

**ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIERÍA INFORMÁTICA
INGENIERÍA DE LA SALUD**



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

ESTUDIO DE LAS PROPIEDADES REOLÓGICAS DE SANGRE CON DIABETES

STUDY OF REOLOGICAL PROPERTIES OF BLOOD WITH DIABETES

Realizado por
ESTRELLA LUCENA SÁNCHEZ

Tutorizado por
**EZEQUIEL LÓPEZ RUBIO
NICOLÁS MARCELO PAEZ**

**DEPARTAMENTO DE LENGUAJES Y CIENCIAS DE LA COMPUTACIÓN
DEPARTAMENTO DE BIOMECÁNICA DE FLUIDOS**

**UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
MÁLAGA, JUNIO 2017**

Fecha defensa:
El Secretario del Tribunal

Resumen:

La diabetes mellitus puede definirse como un trastorno en la actividad normal de las células del organismo cuya característica fundamental es el aumento anormal de la cantidad de glucosa en la sangre. Las personas diabéticas tienen tendencia a sufrir enfermedades cardiovasculares y, tanto esto, como la resistencia a la insulina, potencian la segregación de una proteína llamada fibrinógeno, que favorece la agregación plaquetaria por lo que la sangre de un diabético posee más coagulación sanguínea. El aumento y agregación de glóbulos rojos se ha demostrado que aumenta la viscosidad de la sangre. En este trabajo se ha caracterizado reológicamente un material que presenta dichas características para hacer una comparación de acuerdo a la composición de la sangre enferma con respecto a sangre sana. La caracterización se ha llevado a cabo usando un reómetro, para lo cual se han diseñado experimentos tanto de cizalla continua (curva de flujo estacionario) como de cizalla oscilante (barrido en amplitud y frecuencias). Estos experimentos han puesto de manifiesto el comportamiento no newtoniano, concretamente shear thinning, que caracteriza a la sangre, así como el carácter viscoelástico de la misma. Se han empleado varios modelos para realizar ajustes de todos los estudios y caracterizar la respuesta sanguínea. Y, por último, se ha desarrollado una aplicación con los datos obtenidos para simular la potencia que deberían tener cada parte que conforma la bomba cardíaca para impulsar la sangre estudiada en este trabajo por todo el organismo.

Palabras claves: Reología, Diabetes Mellitus, insulina, fibrinógeno, glóbulos rojos, coágulo, anticoagulante, viscosidad, elasticidad, reómetro, geometría, ciclo cardíaco, bomba cardíaca, arteria y fármaco.

Abstract: Diabetes mellitus can be defined as a disorder in the normal activity of the body's cells whose fundamental characteristic is the abnormal increase of the amount of glucose in the blood. Diabetics have a tendency to suffer from cardiovascular diseases, and this, as well as insulin resistance, promote the segregation of a protein called fibrinogen, which favors platelet aggregation, so that the blood of a diabetic has more blood clotting. The increase and aggregation of red blood cells has been shown to increase blood viscosity. In this work, a material has been characterized rheologically that presents said characteristics to make a comparison according to the composition of the diseased blood with respect to healthy blood. The characterization has been carried out using a rheometer, for which experiments have been designed both continuous shear (steady flow curve) and oscillating shear (sweep in amplitude and frequencies). These experiments have revealed the non-Newtonian behavior, namely shear thinning, which characterizes blood as well as the viscoelastic character of the blood. Several models have been used to make adjustments of all the studies and to characterize the blood response. And, finally, an application has been developed with the data obtained to simulate the power that each part that conforms the heart pump to drive the blood studied in this work throughout the body.

Keywords: Rheology, Diabetes Mellitus, insulin, fibrinogen, red blood cells, clot, anticoagulant, viscosity, elasticity, rheometer, geometry, cardiac cycle, cardiac pump, artery and drug.

