; la viscosidad de la sangre se modifica por la cantidad de agua en el medio [21,22]. A continuación se presentan los valores normales de estos iones en una persona sana (tabla 2).

Cationes	Concentración normal (mEq/ L)
Sodio	142
Potasio	4
Calcio	5
Aniones	Concentración normal (mEq/ L)
Fosfato	2
Bicarbonato	27
Cloruro	104

**Tabla 1.2-**Concentración plasmática promedio de iones inorgánicos.

### 1.2.2 Eritrocitos

También llamados glóbulos rojos o hematíes, éstos son los elementos formes más abundantes en la sangre humana. Son discos bicóncavos de aproximadamente 0,005 mm de diámetro y 0,001 mm de ancho. Los eritrocitos contienen en su interior la hemoglobina y son los principales portadores de oxígeno a las células y tejidos del cuerpo. Del total de la sangre, los eritrocitos representan el 40 a 50 % en hombres y del 36 al 46 % en mujeres (siempre y cuando no haya una patología en curso); los glóbulos blancos o leucocitos y las plaquetas, representan únicamente el 1% del total de una muestra de sangre [25].

La reología de la sangre está dictada en su totalidad por los eritrocitos, dado que es la población dominante de células frente a los leucocitos y plaquetas. Cabe mencionar que las proteínas (anticuerpos, albúmina etc.), colesterol total y triglicéridos hacen evidente su presencia y concentración cuando la rapidez de deformación es alrededor de  $10^{-1} \dot{\gamma}$  ( $s^{-1}$ ) [27].

Se pensaba que la sangre se comportaba como un fluido newtoniano; según lo reportado por *Thurston, G. B*, la sangre tiene un comportamiento diametralmente diferente. Es un fluido cuya viscosidad cortante depende de la rapidez de deformación, es decir se comporta como un fluido no newtoniano. La prueba de dicho comportamiento se reflejara en una curva viscosidad vs.

rapidez de deformación, en donde el perfil reológico de la sangre corresponde a la de un fluido adelgazante; ésto se debe a que en las interacciones químicas y físicas entre una célula y otra. Se debilitan paulatinamente por acción del flujo, por lo tanto los elementos formes se orientan en dirección en la cual están siendo obligados a fluir. Esto se refleja en la disminución de la viscosidad conforme la rapidez de deformación aumenta.

### **1.2.3 Interacciones intercelulares**

Las repercusiones fisiológicas y patológicas de la agregación celular juegan un papel trascendental en la función adecuada de la sangre. Mecanismos como impedimento estérico entre las glucoproteínas expresadas en la membrana y la carga eléctrica natural (negativa) de las células sanguíneas son los principales mecanismos que afectan la interacción de los eritrocitos y la formación de estructuras llamadas *Rouleaux* (esta formación se refiere solamente a los eritrocitos y se presenta en casos como el embarazo, aumento en la concentración de fibrinógeno, inmunoglobulinas policlonales o  $\alpha_2$  macroglobulina) [30].

Cabe mencionar que la estructuración a la que se refiere en este trabajo es transitoria, se considera así solo cuando unos pocos eritrocitos coalescan a pesar de que el tiempo sea muy corto (entre 0.02 a 1 s). Dicha estructuración es transitoria y de corta duración a diferencia de un trombo o un coágulo que son estructuras estables y de larga duración estabilizadas por proteínas.

### **1.2.4 Plaquetas**

Estos elementos sanguíneos son células no nucleadas, se producen a partir del citoplasma de los megacariocitos en la médula ósea. El proceso de adhesión (unión de las plaquetas a superficies endoteliales) es reversible y tiene como finalidad el cierre de brechas en el endotelio. La agregación (unión de plaquetas entre si), es un proceso irreversible que tiene la finalidad de formar tapones plaquetarios y secretar sustancias quimiotácticas procoagulantes.

Este par de procesos se presentan de manera natural cuando se lesiona el endotelio o cuando el flujo sanguíneo presenta una turbulencia tal que las colisiones entre las plaquetas provocan lesiones en su membrana y su posterior activación. Se ha encontrado que el efecto de la agregación

plaquetaria inducida por el esfuerzo cortante (SIPA), se hace presente cuando dicho esfuerzo ( $\tau$ )  $\sim 80 \frac{\text{dyn}}{\text{cm}^2}$  o  $0.8 \text{ Pa}$ , pero se hace más evidente cuando el esfuerzo es mayor a  $10 \frac{\text{dyn}}{\text{cm}^2}$  o  $0.1 \text{ Pa}$  en pruebas de corte simple.

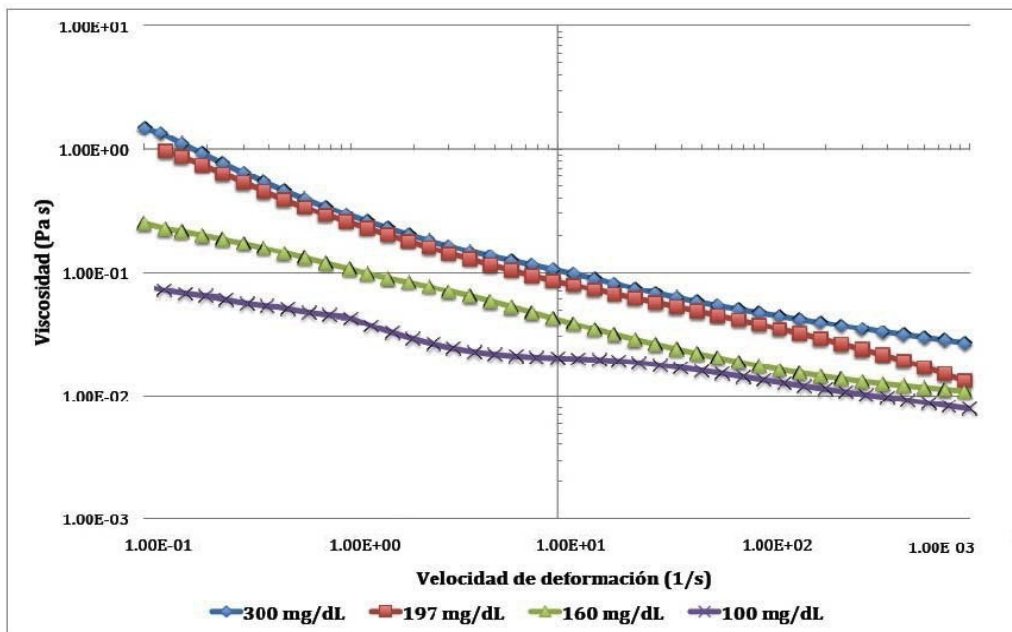
Estos elementos celulares carecen de importancia reológica siempre dado que en las pruebas oscilatorias de baja amplitud, el esfuerzo cortante es aproximadamente 10 veces más pequeño  $1 \frac{\text{dyn}}{\text{cm}^2}$  o  $0.1 \text{ Pa}$  que lo reportado en el estudio del fenómeno SIPA *Gaurav Girdhar et al 2008*. El fenómeno de agregación plaquetaria no se activa por lo menos mediante ese mecanismo. Además la agregación plaquetaria esta mediada por la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  libre en plasma, de esta razón, se hace necesario para manejar la sangre *in vitro* el uso de EDTA ( $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_8$ ) o sal disódica, dipotásica o tripotásica del ácido etilendiaminotetraacético. Esta sustancia actúa mediante un efecto quelante sobre el ion calcio, impide la formación de los complejos procoagulantes en los que este ion participa [28].

### **1.3 Metabolitos plasmáticos y su repercusión reológica**

#### **1.3.1 Colesterol**

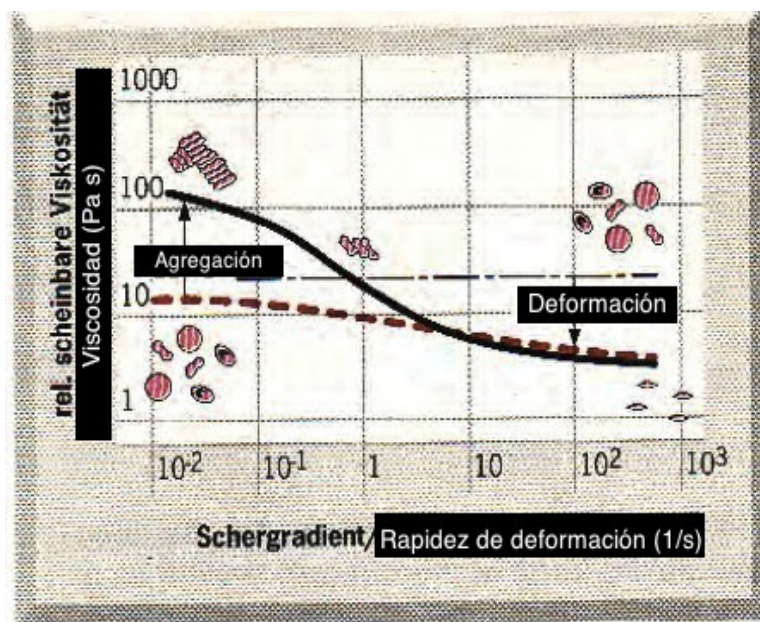
El colesterol es una molécula de gran masa molecular (386.65 g/mol), proveniente de la síntesis de acetil coA y es imprescindible como precursor de vitamina D, hormonas sexuales, hormonas corticoesteroidales y sales biliares etc. La concentración del mismo repercute directamente en la viscosidad de la sangre.

En trabajos previos se ha encontrado que las concentraciones de colesterol total en sangre, repercute directamente en la viscosidad de la misma, tal como se muestra en la siguiente figura (1.1) [37]



**Figura 1.1-** 4 muestras de sangre con diferentes concentraciones de colesterol total y su repercusión en la viscosidad de la misma en ensayos de corte simple en estado estacionario.

A lo largo de la ventana de observación es notorio el efecto que tiene el colesterol total en la viscosidad de la sangre, siendo más evidente a baja rapidez de deformación; esto se debe a los mecanismos naturales de agregación celular (de manera transitoria únicamente). En la siguiente imagen (1.2) se ilustran dichos mecanismos de desagregación celular por acción de fuerzas cortantes [31].



**Figura 1.2.-**La línea en negro representa una muestra de sangre real sin diluir y la línea punteada roja es una muestra de plasma rica en albúmina.

A baja rapidez de deformación, los eritrocitos están prácticamente estáticos y conforme la rapidez de deformación aumenta, estos se orientan en dirección al flujo y poco a poco se van desagregando.

### 1.3.2 Colesterol HDL y LDL

El colesterol HDL (*High density lipoprotein*) es una lipoproteína que se encarga de transportar el colesterol desde los tejidos y llevarlo hacia el hígado para su posterior excreción, es llamado colesterol bueno. La relación entre los eventos cardiovasculares y las concentraciones elevadas de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) están claramente establecida gracias a numerosos ensayos clínicos. Además, la reducción del LDL con estatinas (inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa, esta enzima cataliza la conversión de hidroxil-3-metilglutaril-coenzima A a mevalonato y por ende regula la síntesis de colesterol) se ha mostrado como una terapia muy eficaz en prevención tanto primaria como secundaria. Además el incremento de los valores de colesterol-HDL trae consigo un beneficio adicional a la reducción del Colesterol-LDL con tratamientos con estatinas [3]

Por otro lado el colesterol LDL (*low density lipoproteins*) es la forma como generalmente se transporta el colesterol en el sistema cardiovascular. En situaciones cuando la célula requiere colesterol para su membrana, se expresan proteínas receptoras de colesterol LDL las cuales atrapan esta molécula (colesterol LDL) y mediante un mecanismo hidrolítico lo liberan en dicha membrana. Debido a esto, esta molécula se asocia con la formación de la placa aterosclerótica y eventualmente si crece en exceso o se rompe, puede producir infarto al miocárdico. A continuación se muestran los valores reales comunes de colesterol total, HDL y LDL en la tabla 3.

Concentración				
CT	Observación	C-HDL	Observación	C-LDL
<200	Óptimo	>40	Deseable	<100
200-239	Límite			100-129
>240	Alto			130-159
				160-189
				>190

**Tabla 3.**-Valores encontrados en seres humanos de colesterol total (CT), colesterol HDL (C-HDL) y colesterol LDL (C-LDL).



### **1.3.3 Triglicéridos.**

Estas moléculas son un tipo de lípidos, formados por una molécula de glicerol (1,2,3-Propanotriol) y cada grupo hidroxilo se encuentra esterificado con un ácido graso saturado o insaturado. Biológicamente los triglicéridos tienen la función de reserva energética, aislantes térmicos y dan protección mecánica, como los constituyentes de los tejidos adiposos que están situados en la planta del pie, en la palma de la mano y rodeando el riñón a manera de protección.

La obesidad ha sido asociada a perturbaciones en el comportamiento reológico de la sangre, tales como la elevación de la viscosidad sanguínea y viscosidad plasmática. Por otro lado, en enfermedades cardiovasculares, el aumento de colesterol y glucosa también juegan un papel muy importante en las perturbaciones del comportamiento reológico de la sangre [41].

Mediante técnicas reométricas se ha encontrado que la formación de estructuras transitorias se hace evidente cuando la rapidez de deformación es  $1 \text{ s}^{-1}$  en flujo cortante simple en estado estacionario. En consecuencia la elevada concentración de triglicéridos y también de colesterol en sangre, desencadena una formación elevada de estructuras transitorias y una disminución en el flujo de la sangre a baja rapidez de deformación. En esta zona los eritrocitos están prácticamente sin moverse; aquí es donde los mecanismos electrostáticos dominan sobre cualquier otra fuerza que provoque que los eritrocitos se estructuren momentáneamente. La presencia de una mayor cantidad de triglicéridos y sobre todo los cuales tienen esterificados ácidos grasos saturados, vuelven mas rígida la membrana celular, Por ende, los eritrocitos requieren una mayor fuerza para ser deformados y las estructuras transitorias para ser desagregadas. [36].

### **1.4 Viscoelasticidad de la sangre**

Este concepto es el más abordado en el campo de la reología y describe el comportamiento de muchos materiales. Los efectos viscoelásticos son observables solamente en no-newtonianos. En general este concepto hace referencia a la superposición de los efectos de disipación de energía (efectos viscosos) y de los efectos de almacenamiento de energía (elásticos).

### **1.5 Estructuración transitoria formada por células sanguíneas**



La agregación transitoria de las células sanguíneas es un proceso el cual se ve inducido por factores tales como las interacciones de moléculas de alto peso absorbidas en la superficie de las células sanguíneas como el colesterol y los triglicéridos [23].

A diferencia de la estructuración desde el punto de vista clínico, en las paredes de las arterias se comienza a acumular colesterol, dando lugar a la formación de la placa aterosclerótica tal (como la figura 2 lo esquematiza).



**Figura 1.3-**Representación de la acumulación de la placa aterosclerótica.

La geometría particular y la superficie irregular de la placa también modifica los patrones de flujo y posiblemente contribuyen a la probabilidad de rotura de la placa y la trombosis oclusiva [38].

## 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.

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

Para la ecuación de Maxwell,  $\underline{\underline{\sigma}}$  es el esfuerzo cortante aplicado al fluido,

$\lambda_0$  es el tiempo de relajación del sistema,  $\frac{\partial \underline{\underline{\sigma}}}{\partial t}$  es la derivada temporal del tensor de esfuerzo,  $\eta_0$  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.

### GENERALES

- Caracterizar mediante técnicas reométricas la sangre humana y elucidar los mecanismos que provocan la formación de estructuras transitorias más complejas que las naturalmente formadas.
- Modelar los datos reométricos mediante la ecuación constitutiva multimodal Bautista Manero Puig (BMP) y la ecuación Multimodal de Maxwell.
- Obtener una interpretación física de las propiedades materiales de la sangre humana.
- Establecer una base de datos con futuras aplicaciones diagnosticas y preventivas.

### PARTICULARES

- Encontrar el efecto que tienen en conjunto ciertos compuestos tales como el colesterol tanto HDL como LDL, los triglicéridos y la glucosa en el comportamiento reológico de la sangre.
- Del modelado matemático, encontrar la forma en que las diferentes concentraciones de los compuestos antes mencionados afectan la cantidad de modos necesarios para reproducir el comportamiento reológico en pruebas de flujo cortante simple en estado estacionario y pruebas oscilatorias de baja amplitud.
- Describir la posible relación existente entre el tiempo de cruce ( $G''=G'$ ) en pruebas oscilatorias de baja amplitud con algún parámetro bioquímico.

### **III JUSTIFICACIÓN**

Con este trabajo se busca obtener información acerca de la relación de las propiedades mecánico-dinámicas 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 las estructuras transitorias. Por otra parte, los resultados de esta investigación serán un punto de partida en investigación básica y aplicaciones tecnológicas en diferentes áreas de la medicina. Este trabajo representa un gran avance en el área de la biorreología empleando el modelo Bautista-Manero-Puig que contiene como caso particular al Multimodal de Maxwell.

### **IV HIPÓTESIS**

- Si la sangre con niveles elevados de colesterol total, triglicéridos y glucosa modifica sus propiedades reológicas, esta se puede analizar como función de los procesos de formación y destrucción de las estructuras debido a los mecanismos de relajación, cinéticos y difusivos.
- Los triglicéridos son moléculas que acompañan al colesterol de manera inequívoca. El efecto que van a tener ambos en el comportamiento reológico de la sangre va a ser difícilmente aislable, desde el punto de vista bioquímico; se espera obtener un parámetro que ayude a discernir el efecto de cada molécula por separado
- La glucosa tendrá poca relación con la modificación del comportamiento reológico de la sangre, salvo que se tengan pacientes con niveles patológicamente constantes de esta molécula
- La sangre contiene células en suspensión que tienden a interactuar entre si formando estructuras transitorias más complejas (dependiendo de la concentración de colesterol y triglicéridos), por

ende esta se comportará como un fluido mas o menos viscoelástico dependiendo de estas dos variable.