ÍNDICE

1. Introducción	9
1.1. Motivación y Objetivos	9
2. Fundamento Teórico.....	10
2.1. Liberación de la insulina	10
2.2. Coagulación sanguínea	11
2.3. Diabetes y Reología	12
2.4. Estudios previos sobre la viscosidad sanguínea	15
2.5. Reología	17
2.6. Fluidos. Tipos de Fluidos.....	17
2.6.1. Fluidos Newtonianos	18
2.6.2. Fluidos No Newtonianos.....	18
2.7. Modelos de Fluidos No-Newtonianos.....	19
2.7.1. Modelo de Sisko	20
2.7.2. Modelo de Casson.....	20
3. Equipos y Materiales	21
3.1. Sangre con diabetes.....	21
3.2. Reómetro Haake Mars III.....	22
3.3. Geometría Cup CCB27 DG (double gap) for TM-PE-C.....	23
3.4. Utensilios de laboratorio	26
4. Métodos.....	26
4.1. Obtención de los datos experimentales	26
4.2. Obtención de los resultados con la herramienta RheoWin.....	30
4.2.1. RheoWin Job Manager (Administrador de tareas)	30
4.2.2. RheoWin Data Manager	34
5. Resultados.....	37
5.1. Comportamiento Viscoso.....	37
5.1.1. Curva flujo estacionario: Viscosidad	37
5.1.2. Curva flujo estacionario: Esfuerzo	40
5.1.3. Barrido en frecuencias.....	43
6. Conclusiones	44
7. Aplicación: Transporte por Arterias.....	46
8. Líneas Futuras.....	50
9. Bibliografía.....	51

FIGURAS

Ilustración 1. Formación de coágulos en el torrente sanguíneo.....	13
Ilustración 2. Simulación de la formación de rouleaux a diferentes velocidades de cizalla	14
Ilustración 3. Simulación a distintos valores de cizalla de la formación de rouleaux en la sangre	14
Ilustración 4. Simulación de la agregación de glóbulos rojos a diferentes velocidades de cizalla	15
Ilustración 5. Clasificación de los fluidos.....	18
Ilustración 6. Clasificación de los fluidos según su comportamiento viscoso.....	19
Ilustración 7. Tubo morado para muestras sanguíneas	21
Ilustración 8. Especificaciones técnicas del reómetro Haake Mars III.....	22
Ilustración 9. Reómetro Haake Mars 3	23
Ilustración 10. Esquema de la geometría cono-plato.....	24
Ilustración 11. Esquema de la geometría de placas paralelas.....	24
Ilustración 12. Geometría de doble cilindro	25
Ilustración 13. Doble Cilindro. D1 se corresponde con un diámetro de 20.8 mm y D2 se con un diámetro de 27.2 mm	26
Ilustración 14. Gráfica que muestra la respuesta de un material al aplicar una deformación relativa	28
Ilustración 15. estudio del barrido de amplitud.....	29
Ilustración 16. Estudio de un barrido de frecuencias	30
Ilustración 17. Interfaz inicial del Job Manager	31
Ilustración 18. Interfaz de diseño de Job Manager.....	32
Ilustración 19. Interfaz de inicio de un trabajo de Job Manager	33
Ilustración 20. Interfaz de trabajo de Data Manager	35
Ilustración 21. Interfaz de ajuste de Data Manager.....	36
Ilustración 22. Interfaz salida de datos de Data Manager	37
Ilustración 23. Curva Flujo Estacionario: Viscosidad	38
Ilustración 24. Curva de viscosidad ajustada al modelo de Sisko.....	38
Ilustración 25. Curva de viscosidad ajustada al modelo de Casson.....	39
Ilustración 26. Curva de flujo estacionario que representa el esfuerzo frente a la velocidad de cizalla.....	41
Ilustración 27. Curva de flujo estacionario ajustada al modelo de Sisko	41
Ilustración 28. Curva de flujo estacionario ajustada al modelo de Casson	42
Ilustración 29. Curva de viscosidad comparativas a diferentes extracciones. En la leyenda se describe, para cada curva, primero las horas que pasaron antes de realizar el estudio de la muestra después de la extracción seguido de la extracción a la que corresponde	42
Ilustración 30. Curva de esfuerzo comparativas a diferentes extracciones. En la leyenda se describe, para cada curva, primero las horas que pasaron antes de realizar el estudio de la muestra después de la extracción a la que corresponde	43
Ilustración 31. Barrido en frecuencias en diferentes intervalos de tiempo. En la leyenda se describe si la curva representa la elasticidad (G') o la viscosidad (G'') seguido del número de horas que pasaron desde que se extrajo la muestra hasta su análisis.	43
Ilustración 32. Flujo a través de una tubería cilíndrica.....	46
Ilustración 33. Perfil de velocidades de un material viscoelástico en régimen laminar.....	47
Ilustración 34. Ciclo cardíaco.....	48

1. Introducción

La diabetes mellitus puede definirse como un trastorno en la actividad normal de las células del organismo cuya característica fundamental es el aumento anormal de la cantidad de glucosa en la sangre. La prevalencia oscila desde 2-5% en los países en vías de desarrollo al 5-10% en los países desarrollados (Amos AF, 1997).

En la diabetes mellitus la cantidad en glucosa en el organismo está anormalmente alta debido a la falta de la acción de una hormona, la insulina, a nivel celular. La disminución de la acción de la insulina a nivel celular puede deberse a una reducción en el correcto funcionamiento o en el número de receptores de la insulina y/o a la incapacidad de la insulina para poner en marcha los procesos bioquímicos intracelulares normales (The Expert Committee, 1997).

Las personas diabéticas tienen tendencia a sufrir enfermedades cardiovasculares y, tanto esto, como la resistencia a la insulina, potencian la segregación de una proteína llamada fibrinógeno, que favorece la agregación plaquetaria (Duc Son N.T. Le, 2008; Hideki Asakawa 2000), por lo que la sangre de un diabético posee más coagulación sanguínea. El aumento y agregación de glóbulos rojos se ha demostrado que aumenta la viscosidad de la sangre, como se describirá en apartados posteriores ya que nos centraremos en el estudio de la viscosidad de la sangre para el desarrollo de este trabajo.

1.1. Motivación y Objetivos

Los principales objetivos de este trabajo son exponer una alternativa tecnológica tanto para la detección, así como el diagnóstico y el estudio de enfermedades cuyo origen está vinculado a la composición del torrente sanguíneo. En concreto, estudiar las características reológicas de la sangre de un enfermo de diabetes mellitus, compararlas con las de una persona sana y caracterizar la patología a través de la técnica empleada. De manera que el estudio de comportamientos como la viscosidad y elasticidad de la sangre nos permita reflejar cómo dependiendo de la composición de un fluido, lo cual determina su comportamiento, se pueden detectar patologías o enfermedades relacionadas con un exceso o defecto de determinadas componentes. Estas

pueden estar generadas por el propio cuerpo humano, como hormonas o proteínas, o de sustancias aportadas de forma externa, como carbohidratos o grasas.

A su vez, se pretende realizar una comparación de las técnicas empleadas hasta ahora para el estudio de la composición y el comportamiento de la sangre y proporcionar, a través de la reología, una alternativa más eficiente, rápida, económica y menos invasiva que las empleadas en la actualidad.

Y, por último, realizar un análisis del sistema informático o software que se emplea en los reómetros para estudiar distintas sustancias con diferentes geometrías, de modo que, se establezca una relación entre los estudios que se realizan, ya sean de tipo viscoso o elástico, oscilatorio o flujo continuo a partir de la respuesta que el material ejerce en la geometría en forma de esfuerzo, deformación y velocidad.

2. Fundamento Teórico

Como se ha explicado anteriormente, en la diabetes mellitus la cantidad en glucosa en el organismo está anormalmente alta debido a la falta de la acción de una hormona, la insulina, a nivel celular. A continuación, se explicará más detalladamente cómo ocurre este proceso en el organismo.