- Los eritrocitos de manera natural no son se agregan o estructuran salvo que existan patologías que lo provoquen. Pero en tiempos mas cortos de observación, con el simple hecho de que un grupo de eritrocitos queden cerca y tengan interacción (modificada por la concentración de colesterol total y triglicéridos), se considerarán estructuras transitorias de muy corta duración (menor a la de un ciclo cardiaco).

Los fluidos viscoelásticos se deforman instantáneamente por acción de una fuerza. En el momento inicial, el material en cuestión fluye, de modo que la tensión se relaja al momento de que el material llegue a un estado de equilibrio. A tiempos largos, la tensión se ha relajado totalmente y si se retira la tensión en cualquier momento antes de la relajación, el material recuperará sus condiciones estructurales iniciales [4]. El comportamiento viscoelástico se describe 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 propiedad 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 [35].

## V DESARROLLO EXPERIMENTAL

### 5.1 Materiales

Para el estudio reométrico de las muestras de sangre con diferentes niveles de colesterol, triglicéridos y glucosa se empleó el siguiente material:

Reómetro de esfuerzos controlados ARG2 (TA Instruments®) con una geometría de platos paralelos de 429 mm de diámetro externo y de 400 mm de diámetro interno.

Sangre humana con anticoagulante (EDTA) extraída por punción venosa a pacientes del área de urgencias con diferentes niveles de colesterol, triglicéridos y glucosa.

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 cortante simple en estado estacionario y oscilatoria respectivamente.

### 5.2 Métodos

#### 5.2.1 Obtención de la muestra de sangre

La sangre se obtiene por punción venosa (vena cefálica o basilica); creando turgencia en dichas venas, al obstruir parcialmente flujo sanguíneo mediante un torniquete aplicado a la altura del musculo bíceps de los pacientes que servirán como sujeto de estudio. La toma de muestra se realizó en el área de urgencias del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. Posteriormente la sangre extraída es colocada en tubos de ensaye con EDTA-Heparina, uno de ellos usado para la caracterización reológica y otro para las determinaciones bioquímicas pertinentes.

#### 5.2.2 Caracterización reológica en flujo cortante simple en estado estacionario.

En el laboratorio de reología las muestras de sangre son colocadas en un recipiente con agua a temperatura ambiente, posteriormente se agitan dentro

del mismo tubo para ser homogeneizadas. Finalmente se colocan aproximadamente 3,5 mL de esta en la región que se muestra en la siguiente figura (1).



Figura 5.1-Geometría de cilindros concéntricos

La geometría localizada en la parte superior del reómetro se hace descender distancia de 500  $\mu\text{m}$  (todo lo anteriormente mencionado se hace desde la interfase que tiene el reómetro con un ordenador). Esta prueba se realiza en una ventana de observación de 1  $\text{s}^{-1}$  hasta 300  $\text{s}^{-1}$ . A una temperatura de 37  $^{\circ}\text{C}$ .

### **5.2.3 Caracterización reológica mediante pruebas oscilatorias de baja amplitud.**

Se procede a hacer un barrido de deformación (0-100%) como la variable impuesta a diferentes frecuencias (1, 10 y 100 Hz) y se reportan los módulos mecánicos ( $G'$  y  $G''$ ) como variable de respuesta para la determinación de la zona de viscoelasticidad lineal.

Una vez determinado el porcentaje de deformación en el cuál se presenta dicha zona, se procede a realizar un barrido de frecuencia de 1 hasta 300 rad/s, de los módulos elástico ( $G'$ ) y viscoso ( $G''$ ) de la muestra. A una temperatura de 37  $^{\circ}\text{C}$ .

### **5.3 Equipo (reómetro de esfuerzo controlado ARG2 TA Instruments®)**

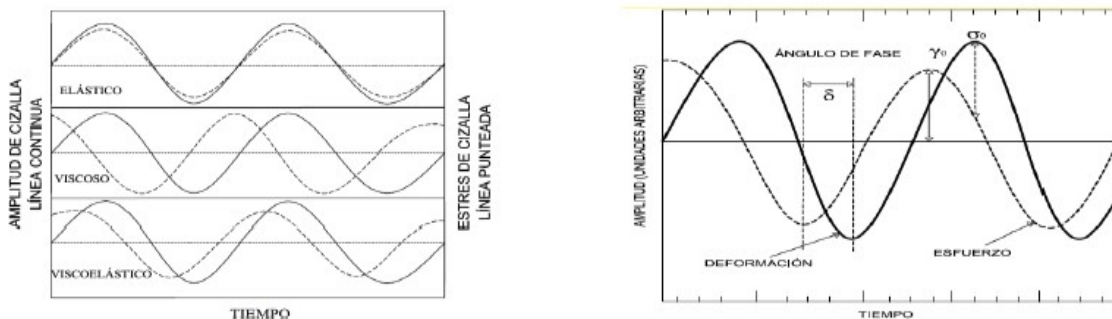
El equipo que se empleó para la caracterización del fluido sanguíneo fue un reómetro de esfuerzo controlado ARG2 (Figura 2)



**Figura 5.2-**Reometro 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 cilindros concéntricos de 429 mm de diámetro externo y de 400 mm de diámetro interno.

Para comprobar que el intervalo de oscilación se encuentra en la zona de viscoelasticidad lineal, se realiza de deformación de baja amplitud, en una ventana de observación de 1 a 100 % de deformación, a temperatura constante 37°C. En donde se encuentre dicha zona, cualquier muestra oscila sinusoidalmente como se muestra en la siguiente figura (figura 5.3).



**Figura 5.3-**intervalo de viscoelasticidad lineal

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 dentro de 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 esté ligada a la estructura; por esta



razón este flujo se emplea como herramienta para la caracterización de materiales.

#### **5.4 Programación de Wolfram Mathematica ®**

En este software se escribió el algoritmo para el modelado de ambas pruebas (cizalla simple y oscilatoria). 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

A continuación se muestra la tabla con el resumen de datos personales y perfil bioquímico de 50 pacientes que fueron objeto de estudio para este trabajo tabla 6.1.

Datos personales					Perfil Bioquímico					
Sexo	Edad	Talla	Peso	IMC índice de masa corporal	Valores de referencia					
					Glucosa	Colestero l total (mg/dL)	Colesterol HDL (mg/dL)	Colestero l LDL (mg/dL)	Triglicérid os (mg/dL)	Hematocrito
					60-110	145-200	X > 40	65-175	40-195	42-52H 38-56M
H	56	1,69	66	23,11	101	195	45,6	122	100	
M	58	1,67	95	34,06	123	187	35	106	250	41
M	42	1,5	46	20,44		98	49	60	35	41,2
H	48	1,62	82	31,25	100	169	41	94	300	41,5
M	47	1,58	70	28,04	100	110			130	38,6
M	49	1,45	55	26,16	106	184	31,9	132	128	41,5
H	38	1,6	98	38,28		221	20	190	200	45
M	30	1,51	65	28,51	89	164			157	38,8
M	56	1,6	69	26,95	95	107	30	59	100	40,6
M			64		-	220			100	-
M	60	1,5	56	24,89	-	400			180	41
M	30	1,45	51	24,26	89	168	28		122	34
H						200			130	
M	23	1,6	65	25,39		200			180	
H	68	1,66	69	25,04		193	40,3	90	200	43,6
H	73	1,7	80	27,68	105	192	40,3	114	148	42,3
H	50	1,73	70	23,39	104					44
M	92	1,5	46	20,44	-	200	47	40	120	38,4
M	77	1,5	72	32,00	90	206	60	80	145	40,6
H	61	1,64	70	26,03		230			240	
M	64	1,6	70	27,34		200			166	44,4
H	73	1,6	70	27,34	93	109	33	62	117	37,3
M	28	1,61	66	25,46		180			60	42,7
M	17	1,4	46	23,47		350	16	278	350	45,9
H	38	1,76	86	27,76						
H	23	1,7	77	26,64		200			195	
M	33	1,62	100	38,10	90	200	40	144	192	41,2
H	50	1,77	98	31,28		280			270	

**Tabla 6.1a-** Tabla resumen de las 50 muestras empleadas para este estudio

M	24	1,65	64	23,51		200			165		
M	50	1,6	57	22,27	-	216	74	124	137		
H	62	1,7	75	25,95	-	150			150		30,4
H	52	1,56	58	23,83	113	138	43	78	65	282	45,2
H	63	1,73	65	21,72	126	168	29,3	99	287	274	46,8
H	54	1,66	65	23,59		200			190		
H	21	1,83	120	35,83		186			200		
M	81	1,47	64	29,62	94	260			60	186	41
H	61	1,79	66	20,60	98	280			324	268	48,6
H	48	1,68	83	29,41		250			230		
M	71	1,6	76	29,69		300			200	221	43,9
H	26	1,74	80	26,42		260			353	220	43
M	44	-	-		70	160	47	124	122	308	36,9
H	55	1,76	85	27,44		260			230		
H	23	1,61	55	21,22	79	199	30	111	353	226	43,6
H	55	1,65	80	29,38	105	183	37	121	116	125	47,6
H	64	1,7	70	24,22		60			60		
M	60	1,57	65	26,37	88	184			100	247	39,8
M	47	1,65	89	32,69	98	113	38	58	90	218	29,6
M	59	1,55	70	29,14	-	150			150	313	35,5
M	65				-	161	44	102	127	300	40

**Tabla 6.1b-** Tabla resumen de las 50 muestras empleadas para este estudio

## 6.1 Estabilidad de las muestras de sangre almacenada bajo condiciones normales

Se tomó una muestra de sangre al azar, que fue caracterizada reológicamente en flujo cortante simple en estado estacionario, en una ventana de observación de  $1 \text{ s}^{-1}$  hasta  $300 \text{ s}^{-1}$ , ya que por debajo de este intervalo, la viscosidad del fluido aunado a la baja rapidez de deformación dificulta que la medición sea confiable.

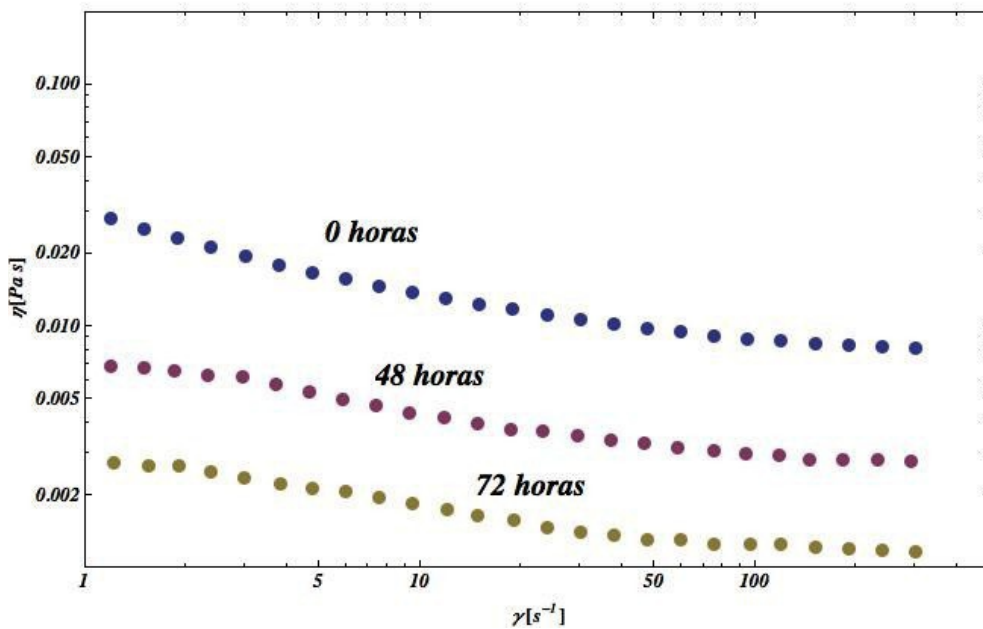
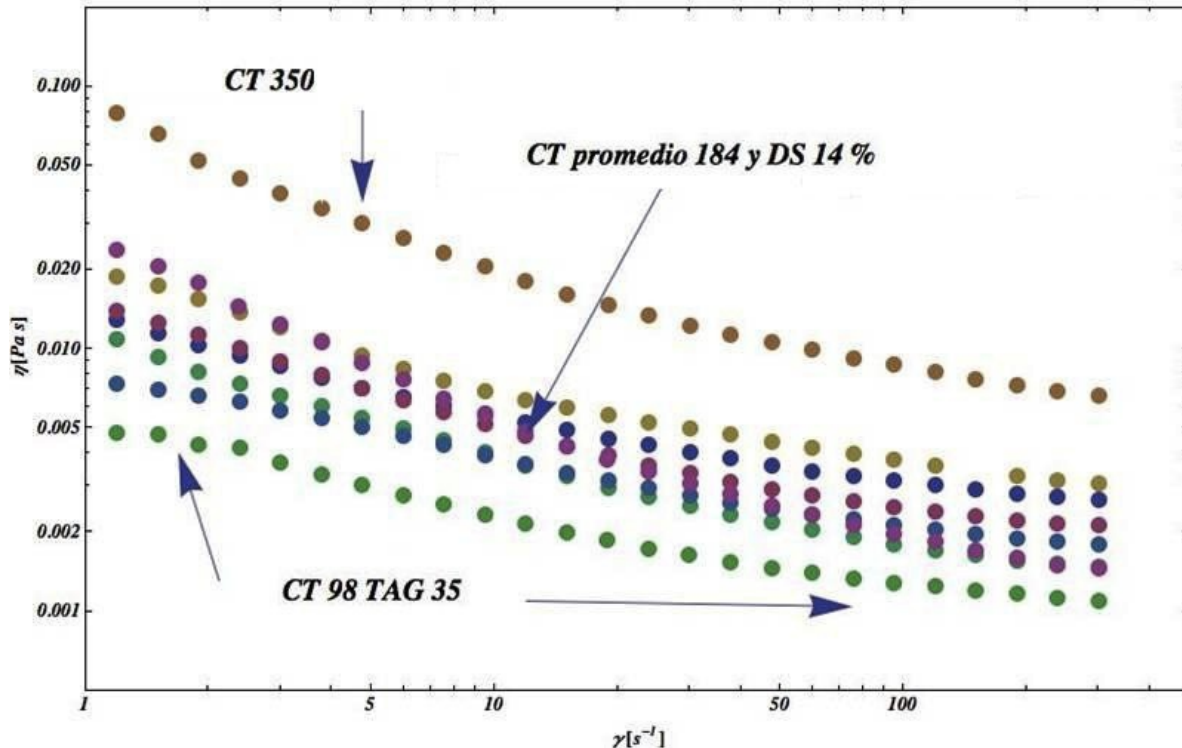


Figura 6.1-Estabilidad ante el tiempo del almacenamiento de la sangre humana.

Se aprecia en la curva perteneciente a la muestra almacenada un periodo de 72 horas, se mantiene el comportamiento pseudoplástico (la viscosidad disminuye conforme aumenta la rapidez de deformación) pero la disminución en la viscosidad con respecto a la de la referencia se puede atribuir a la degradación de proteínas contenidas en la sangre (anticuerpos y albúmina principalmente). Es de importancia resaltar que en la zona de baja rapidez de deformación el cambio en la viscosidad no es apreciable hasta aproximadamente  $4 \text{ 1/s}$ . Debido a este resultado, las muestras de sangre son analizadas a más tardar a las 18 horas de haber sido extraídas del paciente.

### 6.1.1 Resultados de las pruebas de flujo en estado estacionario

A continuación se muestran las curvas de flujo en estado estacionario de las muestras de sangre más representativas entre las 50 muestras analizadas. Además se hace un análisis comparativo entre la viscosidad de la muestra contra los niveles de colesterol, triglicéridos y glucosa.

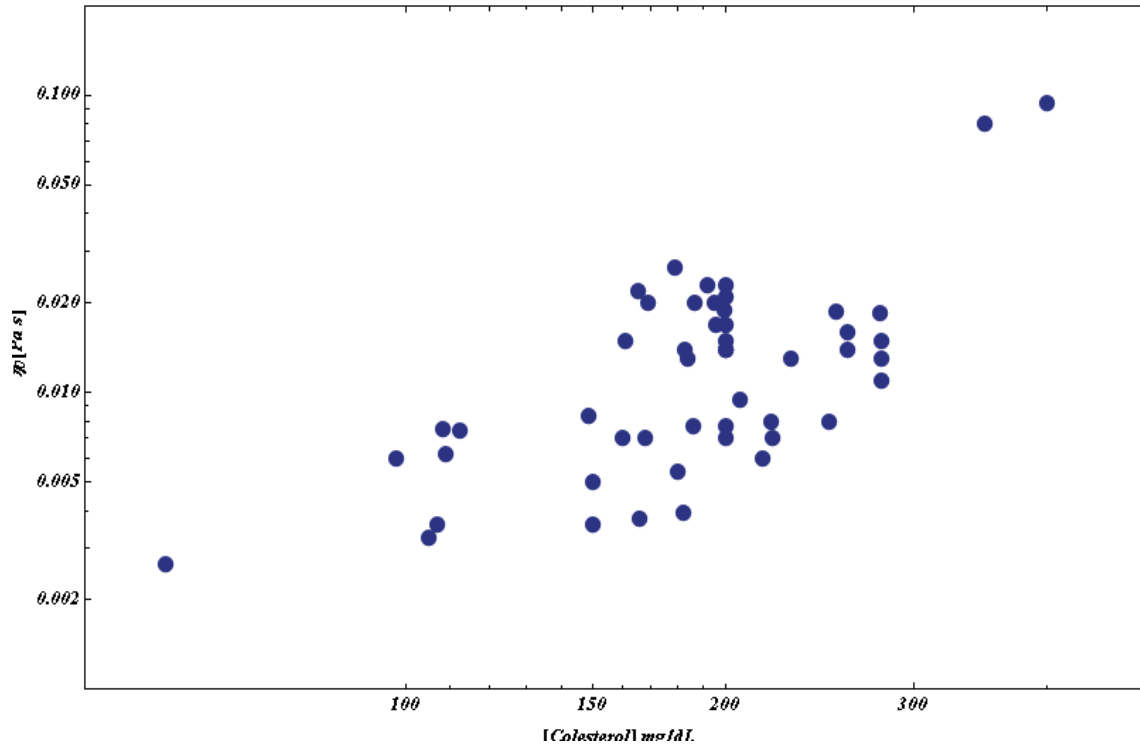


**Figura 6.2**-Curva de flujo en estado estacionario para 8 muestras de sangre con diferentes concentraciones de colesterol.