2.1. Liberación de la insulina

La liberación de la insulina almacenada por las células beta está determinada por los niveles circundantes de nutrientes como la glucosa, los aminoácidos, los ácidos grasos y los cuerpos cetónicos. De esta forma, la descarga de insulina inducida por los alimentos pretende anticiparse a la absorción de nutrientes y, con ello, prevenir la hiperglucemia.

Una vez que la insulina ha sido sintetizada y segregada, es transportada por el sistema circulatorio a todo el organismo. Todas las células, excepto las de la retina, las del sistema nervioso central y la médula renal, dependen de la insulina para sus actividades metabólicas. Después de las comidas se segrega insulina para controlar el ascenso, posteriormente absorbido, de la glucosa y los aminoácidos en sangre, promoviendo su almacenamiento en el músculo y en el hígado como glucógeno, y en el tejido adiposo como triglicéridos.

Toda esta cadena de procesos debe llevarse a cabo adecuadamente, ya que un defecto en cualquier eslabón producirá el resultado final de la hiperglucemia (M.I.Drury, 1987).

Existen muchos tipos de diabetes, entre los que destacan:

- Tipo 1: caracterizado por una deficiencia total de insulina.
- Tipo 2: se caracteriza por la resistencia a la insulina y la función defectuosa de las células β (Thomas A. Buchanan, 2002).

En este proyecto el medio material a analizar reológicamente ha sido sangre entera de un sujeto con diabetes tipo 1, luego nos centraremos en describir este tipo de diabetes mellitus con un poco más de detalle.

Diabetes Tipo 1

Los pacientes se caracterizan por ser insulino-dependientes, ya que su organismo no produce insulina correctamente. Esto es consecuencia de la destrucción o la mala función de las células beta (Manuel Serrano Ríos, 2010). Como consecuencia se produce un aumento de determinadas sustancias en la sangre, como la proteína fibrinógeno, lo que da lugar a la agregación plaquetaria, es decir, se forman coágulos en la sangre. A continuación, se explica el proceso de coagulación sanguínea, el cuál determina el aumento de la viscosidad de la sangre.

2.2. Coagulación sanguínea

La formación de coágulos consiste en la formación de puentes proteicos entre glóbulos rojos que dan como resultado la agregación de los mismos. Es un mecanismo complejo que tiene como finalidad prevenir el sangrado tras sufrir un daño.

La deformabilidad de la membrana celular facilita la progresión de la formación de puentes, y los puentes macromoleculares producen la formación de RBC rouleaux (agregados lineales de células). Si el tamaño macromolecular aumenta, la distancia intercelular entre los rouleaux aumenta. Por lo tanto, la fuerza repulsiva electrostática disminuirá favoreciendo la agregación de RBC. Esto significa que un aumento en la formación de rouleaux se asocia con un aumento en el tamaño macromolecular (Shu Chien, 1973).

En determinadas ocasiones la formación de coágulos puede desencadenar un infarto de miocardio, infarto cerebral, o formación de coágulos en las venas o dentro de las aurículas del corazón, y en estos casos, la administración de fármacos anticoagulantes es fundamental.

Los anticoagulantes se definen como sustancias que interfieren o inhiben la coagulación de la sangre. Dependiendo del origen del anticoagulante se distinguen dos tipos: anticoagulantes como sustancias endógenas, producidas por el propio organismo; y anticoagulantes como sustancias exógenas, fármacos producidos de forma artificial.

Ejemplos de anticoagulantes producidos por el cuerpo son la antitrombina, el anticoagulante lúpico, la proteína o la trombomodulina. Entre los fármacos anticoagulantes destacan la heparina no fraccionada, el EDTA, la enoxaparina, la dalteparina o el argatrobán.

En este trabajo se hace uso del anticoagulante EDTA (ácido etilendiaminotetracético). Este anticoagulante creado como fármaco de forma artificial, actúa como agente quelante del Calcio, lo que impide su activación y no deja producir la coagulación sanguínea. No altera la morfología eritrocitaria ni leucocitaria e inhibe la aglutinación de plaquetas, lo que asegura la conservación de elementos formes durante 24 horas si las muestras son conservadas a 4°C (Diagnostica, 2007).

2.3. Diabetes y Reología

Como ya se ha indicado, el factor principal de un aumento de la viscosidad de la sangre entera es la agregación de glóbulos rojos y la deformabilidad de los glóbulos rojos. Este proceso se puede observar en la ilustración 1.

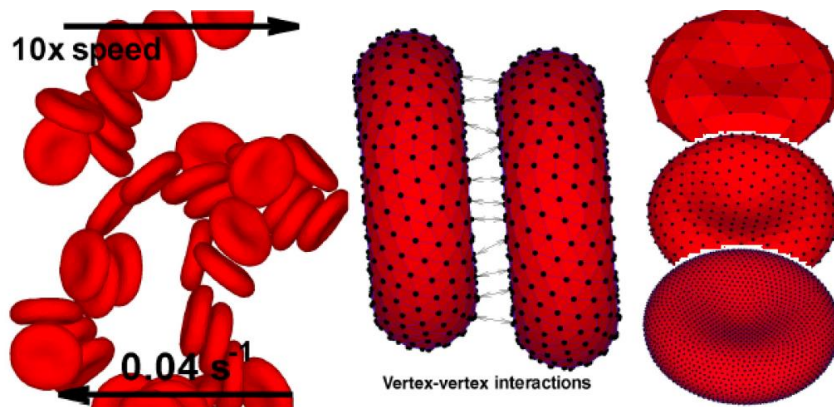


Ilustración 1. Formación de coágulos en el torrente sanguíneo

En ocasiones la formación de coágulos puede desencadenar un infarto de miocardio, infarto cerebral, o formación de coágulos en las venas o dentro de las aurículas del corazón, Particularmente, la proteína fibrinógeno aumenta la viscosidad del plasma y, por lo tanto, la viscosidad de la sangre formando, a bajas tasas de cizallamiento, puentes proteicos entre glóbulos rojos que dan como resultado la agregación de glóbulos rojos dependiendo de la velocidad de cizallamiento.

Existen simulaciones por ordenador de dicho proceso. La mostrada a continuación emplea dos modelos diferentes de glóbulos rojos, un modelo multiescala tridimensional (MS-RBC) y un modelo simplificado de baja dimensión (LD-RBC).

En las ilustraciones 2 y 3 (Chien et al., 1973) se puede comprobar como los agregados pueden llegar a ser muy diferentes en ambos modelos. Además, también ilustra la amplia tipología de dichos agregados (“rouleaux”), que se forman y deshacen durante el flujo sanguíneo.

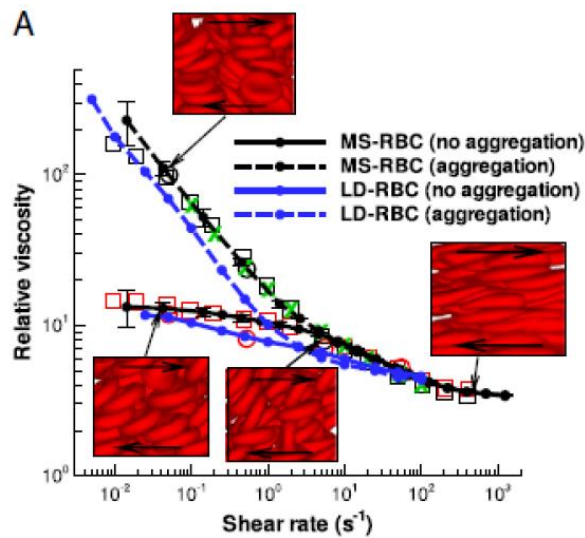


Ilustración 2. Simulación de la formación de rouleaux a diferentes velocidades de cizalla