### 6.1.2 Viscosidad vs Colesterol y Viscosidad vs triglicéridos

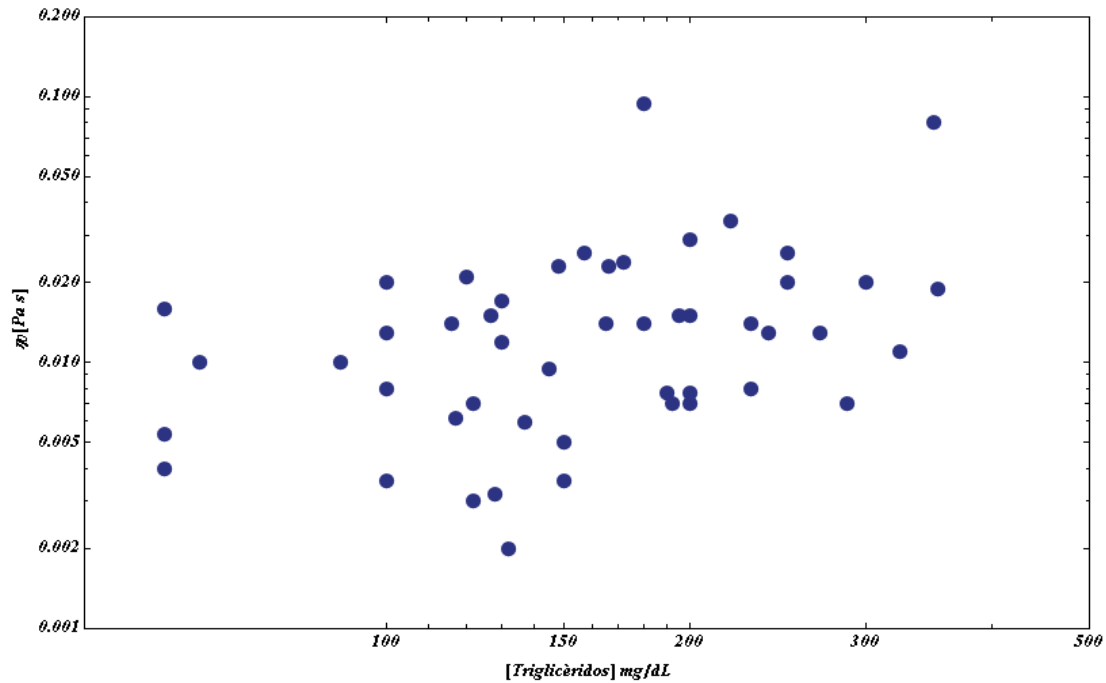
En esta sección se muestra una gráfica de la variación de la viscosidad de 8 muestras de sangre con diferentes niveles de colesterol; es importante notar que existen tres grupos importantes, el primer grupo se caracteriza por un aparente esfuerzo de cedencia asociado a la concentración tan elevada de colesterol, 350 mg/dL que es 150 por encima de lo considerado normal (200 mg/dL). En la siguiente gráfica (figura 6.3) se muestra el valor de la viscosidad inicial para cada una de las muestras de sangre (50 en total) contra la concentración de colesterol de cada una de ellas. Es de notar que se definen de manera evidente 2 grupos, el primero formado por 6 muestras y un segundo grupo con una población más grande (41 muestras). Cabe mencionar que existe la presencia de dos muestras aisladas cuya concentración de colesterol total

sobrepasa 350 mg/dL, al no ser una cantidad representativa no es posible aseverar que el colesterol total en esas concentraciones provoque el aumento de viscosidad, al igual que la muestra localizada en la parte inferior izquierda, no es suficiente para aseverar la asociación del colesterol total y la modificación en la viscosidad.



**Figura 6.3-** Grupos formados por las 50 muestras de sangre que fueron objeto de estudio. Viscosidad inicial vs concentración de colesterol total.

Por otro lado en la gráfica siguiente (figura 6.4) se aprecia que no existe relación entre la concentración de triglicéridos y la viscosidad inicial; se observa en la parte izquierda de esta gráfica que para el concentraciones similares de triglicéridos el valor de la viscosidad inicial es muy diferente entre ellos variando de  $\sim 0,004$  a  $0,02$  Pa s.



**Figura 6.4-** Grupos formados por las 50 muestras de sangre que fueron objeto de estudio. Viscosidad inicial vs concentración de triglicéridos.

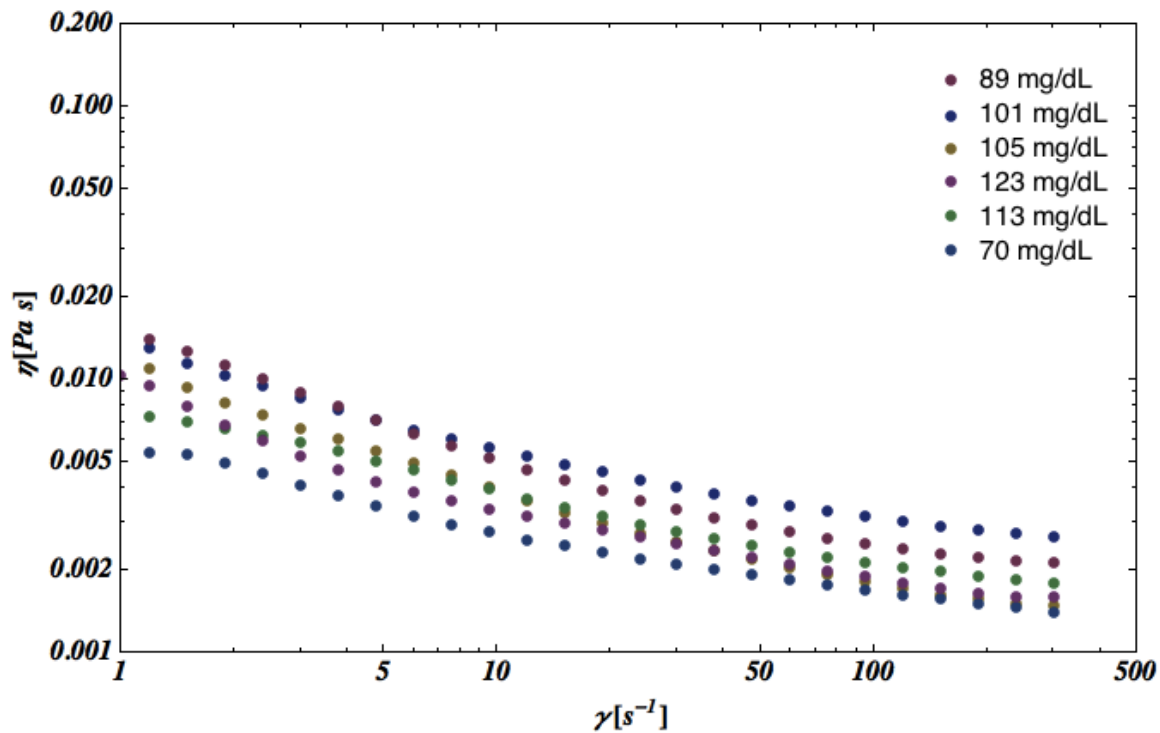
Es evidente que la relación entre el colesterol-viscosidad inicial ( $\eta_0$ ) de una muestra de sangre es mucho más notoria que la relación triglicéridos- viscosidad inicial ( $\eta_0$ ); el valor de las desviaciones estándar para la relación colesterol-viscosidad inicial ( $\eta_0$ ) son considerablemente más pequeñas que la desviaciones estándar para la relación triglicéridos- viscosidad inicial ( $\eta_0$ ). Según lo encontrado por *Kiesewetter et al., 1982* la concentración de ciertos metabolitos presentes en la sangre humana, hacen notoria su presencia cuando la rapidez de deformación es baja ( $1 \text{ s}^{-1}$ ).

### 6.1.3 Viscosidad vs. glucosa

Se escogieron ciertas muestras de tal manera que las diferencias en las concentraciones de glucosa fueran lo más amplias posible para lograr realizar un análisis comparativo del efecto que tiene la concentración de esta molécula en el perfil reológico en pruebas de corte simple en estado estacionario.

Dado que la población cuya sangre fue analizada tienen en promedio una concentración de glucosa es  $98.72 \text{ mg/dL}$  con una desviación estándar en dicha de  $13.14$ , es lógico inferir que para encontrar diferencias significativas entre cada muestra la concentración de glucosa debió ser muy superior a los niveles normales ( $60$  a  $120 \text{ mg/dL}$ ) incluso contando con muestras tales que presentaran productos de glucosilación avanzada de pacientes con *diabetes mellitus* tipo 1 o 2.

En la siguiente figura (6.5), 6 muestras de sangre con diferentes concentraciones de glucosa, se analizaron en flujo cortante simple en estado estacionario, se siguió la evolución de la viscosidad en función de la rapidez de deformación. Es evidente que no existen diferencias significativas.



**Figura 6.5**-Curvas de flujo de 8 muestras de sangre con diferentes concentraciones de glucosa.

A continuación se muestra una tabla resumen de las concentraciones de glucosa para las 6 muestras analizadas. La diferencia entre ellas aún está dentro del intervalo considerado como normal para una muestra de sangre (60-120 mg/dL).

La glucosa es una molécula considerablemente más pequeña y con interacciones menores. A diferencia del colesterol cuyas modificaciones en el comportamiento reológico de la sangre son evidentes tal como se muestra en la figura 6.5, la glucosa no puede ser considerada por lo menos en el intervalo de concentraciones que se analizó como un modificador reológico importante.

Concentración de glucosa (mg/dL)
89
101
105
123
113
70



**Tabla 6.3**-resumen de concentraciones de glucosa para las 8 muestras analizadas.

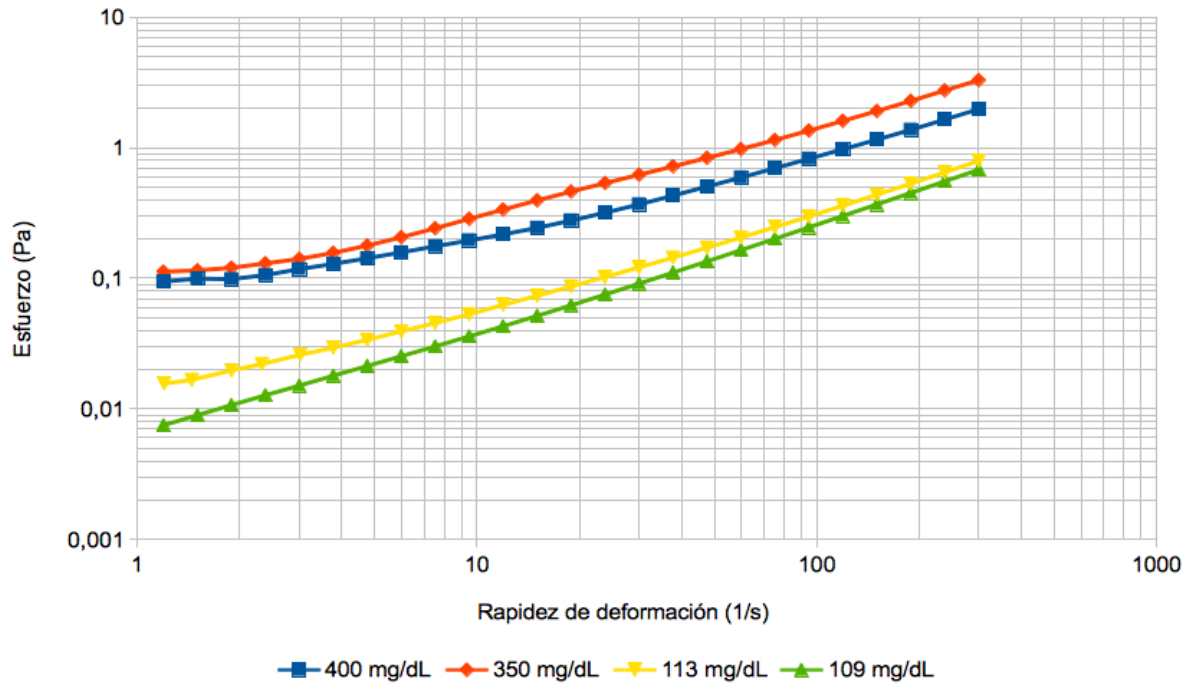
#### **6.1.4 Presencia de esfuerzo de cedencia asociado a altas concentraciones de colesterol y triglicéridos**

El exceso de colesterol total y triglicéridos en sangre ha demostrado tener una repercusión negativa en la salud, tal como puede verse en la figura 6.2 donde se ilustran las curvas de viscosidad de 7 muestras de sangre con diferentes niveles de estos metabolitos antes mencionados y la repercusión que tienen en la viscosidad. El fenómeno llamado esfuerzo de cedencia se presenta en la sangre humana cuando esta tiene concentraciones elevadas de colesterol y triglicéridos; en la siguiente figura (6.6) se ilustra dicho fenómeno. Es evidente que la alta concentración de colesterol para las muestras de 350 mg/dL y 400 mg/dL. A baja rapidez de deformación existe un esfuerzo mayor para fluya a diferencias de las muestras con concentraciones menores (113 y 109 mg/dL). Las muestras localizadas en la parte inferior presentan un comportamiento tal que  $\sigma(\dot{\gamma})_{\dot{\gamma} \rightarrow 0} = 0$ , a diferencia de las muestras cuya concentración de colesterol es elevada  $\sigma(\dot{\gamma})_{\dot{\gamma} \rightarrow 0} = \sigma_0$ . El aumento de agregación celular de manera transitoria es una consecuencia de la alta concentración de colesterol total y triglicéridos; las hipotéticas estructuras transitorias formadas se vuelven mas difíciles de desagregar en función de la concentración de colesterol total.

El esfuerzo de cedencia es una manifestación de la agregación celular transitoria. En la siguiente figura (6.6), se el comportamiento de una población de eritrocitos cuando prácticamente no se mueven. Este arreglo sugiere la estructuración transitoria que tienen los eritrocitos en un tiempo corto de observación, ya que el ciclo cardíaco tiene una duración de 0.75 s. Dichas estructuras tienen una duración mucho menor que este periodo de tiempo. En estas estructuras, el esfuerzo necesario para deformarlas es proporcional a las fuerzas de coalescencia, es decir, el esfuerzo será proporcional a la concentración de colesterol y triglicéridos presentes en sangre



**Figura 6.6-** Reproducido de Schmid-Schönbein H, Grunau G, Brauer H. Exempla hämorheologica “Das strömende Organ Blut.” Wiesbaden, Germany: Albert-Roussel Pharma GmbH; 1980)



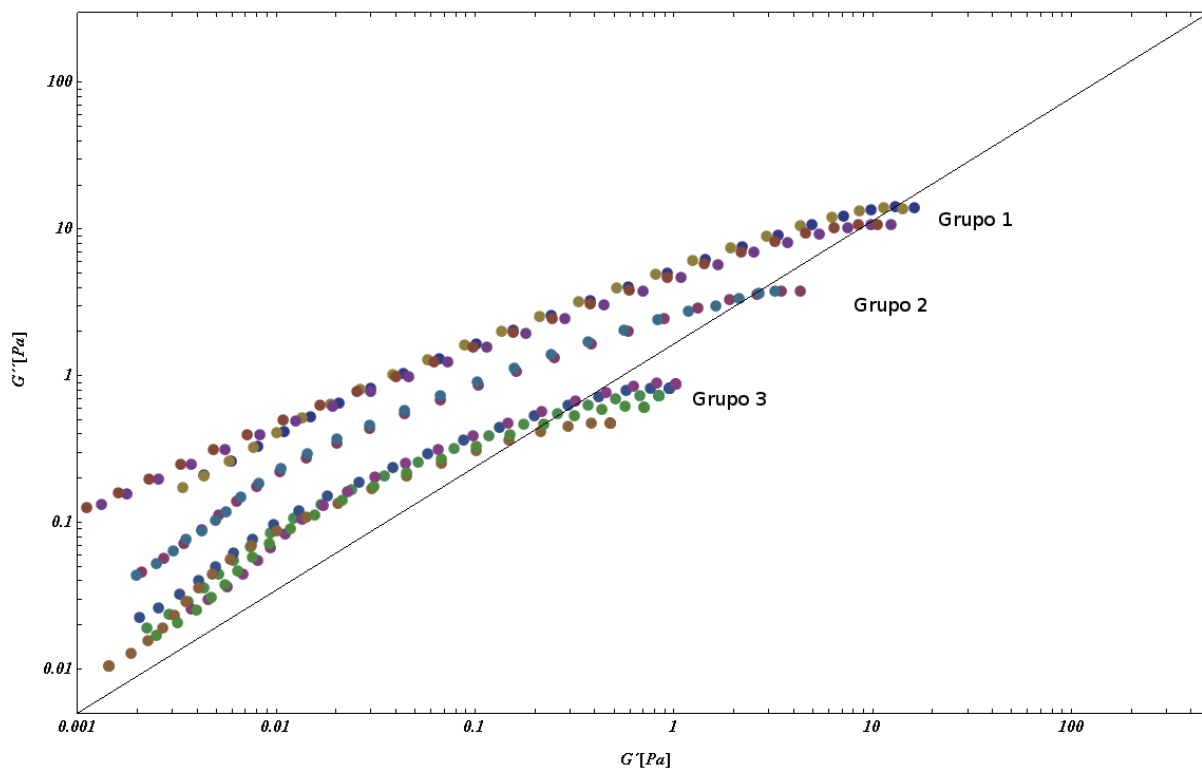
**Figura 6.7-**Curvas de esfuerzo en función de la rapidez de deformación para 4 muestras de sangre.