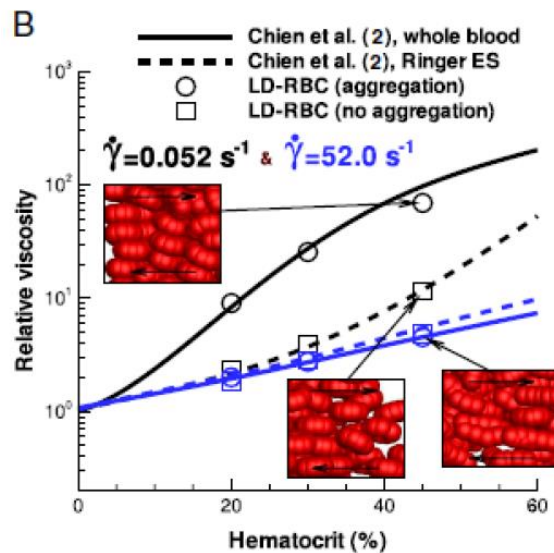


Ilustración 3. Simulación a distintos valores de cizalla de la formación de rouleaux en la sangre

Las simulaciones por ordenador, como se puede observar en la ilustración 4, permiten estudiar cómo afectan estos agregados a la viscosidad de la sangre y cómo afectan diferentes biomoléculas, como el fibrinógeno, a la formación de estos agregados.

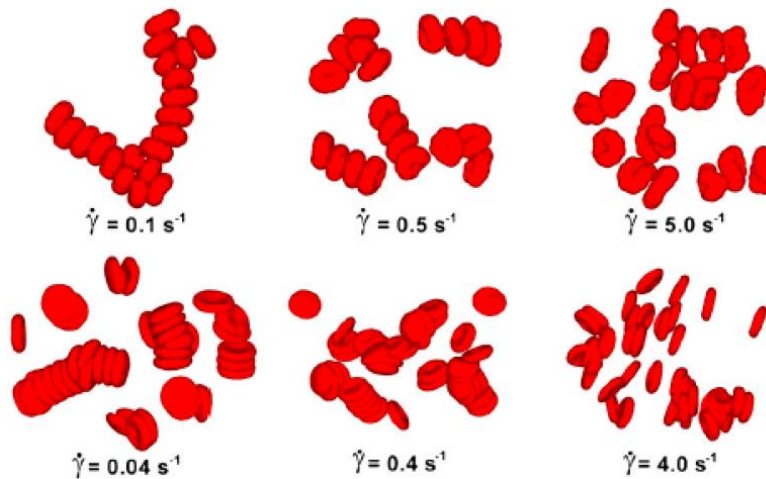


Ilustración 4. Simulación de la agregación de glóbulos rojos a diferentes velocidades de cizalla

El componente principal del plasma que promueve la agregación de RBC es la proteína fibrinógeno (Baskurt Oguz K. et al., 2013).

En pacientes diabéticos, el aumento de la viscosidad de la sangre y del plasma y la deformabilidad celular deteriorada pueden deberse a un daño en los vasos sanguíneos o en los tejidos. Por lo tanto, los pacientes diabéticos tienen un factor de riesgo adicional para los problemas vasculares. Se han desarrollado muchos métodos para el estudio de la agregación y deformación de los glóbulos rojos: métodos de filtración, de imágenes por ultrasonidos, por medio de la relación de sedimentación zeta (ZSR) utilizando un Zetafugeg, por observación microscópica directa o por medio de reómetros aplicando la Reología para estudiar la viscosidad de la sangre. Este último medio es el que se aplicará en este trabajo.

A continuación, se describirán brevemente los estudios desarrollados hasta la actualidad sobre la viscosidad sanguínea.