### 6.2 Resultados de las pruebas oscilatorias de baja amplitud

Con respecto a las pruebas oscilatorias de baja amplitud, se muestra la evolución de los módulos elástico y viscoso ( $G'$  y  $G''$  respectivamente) con respecto a la frecuencia angular en una ventana de observación de 1 hasta 300 rad/s en el régimen de viscoelasticidad lineal. De estas pruebas se obtiene los datos necesarios para generar los diagramas de Han, diagramas de Black y las gráficas tipo Cole-Cole.

### 6.2.1 Diagramas de Han

Este tipo de gráficas son empleadas para la ilustrar la presencia de comportamiento Maxwelliano. Se caracterizan por una zona a frecuencias bajas, donde  $G'' > G'$  (el modulo viscoso predomina sobre el modulo elástico), una segunda zona a frecuencias intermedias donde ambos módulos adquieren el mismo valor numérico  $G'' = G'$  y finalmente una zona a frecuencias altas donde  $G'' < G'$ . La desviación de la forma semicircular implica la desviación del comportamiento Maxwelliano ideal [26] En la gráfica mostrada a continuación (figura 6.8), se presentan 12 muestras de sangre con diferentes perfiles bioquímicos.



**Figura 6.8-**Curvas de flujo de 12 muestras de sangre con diferentes concentraciones de colesterol.

De estas 12 muestras, 4 de ellas se agrupan en la parte superior de la gráfica, 2 más en la parte central y finalmente 6 están agrupadas en la parte inferior; en la siguiente tabla (6.4) se resumen la concentración de metabolitos presentes en cada muestra.

En el grupo 3 (agrupación inferior) se observa que el comportamiento de esas muestras tienden más a la zona donde predomina el comportamiento elástico y las muestras cuya concentración de colesterol es baja e intermedia (agrupación 1 y 2) su comportamiento tiende más a la zona donde predomina el comportamiento elástico.

Colesterol total (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)
<b>Valores de referencia</b>	
<b>145-200</b>	<b>40-195</b>
Grupo 1	
187	250
164	157
109	117
180	60
Grupo 2	
110	130
180	166
Grupo 3	
400	180
168	122
200	130
206	145

**Tabla 6.4-**Tabla resumen de los parámetros bioquímicos que componen los tres grupos para las gráficas tipo Han.

Con respecto a los datos encontrados, las muestras de cada grupo tiene similitudes bioquímicas entre sí; la relación que se considera es la concentración de colesterol. Se puede llegar a pensar que células sanguíneas tienden a formar estructuras transitorias de diferentes tamaños. La interacción entre estos depende directamente de la concentración de colesterol; esto se ve reflejado en la agrupación que tienen. El grupo que se encuentra en la parte superior (1) tiene una concentración intermedia, el grupo central (2) una concentración baja y el grupo inferior (3) tiene una concentración alta.

Tanto en el grupo 1 como en el 2, la interacción entre los componentes de la sangre aumenta conforme la cantidad de colesterol aumenta, pero se presenta un punto crítico en el cual la interacción predominante ya no es entre cúmulos pequeños. Ahora la interacción que pondera es la que existe entre estructuras transitorias más grandes, agrupando dichas muestras por debajo de las de colesterol más bajo. Para el grupo 1 y 2, asemejan más una línea recta, este comportamiento sugiere que la sangre cuyos niveles de colesterol y triglicéridos que aun estan dentro del intervalo de lo que se considera normal, se comporta de manera más homogénea, a diferencia de la agrupación 3 cuyas concentraciones de colesterol y triglicéridos es alta, esta sangre tiende a ser mas heterogénea, dichos metabolitos al tener una concentración ligeramente más elevada, la fase continua considerada en este caso como el plasma se vuelve mas heterogénea, esto se hace evidente en el comportamiento de este grupo al no ser lineal. Comparando este comportamiento con las gráficas tipo Cole-Cole, en esta, se observa en la zona izquierda el grupo de coles

En la tabla que se muestra a continuación, se presenta el valor de las pendientes para cada uno de los grupos de la figura 6.8.

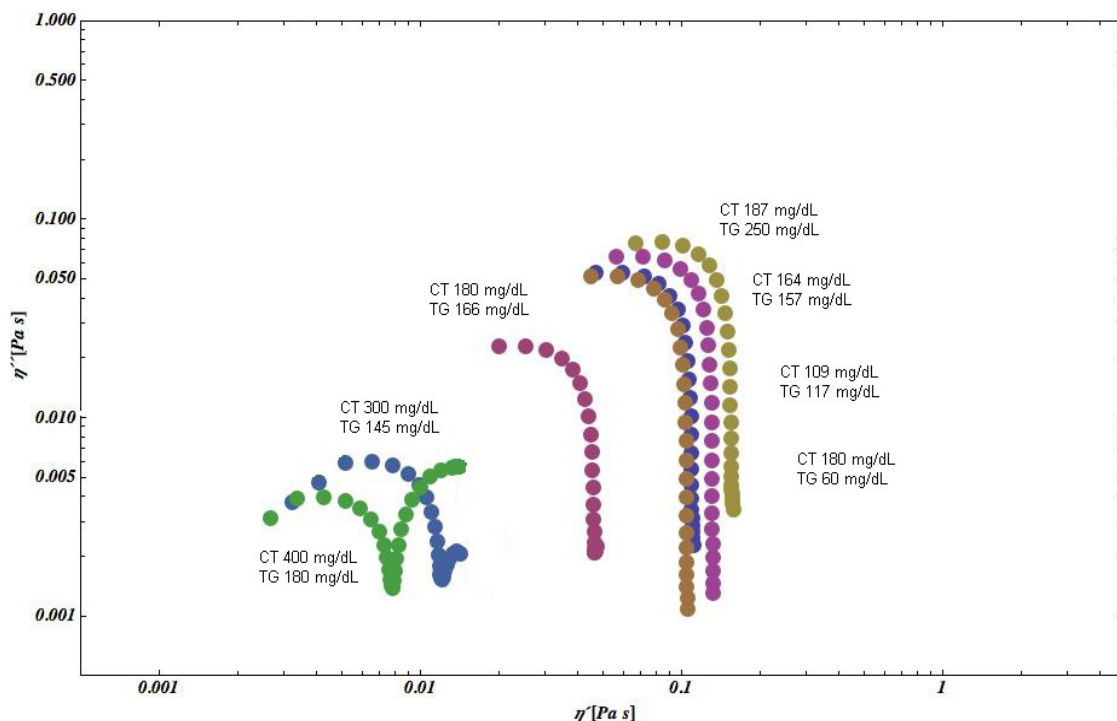
Grupo	Valor de la pendiente	Concentración de colesterol promedio mg/dL	Desviación estándar en la concentración de colesterol	Concentración de triglicéridos promedio mg/dL	Desviación estándar en la concentración de triglicéridos
1	28,19	154,5	30,6	146	69,2
2	13,19	145	35	148	18
3	7,55	234,5	83	151,5	24,5

**Tabla 6.5-** Grupos y valores de las pendientes en un intervalo de 0.001 a 0,01 Pa, de la figura 6,8.

### 6.2.2 Gráfica Cole-Cole

Este tipo de gráficas relacionan la componente elástica del material con la parte compleja de la viscosidad y la componente viscosa con la componente real de la viscosidad  $G' = \omega \eta''$  ,  $G'' = \omega \eta'$  . En la siguiente figura (6.9) se muestra el comportamiento de una serie de muestras de sangre. El comportamiento elástico de la sangre humana se ve manifestado en la zona izquierda de la gráfica (esta agrupación compuesta por 3 muestras)

Dada la relación entre el módulo viscoso  $G''$  con la parte real de la viscosidad compleja y el módulo elástico con la parte real de la misma, el comportamiento elástico de una muestra se ve exhibido cuando al graficar, aparecen  $\eta'$  mas bajos, esto implica un comportamiento viscoso mas bajo, en cambio el comportamiento viscoso se exhibe al aparecen mas a la derecha en este tipo de gráficas.



**Figura 6.9-**Gráfica Cole-Cole para 8 muestras de sangre con diferentes niveles de colesterol y triglicéridos.

El grupo 1 aparece en la parte derecha de la gráfica el grupo dos aparece en la parte izquierda de la gráfica tipo Cole-Cole. Una muestra central aislada con la misma forma que las muestra del grupo de la derecha. Las muestras del grupo de la izquierda tienen las concentraciones más elevadas de colesterol de toda la población estudiada. Aquí existe una tendencia, concentraciones de colesterol total elevadas aumentan modifican la elasticidad de las estructuras transitorias formadas por las células sanguíneas (eritrocitos). Las muestras de la derecha solo son 4 de 20 que al graficarlas están en la misma zona y comparten concentraciones de colesterol total y triglicéridos muy similares. Siendo estas concentraciones mas bajas que las del grupo de la izquierda.

Colesterol total (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)
<b>Valores de referencia</b>	
<b>145-200</b>	<b>40-195</b>
Grupo 1	
187	250
164	157
109	117
180	60
Grupo 2	
180	166
Grupo 3	
400	180
300	145

**Tabla 6.5-**Tabla resumen de los parámetros bioquímicos que componen los tres grupos para las gráficas tipo Cole-Cole.

Es importante mencionar que la forma en la que se comporta las dos muestras de sangre con concentraciones mas elevadas de colesterol, sugieren que estas durante el análisis presentan dos procesos de relajación, mientras que las muestras con concentraciones menores presentan un solo proceso de relajación, cuestión que es evidente en la forma de la curva, siendo una curva descendente para las muestras de concentración de colesterol total bajo y una curva descendente y luego ascendente para las muestras con concentraciones elevadas. Con procesos de relajación

### 6.2.3 Regla de Cox-Merz

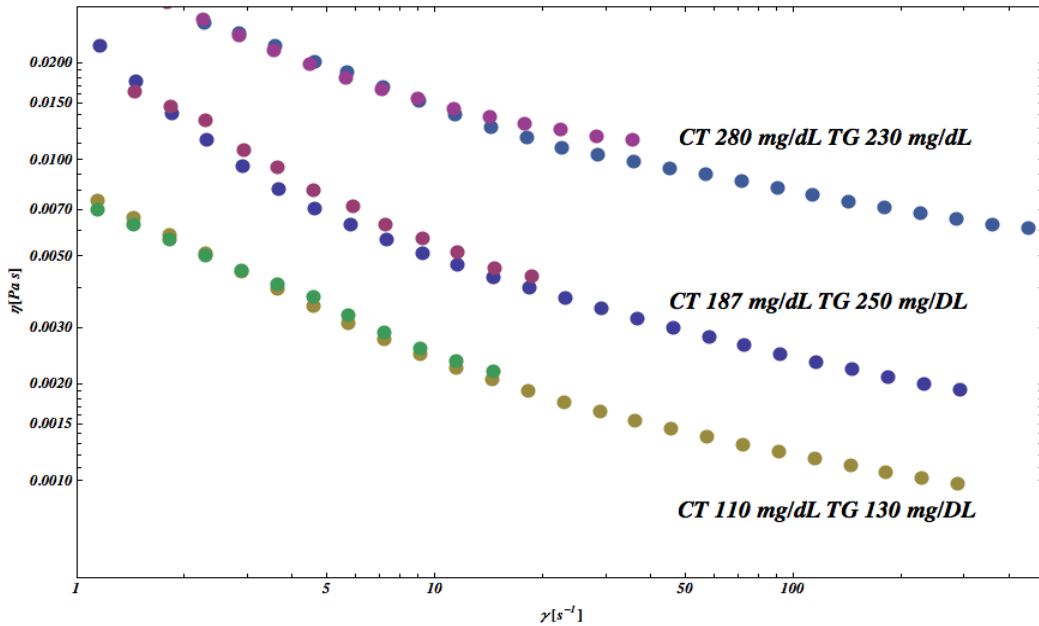
La regla de Cox-Merz es aplicable cuando la rapidez de deformación y la frecuencia de oscilación son lo suficientemente bajas:

$$\eta(\omega)_{\lim \omega \rightarrow 0} = \eta(\dot{\gamma})_{\lim \dot{\gamma} \rightarrow 0} \approx \eta_0$$

Esta aproximación solo será válida para zonas donde la frecuencia de oscilación es lo suficientemente pequeña (tiempos largos). En dicha zona la viscosidad compleja y la viscosidad de corte tiene el mismo valor, siempre y cuando el material que se esté analizando no presente un esfuerzo de cedencia  $(\sigma_0)$ .

En la siguiente figura (6.10) están graficadas tres curvas de viscosidad de tres muestras, en dichas curvas es notorio que la concentración de colesterol es el parámetro que dicta el comportamiento reológico de la sangre. Además es de hacerse notar que las líneas que no abarcan toda la ventana de observación, son aquellas que provienen de ensayos oscilatorios; de manera automática en los ensayos oscilatorios

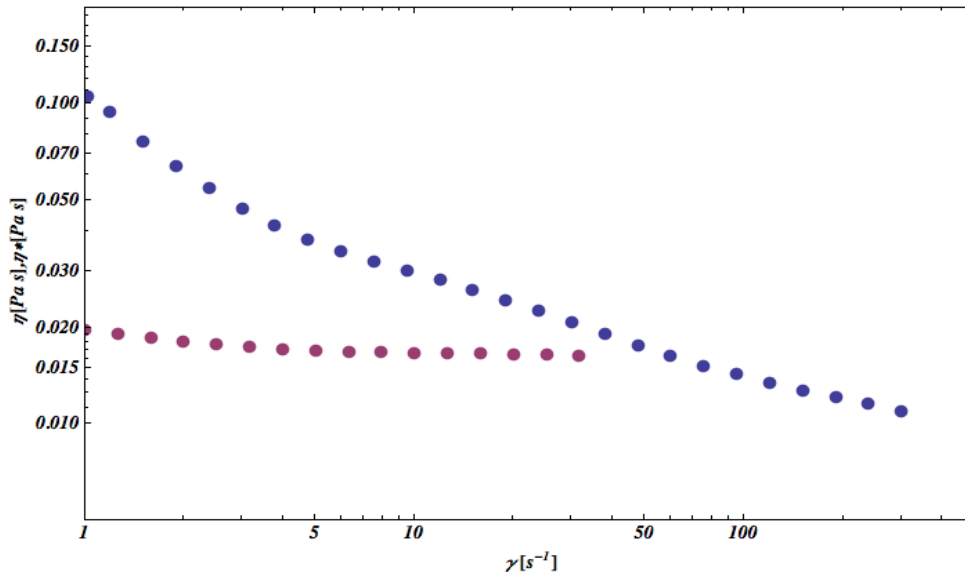
se encuentra la viscosidad compleja ( $\eta^*$ ) que es graficada junto a la viscosidad cortante de los ensayos de corte simple en estado estacionario.



**Figura 6.10-**Muestras con diferentes concentraciones de colesterol y triglicéridos.

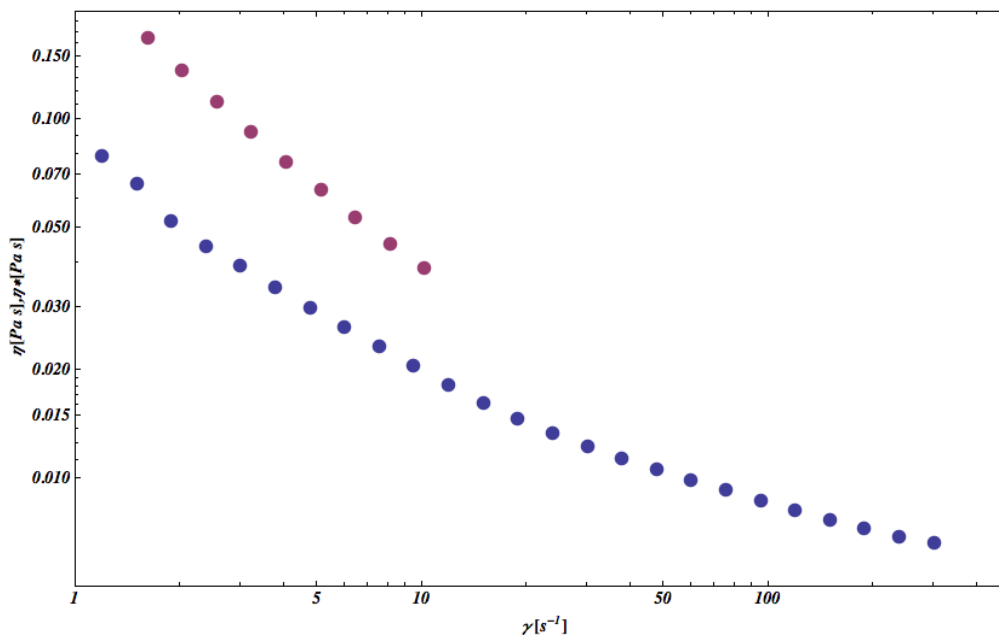
En la siguiente figura (gráfica 6.11a) se puede apreciar en la parte superior una curva de viscosidad de una muestra de sangre con la concentración más elevada de colesterol y triglicéridos de toda la población de estudio (400 mg/dL y 280 mg/dL) y la curva inferior representa la viscosidad compleja proveniente de un ensayo oscilatorio de baja amplitud; es notorio que la regla de Cox-Merz no se cumple en ninguna zona de la ventana de observación. Esto se debe a la concentración tan alta de ambos metabolitos que ya se ha probado tienen más repercusiones en el comportamiento reológico de la sangre humana.





**Figura 6.11**-Muestra con altas concentraciones de colesterol y triglicéridos.

En la siguiente figura (6.12) se presenta una muestra de sangre con una concentración de colesterol de 350 mg/dL y 350 mg/dL de triglicéridos. Se puede observar que la regla de Cox-Merz tampoco se cumple para esta muestra.



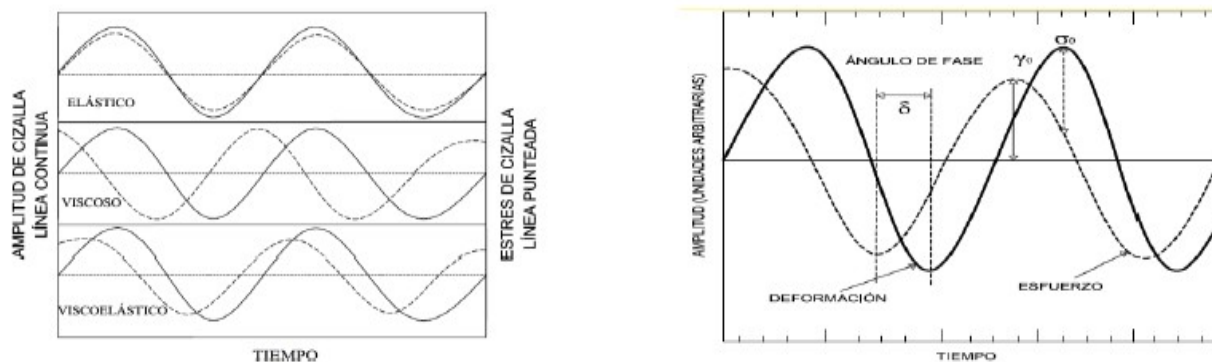
**Figura 6.12**-Muestra con altas concentraciones de colesterol y triglicéridos.

De las gráficas anteriores se puede concluir que el colesterol y no los triglicéridos es el metabolito que modifica en mayor medida el comportamiento reológico de la sangre humana. La concentración de colesterol dicta que la regla de Cox-Merz se cumpla o

no. Existe una concentración crítica de colesterol que se encuentra entre 280 y 350 mg/dL en que la regla de Cox-Merz deja de ser válida.

### 6.2.3 Diagrama Black

El diagrama de Black relaciona el ángulo de desfase con el módulo complejo del material que resulta de la suma del módulo elástico  $G'$  y el módulo viscoso  $G''$ . Cuando el ángulo de desfase es cero, significa que el material se comporta como un sólido elástico ( $\delta=0$ ). Cuando dicho ángulo de desfase se acerca a  $\frac{\pi}{2}$  ( $90^\circ$ ) significa que el material en cuestión se comporta como un fluido. Como se puede observar en la siguiente figura (6,13), cuando el ángulo de desfase de un material esta entre  $0 < \delta < \frac{\pi}{2}$  se trata de un material viscoelástico.



**Figura 6.13-**ilustración de los ángulos de desfase para diferentes materiales

En la sangre humana se ha observado que el colesterol y los triglicéridos juegan un papel muy importante en el comportamiento reológico de la misma. A continuación se muestra una gráfica (figura 6.5) en la que se observan 43 muestras agrupadas en tres categorías, cada una de ellas conformada por varias muestras de sangre cuyos valores del módulo complejo fueron promediados.

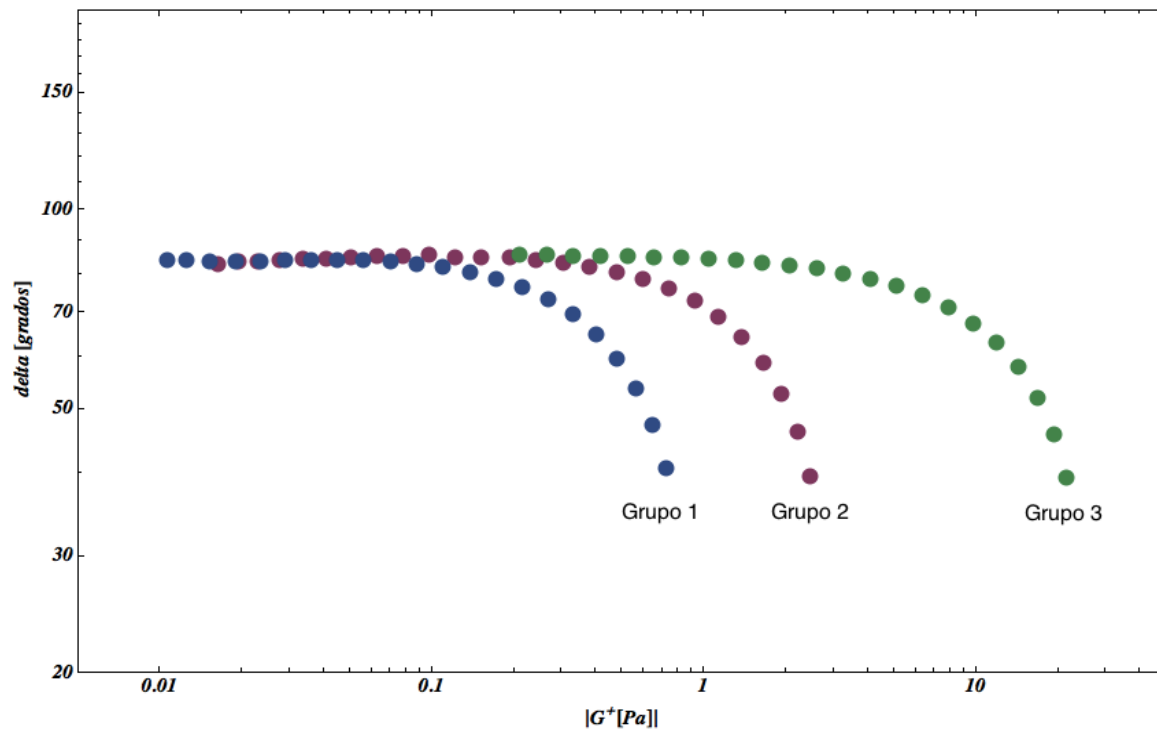
Las muestras de sangre exhiben un comportamiento pseudoplástico, agrupándose en tres categorías: la primera cuando la magnitud del módulo complejo  $G^*$  es baja, mantiene un ángulo de desfase de 90 hasta aproximadamente  $\sim 0.1$  Pa; la segunda categoría mantiene ese mismo ángulo de desfase hasta 0.5 Pa, y la última de ellas hasta 3 Pa. Ese punto de inflexión está relacionado con la concentración de cada una de las muestras. Al aumentar la concentración de colesterol, el comportamiento elástico de la sangre aumenta; el ángulo de fase

permanece en 90 durante un mayor intervalo. El mecanismo por el cual esto sucede se debe a interacción entre las estructuras celulares transitorias; cuando el colesterol y los triglicéridos están presentes en altas concentraciones, la interacción ahora se da entre estructuras transitorias mas grandes, a diferencia de cuando las concentraciones de dichos metabolitos es más baja, la interacción promueve formación de una gran cantidad de estructuras transitorias, cuyas interacciones son más fuertes y numerosas y por ende dichas estructuras formadas son más difíciles de desagregar.

En la tabla siguiente (6.14) se presenta un resumen de los datos bioquímicos de las muestras de sangre que se agrupan. Solamente se observa una línea por cada grupo dato que todos los datos fueron promediados para obtener una única línea. Cabe mencionar que el total de las muestras en cada grupo no son las 50 muestras que originalmente se procesaron, dado que de muchas de ellas no se contaba con todos los datos de las pruebas bioquímicas completos para poder realizar adecuadamente el análisis.

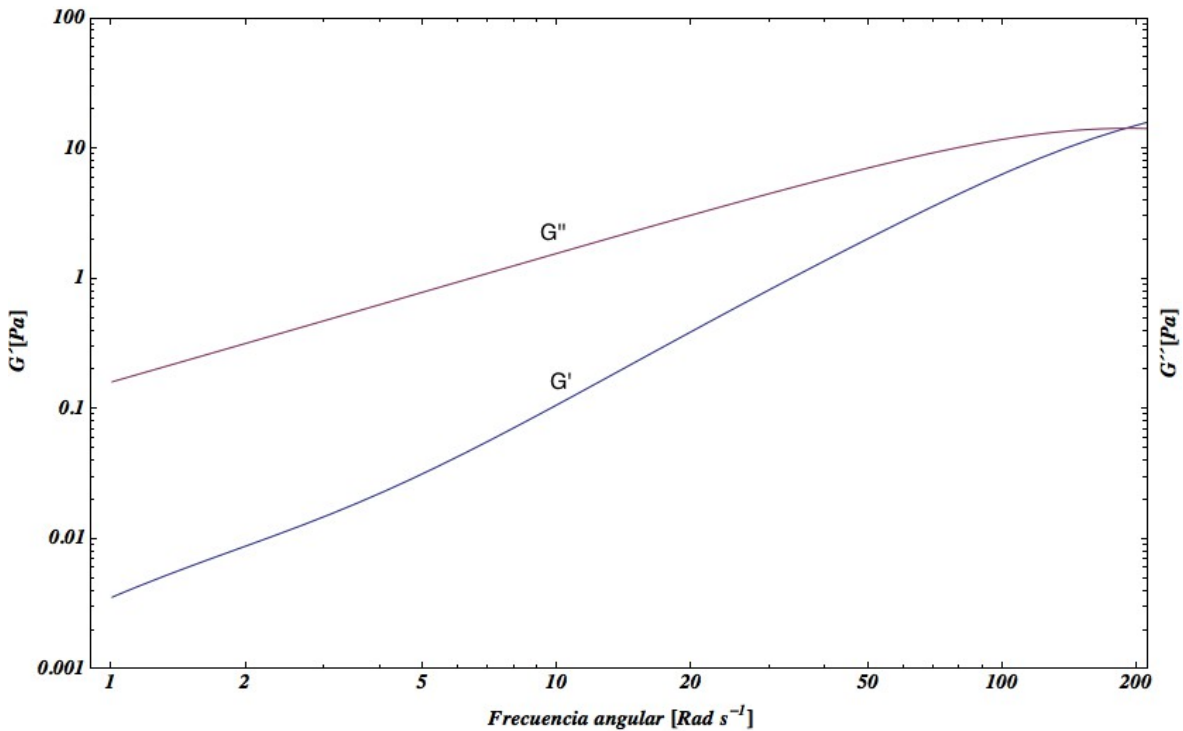
<b>Colesterol (mg/dL)</b>			
Grupo (N)	1 (11)	2(24)	3(8)
Promedio	294	188	104
Desviación estándar	47	13	22
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>			
Grupo	1(11)	2(24)	3(8)
Promedio	172.5	177	91
Desviación estándar	66	67	35

**Tabla 6.6-**Datos del agrupamiento de las muestras de sangre para el diagrama de Black.



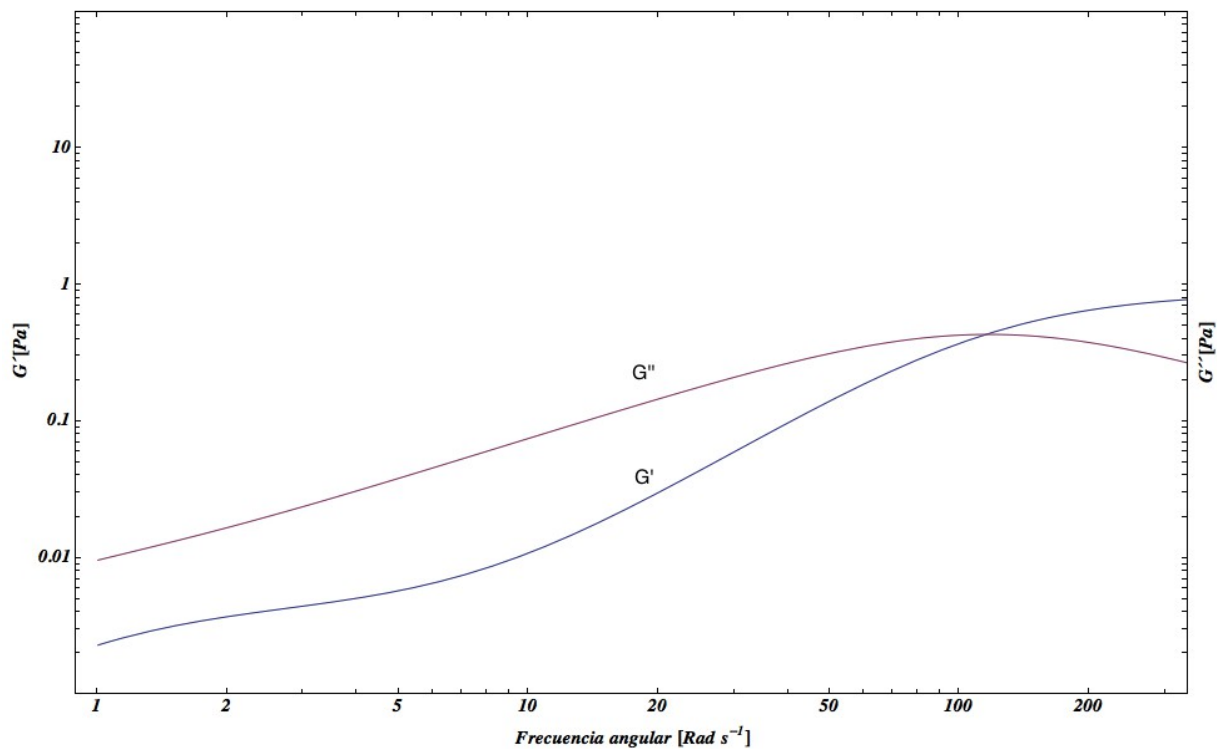
**Figura 6.14**-Diagrama Black para 43 muestras de sangre.

A continuación se muestra una figura (6.15) en la cual se muestra la evolución de los módulos viscoso y elástico ( $G''$  y  $G'$ ) para una muestra de sangre cuya concentración de colesterol y triglicéridos es de 104 mg/dL y 91 mg/dL respectivamente. Esta muestra pertenece al grupo que en la figura 6.5 aparece en la parte derecha. Como es evidente, esta muestra exhibe propiedades viscosas ( $G'' > G'$ ) en toda la ventana de observación.



**Figura 6.15**-Evolución de  $G'$  y  $G''$  para una muestra muestra de sangre cuya concentración de colesterol y triglicéridos es de 104 mg/dL y 91 mg/dL respectivamente

A diferencia de la sangre con concentraciones bajas de colesterol y triglicéridos, las muestras con concentraciones más elevadas exhiben un comportamiento más elástico en toda la ventana de observación. Como se puede ver en la figura 6.16, la evolución de los módulos viscoso y elástico, a frecuencias altas (aproximadamente de 100 rad/s) se presenta el punto de cruce de ambos módulos donde el comportamiento elástico comienza a predominar. En la muestra anterior dicho punto de cruce no se presenta en ninguna zona de la ventana de observación.



**Figura 6.16**-Evolución de  $G'$  y  $G''$  para una muestra muestra de sangre cuya concentración de colesterol y triglicéridos es de 350 mg/dL y 350 mg/dL respectivamente .

## 6.3 Modelado

### 6.3.1 Modelado de las pruebas de flujo en estado estacionario

El modelado arroja información muy importante sobre la cantidad de tiempos característicos, la cual siempre mayor en las muestras que contienen alta concentraciones de colesterol. Es decir, se presentan una mayor cantidad de cambios de las estructuras transitorias a lo largo de la ventana de observación. 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 mesetas newtonianas, las cuales no se observan debido a que en la sangre a alta rapidez de deformación, la integridad estructural de los eritrocitos se ve comprometida y las pruebas no serian del todo confiables.

### 6.3.2 Modelado de las pruebas oscilatorias de baja amplitud

Para el modelado de las pruebas oscilatorias de baja amplitud, se empleó la ecuación multimodal de Maxwell, cuyas expresiones se presentan a continuación:

$$G''(\omega) = \sum_{i=1}^n G_{0i} \frac{(\omega \lambda_{0i})}{(1 + \omega^2 \lambda_i^2)} \quad (6.1) \quad G'(\omega) = \sum_{i=1}^n G_{0i} \frac{(\omega^2 \lambda_{0i}^2)}{(1 + \omega^2 \lambda_i^2)} \quad (6.2)$$

Donde, tenemos que:

$G$  = Módulo de rigidez

$G'$  = Módulo de almacenamiento

$G''$  = Módulo de pérdida

$\lambda$  = tiempo de relajación de esfuerzos

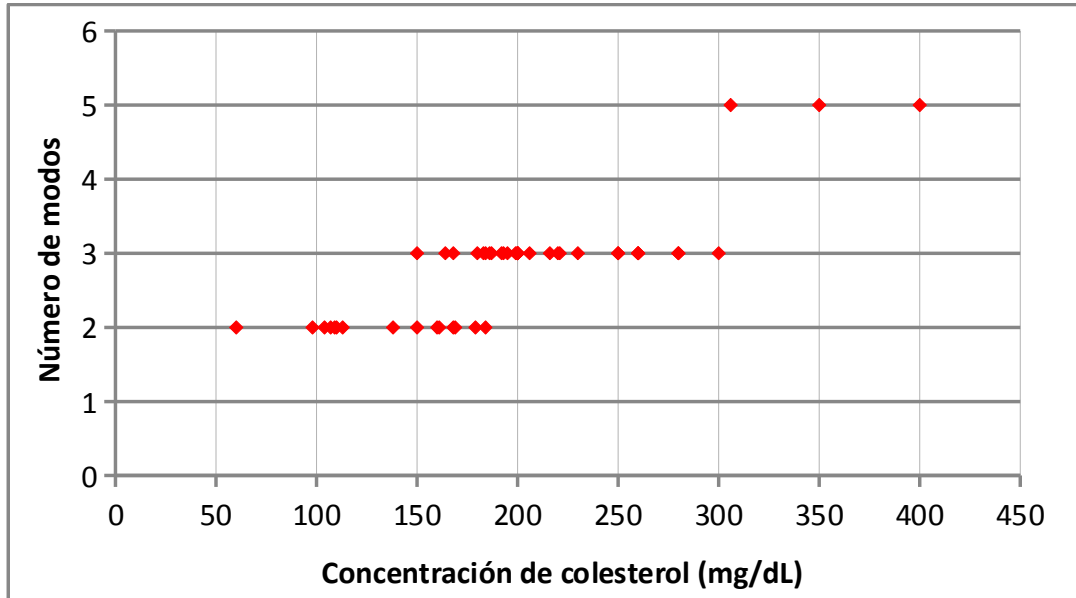
$\omega$  = Frecuencia de oscilación

El modelo multimodal de Maxwell, 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  $\lambda_i$  que fueron necesarios para reproducir los datos experimentales aumentó al aumentar la concentración de colesterol total.

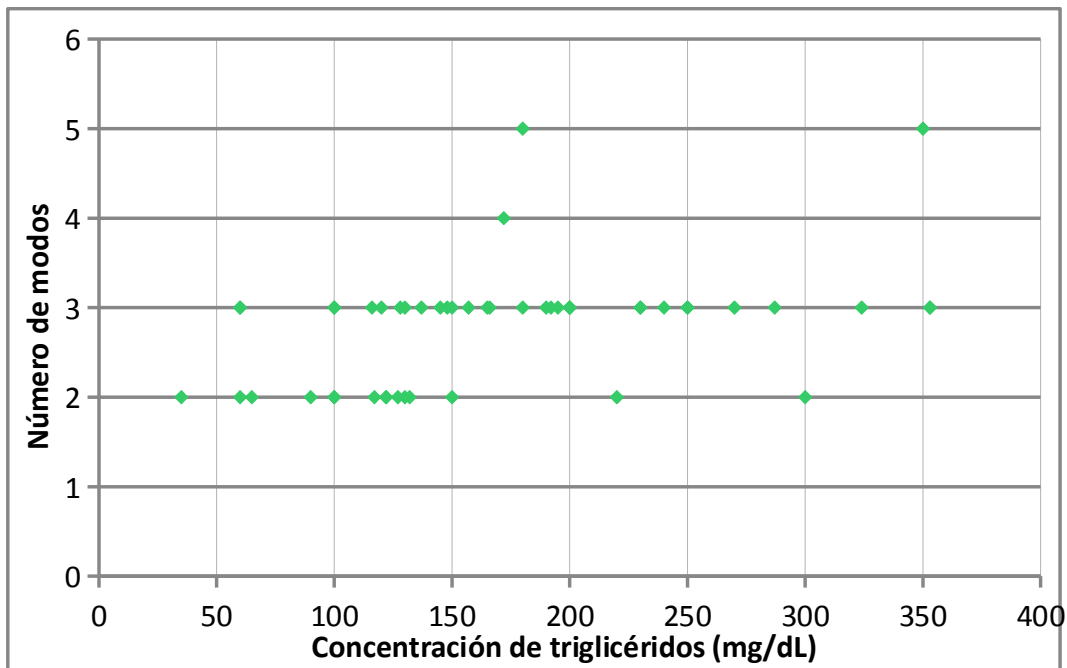
Los resultados sugieren que altos niveles de colesterol en sangre tienden a modificar sus propiedades viscoelásticas, además de que juega un papel muy importante en la microestructura formada por los agregados celulares transitorios que naturalmente se forman por los eritrocitos, y en los casos estudiados se ve potenciada por la cantidad de colesterol presente en la misma.  $G_i$  y  $\lambda_i$  representan valores característicos del módulo de rigidez y el correspondiente tiempo característico, respectivamente. Los parámetros  $G_i$  y  $\lambda_i$  de cada muestra se calcularon mediante una regresión no lineal (Mathematica7®).

Dado que la ecuación multimodal de Maxwell está definida como una suma de términos, como se muestra en las ecuaciones 6.1 y 6.2 para materiales complejos altamente estructurados, será necesario para que se logre reproducir el comportamiento de dicho material en ensayos oscilatorios de baja amplitud, que la suma sea de varios términos, a diferencia de materiales con menos estructuración,

dicha suma será de pocos términos o uno solamente. A continuación se muestra un par de gráficas (6.17 y 6.18) en las cuales se observa la dependencia de la concentración de colesterol y triglicéridos con respecto a la cantidad de modos necesarios para lograr describir la evolución de los módulos  $G'$  y  $G''$  en la ventana de observación.



**Figura 6.17**-Cantidad de modos necesarios para ajustar el modelo multimodal de Maxwell contra la concentración de colesterol, al comportamiento real de la sangre humana.



**Figura 6.18**-Cantidad de modos necesarios para ajustar el modelo multimodal de Maxwell contra la concentración de triglicéridos al comportamiento real de la sangre humana.

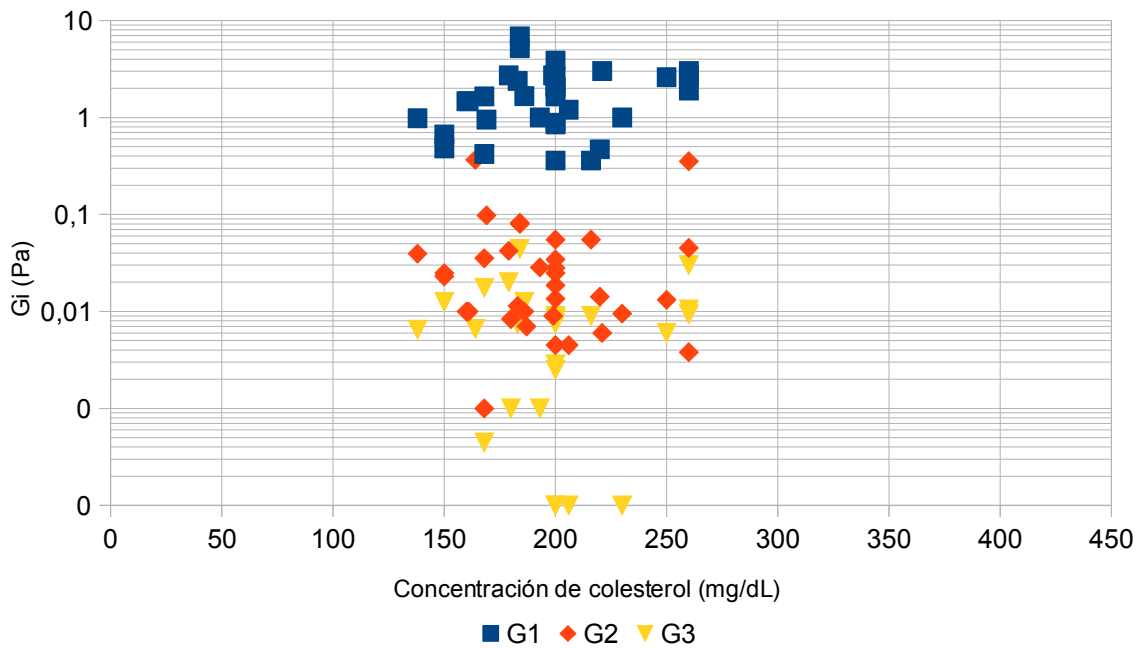
En las dos últimas gráficas se observa la relación entre la concentración de colesterol



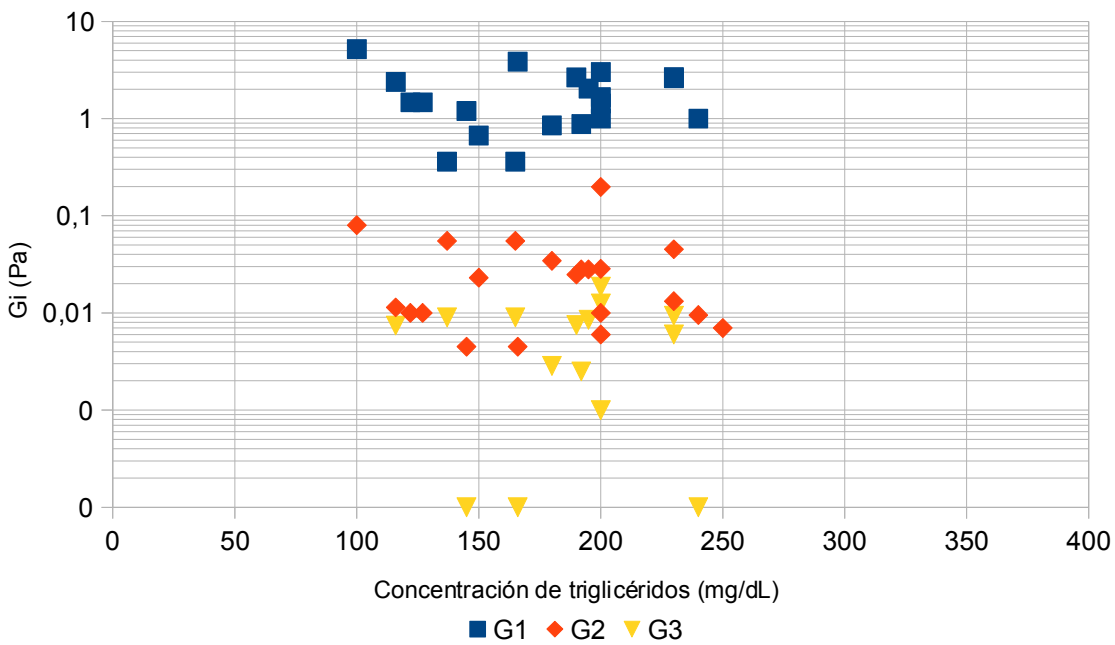
con respecto a la cantidad de modos necesarios para ajustar el modelo. Como es evidente, al aumentar la concentración de colesterol la cantidad de modos también lo hace, formando 3 grupos principales. El primero cuya cantidad de modos necesarios para el ajuste son 2 y el intervalo de concentración de colesterol va desde 68 hasta aproximadamente 200 mg/dL; un segundo grupo con 3 modos necesarios para el ajuste y un intervalo de concentración de colesterol va desde 150 hasta aproximadamente 300 mg/dL y un último grupo el cual requiere 5 modos para el ajuste y un intervalo que va desde 300 hasta 400 mg/dL de colesterol.

La cantidad de modos necesarios para reproducir el comportamiento reológico de un material en ensayos oscilatorios de baja amplitud está relacionado con la complejidad del mismo. Dado que el modelo multimodal de Maxwell está definido como una suma de pares  $G_{0i}, \lambda_i$ , donde cada par representa un cambio estructural importante en esa ventana de observación, el colesterol promueve la agregación celular transitoria y que estas estructuras aumente.

En la siguiente figura (6.19) se muestra una gráfica semilogarítmica únicamente para las muestras cuyo colesterol genera 3 modos para reproducir su comportamiento; en esta gráfica antes mencionada, se identifica que para un intervalo de concentración de colesterol de 150 a 270 mg/dL, el valor numérico del primer modo y del segundo, pueda esbozar la concentración de colesterol de la misma siempre y cuando dicha muestra de sangre tenga ese intervalo de concentración antes mencionado (50 a 270 mg/dL). Al igual que la imagen posterior a esta, la misma relación se conserva cuando se cruzan el valor de los módulos con la concentración de cada muestra.



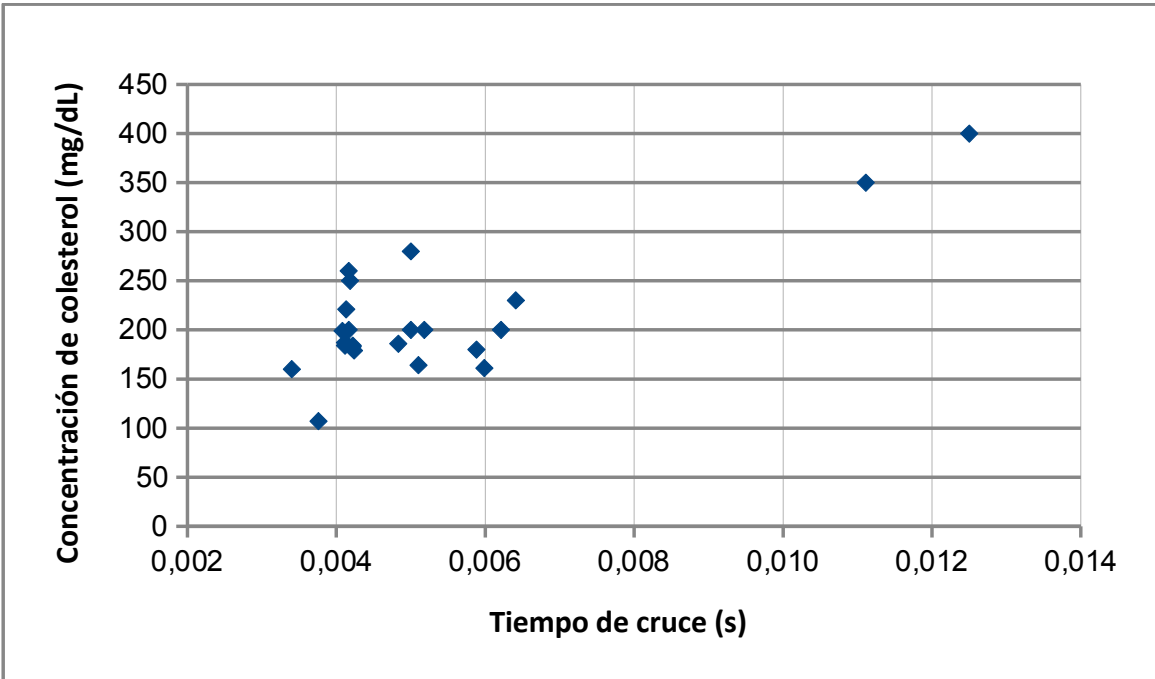
**Figura 6.29**-Valor numérico de los modos de Maxwell en función de la concentración de tcolesterol.



**Figura 6.20**-Valor numérico de los modos de Maxwell en función de la concentración de triglicéridos.

El modelo multimodal de Maxwell predice un punto de cruce ( $G''=G'$ ). En este punto se presenta la transición de donde comienza a predominar el comportamiento elástico sobre el comportamiento viscoso; como en la figura (6.21), una ligera tendencia, dicha transición se ve efectuada por las concentración de colesterol, este metabolito

promueve que se presente el tiempo de cruce a frecuencias más altas o tiempos más cortos, en cambio cuando la concentración de colesterol es menor, el punto de cruce se presenta a tiempos más cortos o frecuencias mas altas. Eso quiere decir que predomina el comportamiento viscoso durante un intervalo mayor.



**Figura 6.21**-Tiempo de cruce del modelo multimodal de Maxwell contra la concentración de colesterol.

Por otro lado esta misma relación se analiza pero en función de la concentración de triglicéridos. La figura 6.22 presentada a continuación muestra dicha relación. Salvo por algunos puntos, la tendencia se mantiene; dado que bioquímicamente, el colesterol y los triglicéridos mantienen una concentración similar en la mayoría de los casos, es lógico que dicha relación se mantenga

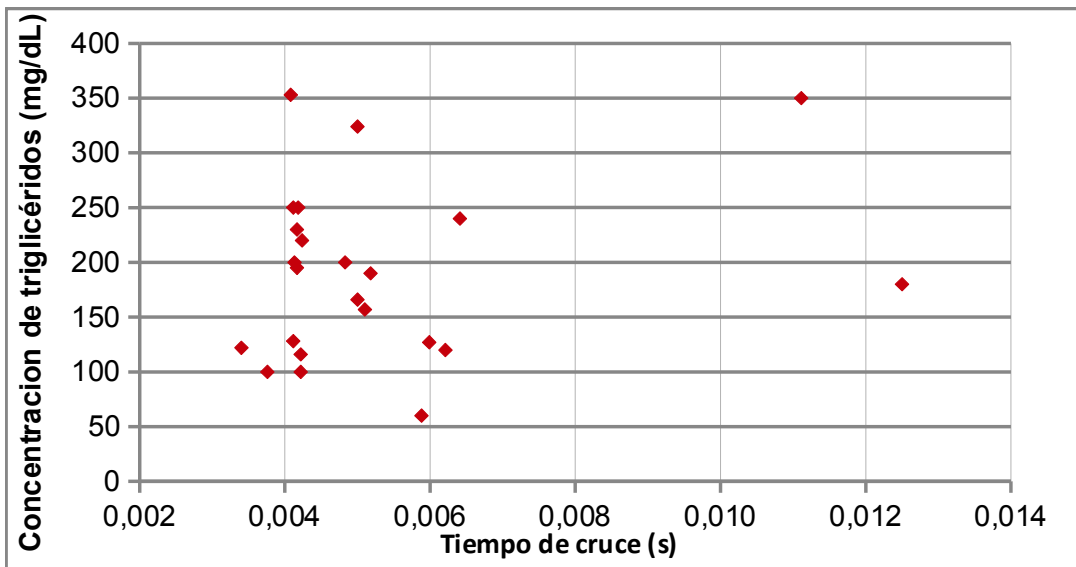


Figura 6.22-Tiempo de cruce del modelo multimodal de Maxwell contra la concentración de triglicéridos.

### 6.3.3 Modelado de las pruebas de flujo en estado estacionario con la ecuación BMP

Mediante la ecuación BMP *Bautista et.al 1999*, se realizó el modelado de las pruebas de flujo en estado estacionario; mediante la expresión mas simplificada de dicha ecuación y el algoritmo publicado por *Calderas et.al 2006*:

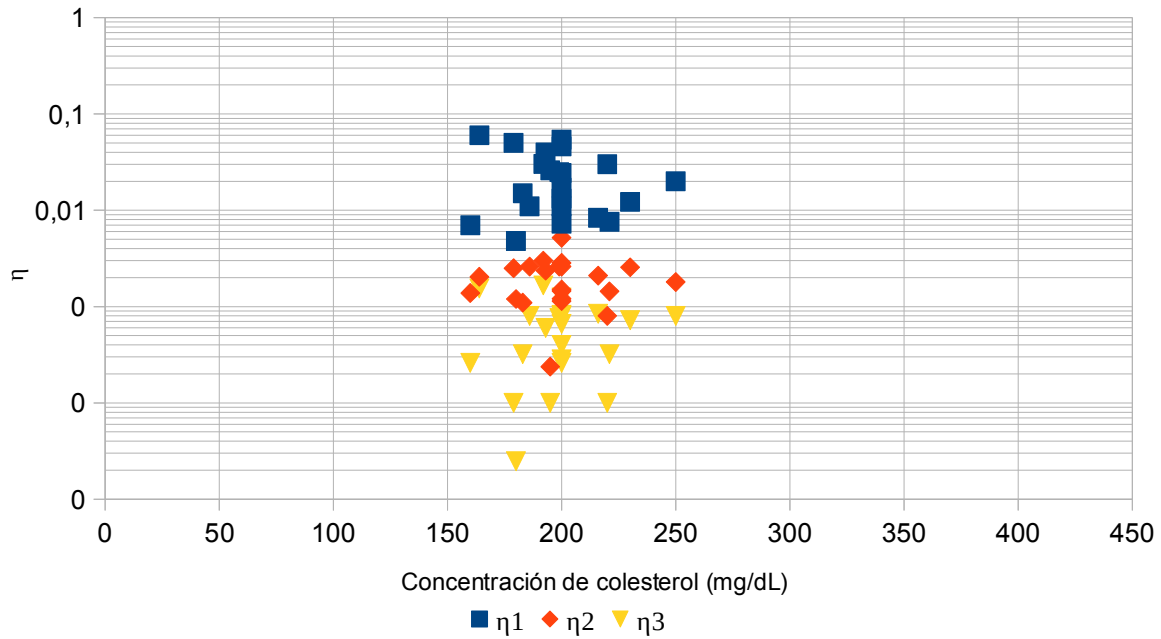
$$\eta(\dot{\gamma}) = \sum_{i=1}^n \eta_i \beta_i \dot{\gamma}^2 - 1 + \frac{\sqrt{(\beta_i \eta_{0i} \dot{\gamma}^2 - 1)^2 + 4\beta_i \eta_i (\frac{\eta_i}{\eta_{\infty}})(\dot{\gamma})^2}}{4\beta_i \eta_i (\frac{\eta_i}{\eta_{\infty}}) \dot{\gamma}^2}$$

Donde  $\eta(\dot{\gamma})$  es la función viscosidad (Pa s),  $\eta_i$  es la viscosidad cortante,  $\beta_i$  parámetro obtenido de la multiplicación  $k \lambda$  donde  $k$  es la constante cinética y  $\lambda$  es el tiempo característico y  $\eta_{\infty}$  es la viscosidad a altas rapidezces de deformación.

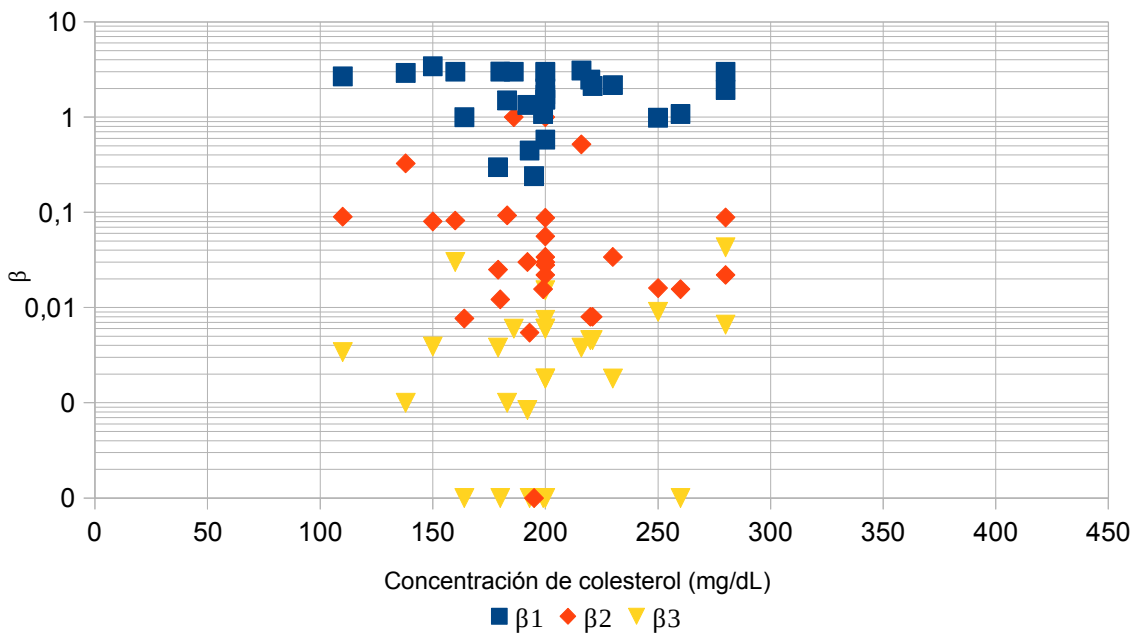
Finalmente se presenta el resumen de los parámetros del modelado de los ensayos de corte simple en estado estacionario. En la siguiente figura (6.23) está el valor numérico de las  $\eta_i$  se calcula para cada muestra de sangre. Únicamente se presentan los resultados para las muestras cuyo colesterol (150 a 300 mg/dL) repercute que en el

modelado se hayan requerido 3 modos para ajustar el comportamiento reológico de la sangre, ya que solamente existen únicamente 4 muestras que salen de ese intervalo y no pueden ser consideradas como representativas. Sin embargo a pesar de que estas muestras no estén dentro del intervalo que se considera normal, se tienen muestras que están en el límite superior y otras en el intervalo inferior, con diferencias entre sí de alrededor de 200 mg/dL, de lo cual se puede concluir que el colesterol exagera la formación de las estructuras transitorias mencionadas anteriormente. Para la relación del parámetro  $\eta_i$  con la concentración de colesterol se observa una agrupación de los módulos 1, 2 y 3 en un intervalo propio para cada uno de ellos. Se observa que el parámetro  $\eta_1$  correspondiente a la viscosidad a baja rapidez de corte es el parámetro que más aislado se encuentra de los demás.

Para el parámetro  $\beta_i$  tenemos una agrupación similar, para el parámetro  $\beta_1$  correspondiente al primer tiempo característico (multiplicación de  $k\lambda$ ) donde es evidente que para el intervalo de concentración de colesterol desde 100 hasta 280 mg/dL el tiempo característico tiene un valor muy similar para estas muestras con esas características bioquímicas.



**Figura 6.23**-Valor numérico de  $\eta_i$  en función de la concentración de colesterol.



**Figura 6.24**-Valor numérico de  $\beta_i$  en función de la concentración de colesterol.

Finalmente para los mismos parámetros en relación con la concentración de triglicéridos se presentan las figuras 6.24 y 6.25. Para la concentración de triglicéridos en sangre, se observan agrupaciones similares para intervalos similares de concentración.

De esto se puede concluir que el modelado matemático del comportamiento reológico

es capaz de predecir la concentración de colesterol y triglicéridos en el intervalo de concentración normal.

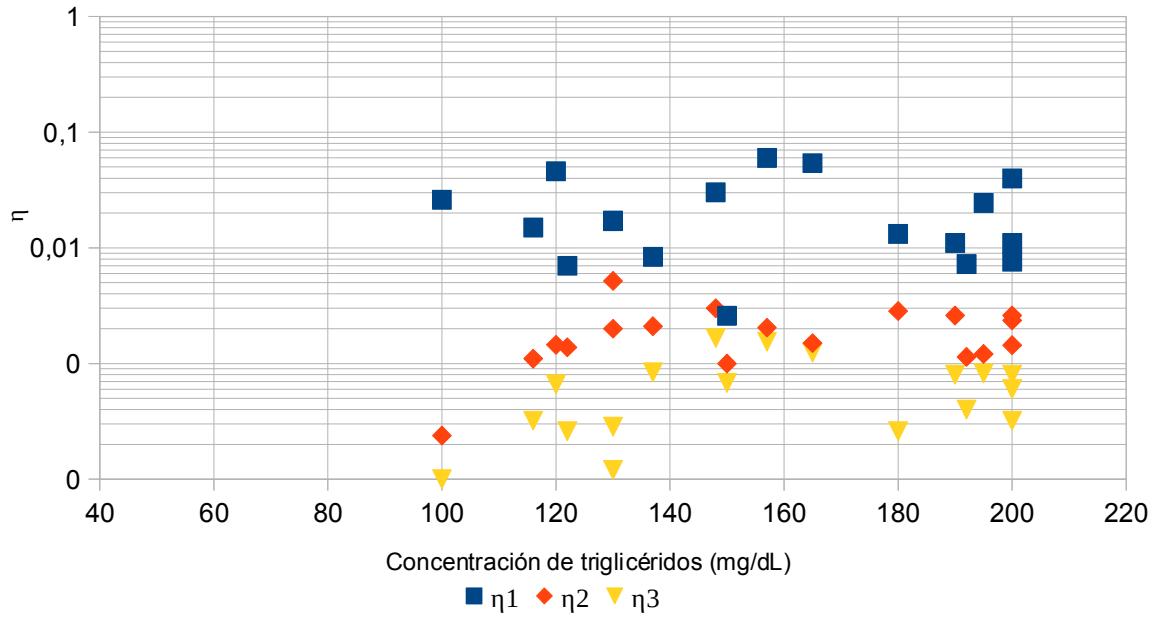


Figura 6.25-Valor numérico de  $\eta_i$  en función de la concentración de triglicéridos.

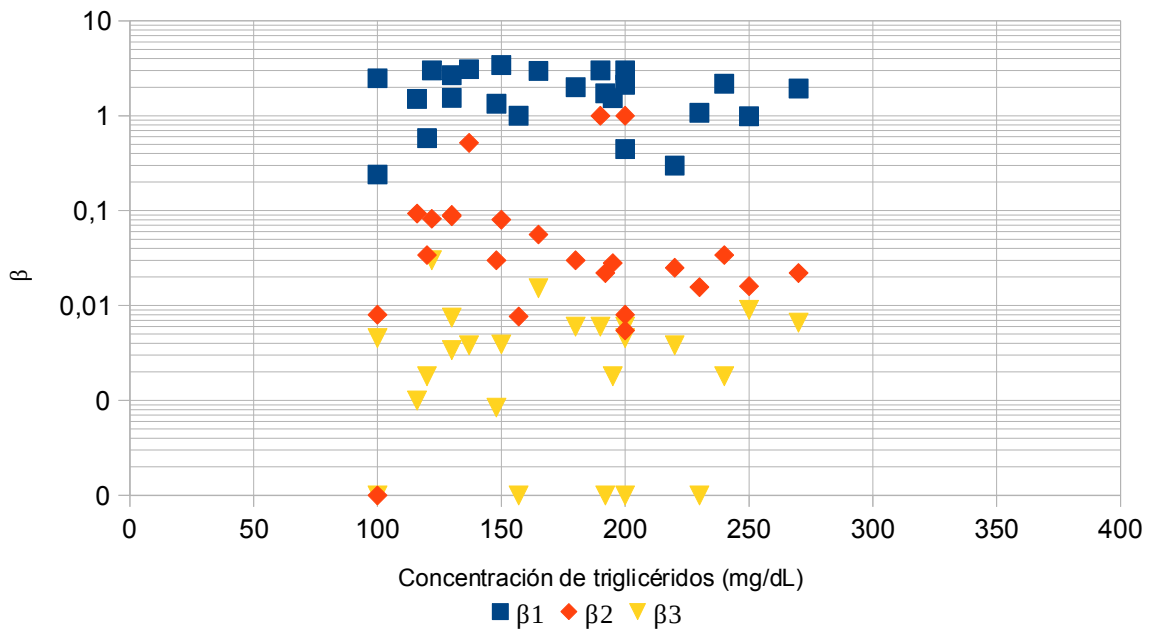


Figura 6.26-Valor numérico de  $\beta_i$  en función de la concentración de triglicéridos.

## VII CONCLUSIONES

La finalidad de este estudio es ofrecer una interpretación matemática real al fenómeno de agregabilidad transitoria de eritrocitos por acción de altas concentraciones de colesterol. Dentro de la población de estudio la gran mayoría de las muestras caen en el intervalo normal de concentración de triglicéridos y colesterol total y solo un par de estas muestras salen de ese intervalo. Por ende solo se puede concluir que el colesterol y los triglicéridos tienden a exagerar la formación de estructuras transitorias y el aumento en la complejidad de dichas estructuras.

Se esbozó el efecto que tiene el colesterol total y triglicéridos en el comportamiento reológico de la sangre humana; con excepción de los datos de glucosa. De la que solo se encontró que es necesario concentraciones mucho más contrastantes para resultados concluyentes.

Se demostró que la sangre es un fluido de reología muy compleja, en que las interacciones entre las células sanguíneas, dicha interacción se ve exagerada por la presencia elevada de colesterol presente en la sangre, lo que desencadena que dicho fluido se vuelve mas viscoso, disminuya su comportamiento newtoniano y las células formen formaciones o estructuras transitorias más complejas y difíciles de desagregar.

La sangre al volverse más viscosa, fluirá de manera más difícil dentro del sistema cardiovascular, además de haber una acumulación y formación de placas ateroscleróticas que poco a poco disminuirán el diámetro de las arterias generando posteriormente accidentes isquémicos que desataran infartos cerebrales y cardiacos. Se demostró además que la sangre con elevados niveles de colesterol y triglicéridos se vuelve más elástica.

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 diagnósticas como la predicción de concentraciones de colesterol en una muestra sanguínea.

## 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:

Además de realizar pruebas de corte simple en estado estacionario y oscilatorias de baja amplitud, se realizarán pruebas de corte simple en estado transitorio y relajación de esfuerzos.

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 que en el momento en 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.

Se continuará generando una base de datos aún más extensa para lograr hacer un análisis estadístico más minucioso con la finalidad de obtener datos más representativos.

Para este trabajo se realizaron las pruebas tomando en cuenta que la variación del hematocrito (38-42 %) no modificaría el comportamiento reológico de la sangre humana; por ende se realizarán pruebas en las cuales dicho parámetro se modificará de manera artificial con plasma autólogo (evitar la aglutinación por diferencias en el tipo sanguíneo) con la finalidad de obtener una curva de calibración en función del hematocrito.

Con la finalidad de generar una base de datos más completa, se realizarán pruebas de corte simple en estado estacionario y oscilatorias de baja amplitud a diferentes temperaturas (20-45°C)

## 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 Díaz, MT fernández et al. Capitulo 8 metabolismo de lípidos. Editorial Diaz Santos.
- [3] Badimón Juan José , Carlos G. Santos-Gallego y Lina Badimón, Importance of HDL Cholesterol in Atherothrombosis: HowDidWeGetHere? Where Are WeGoing, *Journal of Cardiology*, 2009.
- [4] Basic Aspects of Hemorheology, Giles R. COKELET and Herbert J. MEISELMAN, Department of Chemical and Biological Engineering, Montana State University, Bozeman.
- [5] Brummer Rudiger, “Rheology essentials of cosmetics and food emulsions”, Springer-Verlag Berlin Heidelberg (2006), Chapters 4,6,7.
- [6] Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, Mecocci P. Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Radical Biol Med* 2005;39:841–52.
- [7] D. De Kee, C.F. Chan Man Fong, Rheological properties of structured fluids, *Polym. Eng. Sci.* 34 (1994) 438–445.
- [8] Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, Milzani A, Colombo R. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clinical Chemical Acta* 2003;329:23–38.
- [9] 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.
- [10] J.F.A. Soltero, J.E. Puig, O. Manero, Rheology of cetyltrimethylammonium p toluenesulfonate-water system. 3. Nonlinear viscoelasticity, *Langmuir* 15

(1999) 1604 1612.

- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] H. Giesekus, Die Elastizitat von Flussigkeiten, *Rheol. Acta* 5 (1966) 29–35.
- [18] H. Giesekus, on configuration-dependent generalized Oldroyd derivatives, *J. Non-Newton. Fluid Mech.* 14 (1984) 47–65.
- [19] <http://www.scielo.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.*]

- [20] <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000392.htm>  
[Consultada el 28 de noviembre de 2010]
- [21] H.J. Mieselman, E.W, Merrill, E.R, Gilliland. Pelletier and E.W, Saltzman, Influence of plasma osmolarity on rheology of human blood, *J, Appl Physiology* 22 (1967), 772-781.
- [22] I.Fox, Heart and circulation, Chapt. 13, In: *Human Physiology*, Times Mirror, Dubuque, 1996, pp 342-385.
- [23] J.F Stoltz and Donner, Hemorheology: Importance of RBC aggregation, *Clinical Hemprheology*, 7 (1987) 15-23
- [24] J.H. Bae, M. Schwemmer, I.K. Lee, H.J. Lee, K.R. Park, K.Y. Kim and E. Bassenge, Postprandial hypertriglyceridemia induced endothelial dysfunction in healthy subjects is independent of lipid oxidation, *Int. J. Cardiol.* **87** (2003), 259–267].
- [25].-J.V Dacie and S.M. Lewis, *Practical Haematology*, Churchill Livingstone, London (1995) pp. 12-17.
- [26] K. Elishkevitz, R. Fusman, M. Koffler, I. Shapira, D. Zeltser, D. Avitzour, N. Arber, S. Berliner and R. Rotstein, Rheological determinants of red blood cell aggregation in diabetic patients in relation to their metabolic control, *Diabet. Med.* **19** (2002)152–156
- [27] Kiesewetter et al., 1982] [Kiesewetter H, Radtke H, Jung E Schmid-Schönbein H, Wortberg G (1982) Determination of yield point: Methods and review. *Biorheology* 19:363-374]
- [28] Kumar: *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Ch.4 Haemodynamic diseases.* 8th Ed. 2009 Saunders (Elsevier).

- [29] L. Dintenfass, Viscosity factors in hypertensive and cardiovascular diseases, *Cardiovasc. Med.*
- [30] Liu, Y., Zhang, L., Wang, X., Liu, W.K., 2004. Coupling of Navier–Stokes equations with protein molecular dynamics and its application to hemodynamics. *International Journal of Numerical Methods in Fluids* 46, 1237–1252.
- [31] Lerche D., Koch B., Vlastos G.: Das Fließverhalten des Stoffsystems Blut/Flowbehaviour of blood *Rheologie* 3 (1993) 105-112.
- [32] Macosko C, W “Rheology: principles, measurements and applications” VCH, New York (1997), Chapter 3, 109-121
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] Mezger Thomas G. (2006). *The Rheology Handbook*. Hannover, pp. 135-140  
ISBN: 9783866308640
- [37].- Moreno L. Experimentos reológicos y modelado estructural de un fluido biológico (sangre humana), tesis de licenciatura

- [38] 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.
- [39] Prasad K, Kalra J. Oxygen free radicals and hypercholesterolemic atherosclerosis. *Am Heart J* 1993;125:958–71.
- [40] Sam F, Kerstetter D, Pimental D, Mulukutla S, Tabae A, Bristow MR. Increased reactive oxygen species production and functional alterations in antioxidantenzymes in human failing myocardium. *J Card Fail* 2005;11:473–80.
- [41] Solá E, Vayá A, Contreras T, et al. Rheologicalprofile in severe and morbidobesity, *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 30 (2004) 415–418.
- [42] Cuéllar Ambrosi , Francisco Hematología Fundamentos de Medicina *et al*
- [43] Thurston, G. B., *Biophys. J.* 12, 1205 (1975)

## **A Ecuaciones constitutivas**

Las ecuaciones constitutivas son aquellas que relacionan esfuerzo 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.

### **A.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 transitoria 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 describen los cambios del material por efecto de los procesos de relajación y construcción de estructura transitorias debido al flujo. Uno de los modelos cinéticos más exitosos en este sentido es el modelo BMP, el cual ha sido utilizado en la descripción de fluidos complejos que se estructuran bajo flujo: (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 gigantes, nanocompuestos. Otra de las razón para utilizar este modelo es su simpleza matemática en comparación con otros modelos cinéticos (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 [11, 15].

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). Está 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:

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

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

Donde:

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

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

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

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)  $\nabla \underline{\underline{\sigma}}(\underline{R}, t)$  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 eliminar las rotaciones instantáneas de los elementos del fluido en un sistema de coordenadas curvilíneo. Por otra parte, en la ecuación cinética (2),  $\eta_0, \eta_{inf}$ , son las viscosidades a rapidez de corte bajo y alto respectivamente,  $\lambda$  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  $\left(\eta(\underline{R}, t) \left(1 - \eta \frac{(\underline{R}, t)}{\eta_0}\right)\right)$  el cual, describe una transición de estructura 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 esfuerzo 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 reversible  $S_1$  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. .

$$(k \lambda \eta(\underline{R}, t) (1 - \frac{\eta(\underline{R}, t)}{\eta_{inf}})) \underline{\sigma}(\underline{R}, t) : \underline{D}(\underline{R}, t))$$

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).

### **A.1.2 Estado estacionario del modelo (BMP)**

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

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

donde

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

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

Es importante resaltar, que  $\zeta^{-1}$  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.,  $\eta_0$ . El parámetro estructural  $\zeta^{-1}$  depende del producto  $k\lambda$  y del cociente de viscosidades a altos y bajos cortes respectivamente. 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 engrozante al corte.

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

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

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

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

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

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

### A.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,

$$\nabla \underline{\sigma}(\underline{R}, t) = \frac{\partial}{\partial t} \underline{\sigma}(\underline{R}, t) + (\underline{V} \cdot \nabla) \underline{\sigma}(\underline{R}, t) - (\underline{\sigma}(\underline{R}, t) \cdot \nabla \underline{V}(\underline{R}, t) + (\nabla \underline{V}(\underline{R}, t))^T \cdot \underline{\sigma}(\underline{R}, t)) \quad (10)$$

por lo que la derivada convectiva superior de Maxwell se simplifica a la derivada parcial

con respecto al tiempo  $\underline{\nabla}(\underline{R}, t) \rightarrow \frac{\partial}{\partial t} \underline{\sigma}(\underline{R}, t)$  , por lo que el modelo BMP toma la forma:

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

En donde

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

## A.2 Sistemas de Flujo

### A.2.1 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:

$$\nabla \underline{L} = \dot{\gamma} \begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} ; \underline{\sigma} = \begin{pmatrix} \sigma_{11} & \sigma_{12} & 0 \\ \sigma_{21} & \sigma_{22} & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_{33} \end{pmatrix} ; 2\underline{D} = \dot{\gamma} \begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad (13)$$

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

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

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

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

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

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

### A.2.2 Flujo cortante simple en estado estacionario

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

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

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

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

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

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

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

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

$$N_1 = \sigma_{22} - \sigma_{33} \quad (26)$$

### A.2.3 Flujo oscilatorio a bajas frecuencias

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

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

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

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

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

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

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

Igualando ambos miembros de la ecuación tenemos lo siguiente:

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

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

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

Po ultimo, igualando las ecuaciones obtenemos:

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

$G'$  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:

$\lambda_0 = \frac{1}{\omega_i}$ , 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 la zona viscoelástica lineal. Por otra parte, al aumentar la frecuencia, i.e.,  $1 + \left(\frac{\eta_0}{G_0}\right)\omega^2 \approx \left(\frac{\eta_0}{G_0}\right)\omega^2$ , el sistema se aproxima a las expresiones:

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

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).

#### A.2.4 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 [10,12]

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

$$\underline{\underline{\sigma}} + \lambda_{0i} \xi_i \overset{\nabla}{\underline{\underline{\sigma}}} = 2 \eta_0 \underline{\underline{D}} \quad (43)$$

$$\frac{d}{dt} \ln \xi_i^\lambda = 1 - \xi_i + \beta_i (1 - B_i \xi_i) \underline{\underline{\sigma}}_i : \underline{\underline{D}} \quad (44)$$

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. B es un parámetro de estructuración,  $\lambda_0, \lambda_\infty, \lambda$  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 B. Los límites de B son 1 para flujos lentos y  $\lambda_0$  y  $\lambda_\infty$  en flujos rápidos.

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

muestras.

### A.2.5 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:

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

En donde, la viscosidad a corte bajo del nodo- $i$  esta dado por:  $\eta_{0i} = G_0 \lambda_{0i}$ . 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:

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

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

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

### A.2.6 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:

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

Donde, tenemos que:

$G$  = Módulo de rigidez

$G'$  = Módulo de almacenamiento

$G''$  = Módulo de pérdida

$\lambda$  = Tiempo de relajación de esfuerzos

$\omega$  = 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.

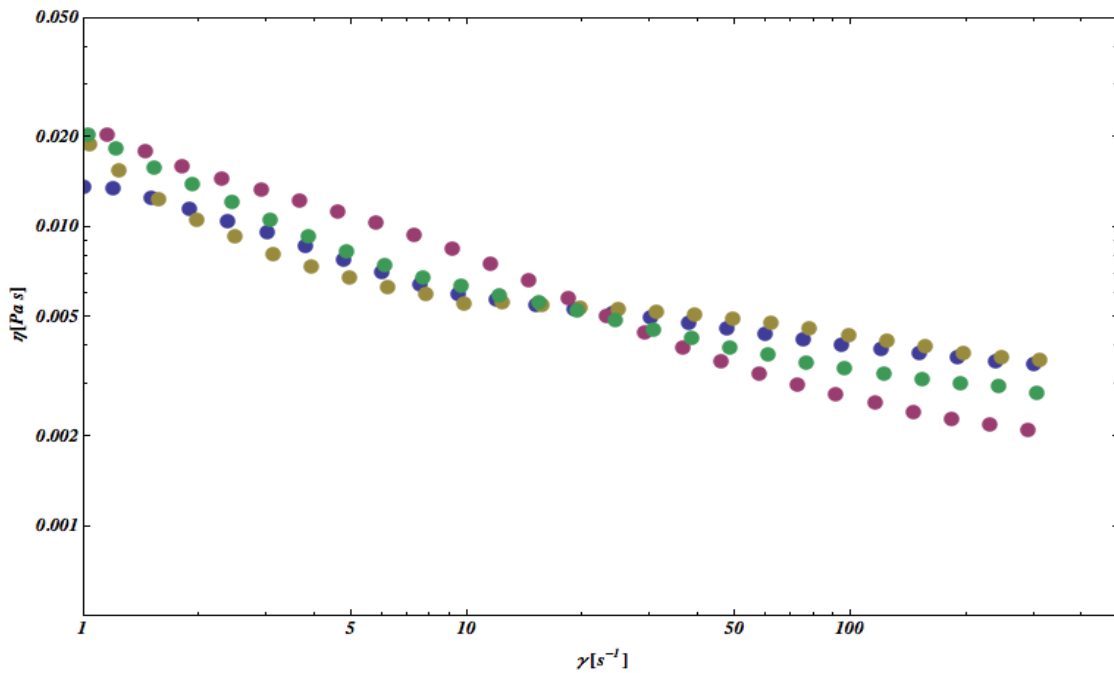
En la viscoelasticidad lineal, los módulos de almacenamiento,  $G'$  y de pérdida,  $G''$ , indican la cantidad de energía que se almacena en el material en cada ciclo de deformación, y la cantidad de energía disipada durante cada ciclo de deformación respectivamente. De esta manera, para un sólido perfectamente 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 ( $\delta=0$ ); 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  $90^\circ$ . Por lo tanto, para un material viscoelástico donde tanto la componente elástica como la viscosa están presentes, el ángulo de desfaseamiento ( $\delta$ ) tendrá un valor intermedio entre  $0^\circ$  y  $90^\circ$  [35].

## **B Reología de la sangre humana con parámetros bioquímicos normales.**

En la siguiente figura (B1) se aprecia una curva de viscosidad para 4 muestras de sangre cuyos parámetros bioquímicos son normales, en dicha gráfica es evidente que todas ellas tienen un comportamiento adelgazante al corte y la viscosidad inicial de las mismas tiende a un valor similar. Finalmente en la siguiente tabla (B1) se resumen las concentraciones de los parámetros bioquímicos que se consideran para este trabajo.

Colesterol total (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)	Plaquetas $10^3/uL$	Hematocrito %
145-200	40-195	150-450	42-52H 38-56M
200	130	200	45
200	180	210	43
200	166	177	44,4
200	195	300	46

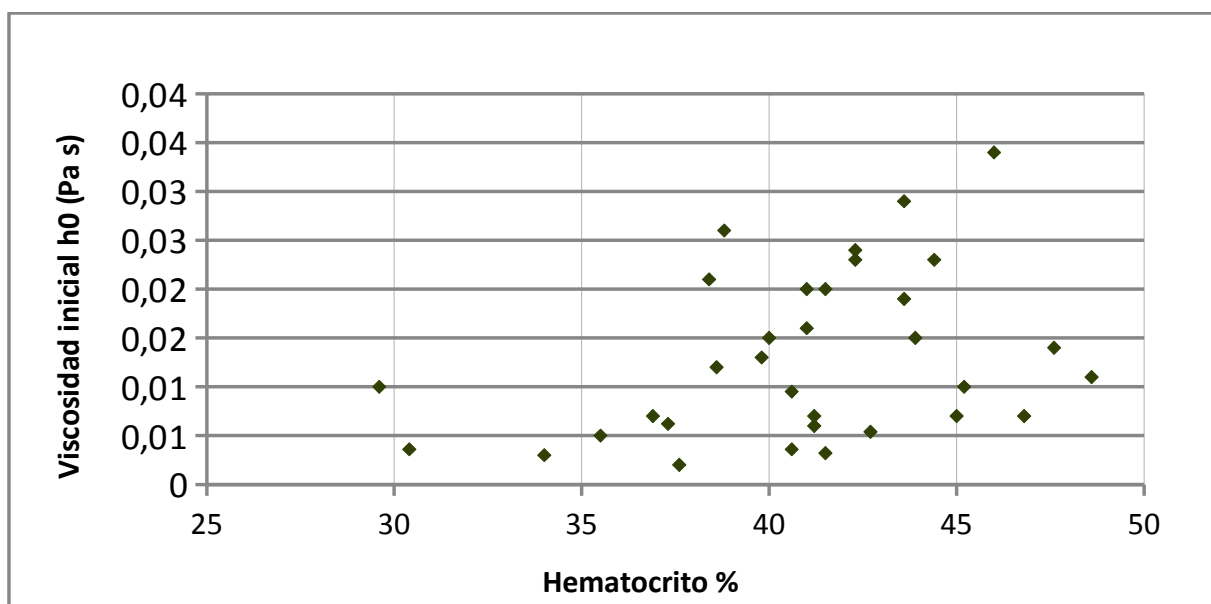
**Tabla B 1** Parámetros bioquímicos para 4 muestras de sangre con concentraciones normales



**Figura B 1.4** muestras de sangre con parámetros bioquímicos normales.

**C Viscosidad a baja rapidez de deformación vs hematocrito.**

En la siguiente figura (C1) se aprecia la relación entre la viscosidad a baja rapidez de deformación y el hematocrito. Contrariamente a lo que se podría sospechar, la concentración de elementos formes en una muestra de sangre total no dicta por completo la viscosidad de la misma, existen aun mas factores (concentración de proteínas y deformabilidad de los eritrocitos) que serán determinantes para el parámetro de viscosidad.

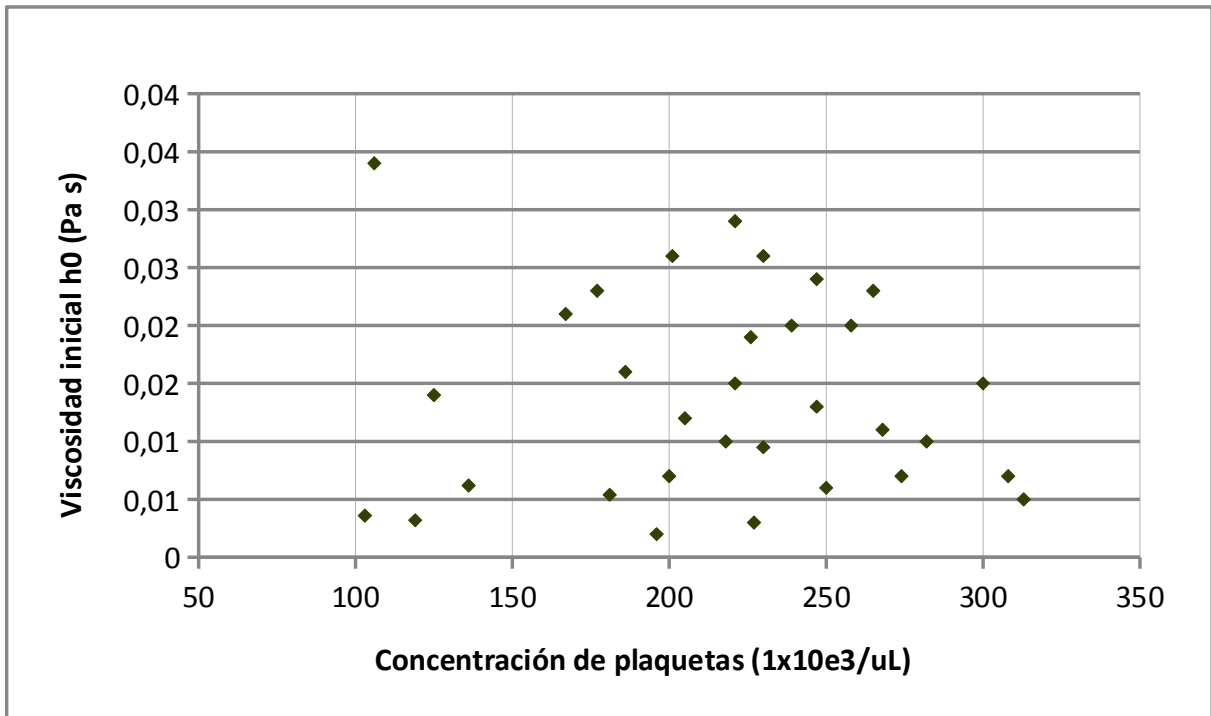


**Figura C.1** Viscosidad inicial de 43 muestras de sangre vs hematocrito de las mismas.



## D Relación de la concentración de plaquetas y la viscosidad inicial de 43 muestras de sangre.

En la siguiente figura (D1) se observa la la relación de la viscosidad inicial y la concentración de plaquetas en 33 muestras de sangre. Es evidente que la concentración de estos elementos en sangre no dictan del todo el comportamiento reológico de la sangre humana en pruebas de corte simple en estado estacionario. El comportamiento reológico no depende únicamente de la concentración de plaquetas, sino de todo lo que hay en la sangre, eritrocitos, colesterol, triglicéridos y proteínas.



D1. Relación de la viscosidad inicial contra la concentración de plaquetas.