2.4. Estudios previos sobre la viscosidad sanguínea

El plasma y la mayoría de los aceites muestran un comportamiento newtoniano, es decir, la relación entre el esfuerzo cortante y la velocidad de cizallamiento es lineal, por lo que la viscosidad permanece constante a una temperatura establecida. Sin embargo, la sangre se comporta como un fluido no newtoniano porque la viscosidad aumenta exponencialmente a las bajas tasas de cizallamiento (John Stuart et al., 1980).

La viscosidad de la sangre debe medirse, en una amplia gama de velocidades de cizallamiento porque es difícil determinar el intervalo apropiado, que corresponde al flujo sanguíneo en los capilares, ya que el flujo puede ser intermitente. Incluso, cuando la velocidad de la sangre se ha vuelto estacionaria, se requiere una fuerza relativamente grande para continuar el flujo de la misma. Por lo tanto, es necesario utilizar un viscosímetro que tenga una amplia gama de velocidades de cizallamiento y que permita realizar pruebas a una velocidad de cizallamiento conocida y constante de manera que toda la muestra debe ser expuesta a la misma velocidad de cizalla.

Hay varios estudios sobre la viscosidad de la sangre. El viscosímetro capilar Harkness es un viscosímetro común usado para medir la viscosidad del plasma y el límite de elasticidad. Sin embargo, este instrumento no funciona a una velocidad de cizallamiento baja. El viscosímetro II de Coulter se ha utilizado para medir la viscosidad del plasma (Cooke, B.M, et al. 1988). El estudio se realizó satisfactoriamente, pero debe incorporar una verificación para la acumulación de proteínas dentro de la válvula de muestreo y los resultados obtenidos han sido similares a los datos de viscosímetro capilar Harkness.

El primer viscosímetro comercial que permite medir propiedades reológicas de la sangre, como la viscosidad y elasticidad fue el microviscosímetro Wells-Brookfield (García Fernández, 1994), Este consiste en un cono giratorio suspendido en un resorte de berilio-cobre. El cono está situado en una taza estacionaria que contiene la muestra de sangre. Sin embargo, Wells-Brookfield sólo mide las tasas de cizallamiento medias y altas.

El viscosímetro Low Shear 30 Contraves consiste en una bobina cilíndrica suspendida dentro de una copa con una envoltura de agua que contiene la muestra de sangre (0,9 ml). Permite medir a velocidades de corte por debajo de $0,1 \text{ s}^{-1}$, por lo que presenta un alto nivel de sensibilidad. Pero el viscosímetro necesita ser montado en una mesa antivibración y protegido contra el viento. Además, el operador, que trabaja a baja cizalladura, requiere habilidad cuando el nivel de fibrinógeno es alto, porque podría obtenerse una lectura falsa como resultado de la sedimentación de los glóbulos rojos.

Para medir la viscosidad durante el flujo oscilatorio, algunos estudios han utilizado viscosímetros capilares, por ejemplo, el reómetro R19 de

Weissenberg con un sistema de placa rotacional de cono. Sin embargo, no se han obtenido resultados significativos (John Stuart et al., 1980).

2.5. Reología

La Reología es una parte de la mecánica de medios continuos que se define como la ciencia de la deformación y el flujo de la materia. Estudia la relación entre el esfuerzo y la deformación en los materiales que son capaces de fluir, es decir, la manera en la que los materiales responden a un esfuerzo o tensión aplicada. La reología es aplicable a todos los materiales, desde los gases hasta los sólidos (Orlando Rojas et al., 2017).

EL principal objetivo de esta ciencia es establecer las ecuaciones constitutivas, generalmente de carácter tensorial, que modelen el comportamiento de dichos materiales (Faith A. Morrison et al., 2011).

Abarca numerosos campos entre los que cabe citar la producción de pegamentos, pinturas, productos cosméticos y de higiene corporal o medicamentos; caracterización de elastómeros y polímeros de PVC; control de sustancias que sean transportadas a lo largo de un recipiente cilíndrico (para evitar que aumente su viscosidad debido a la agitación constante) o estudio del magma en vulcanología (conocer las probabilidades de erupción) entre otros.

2.6. Fluidos. Tipos de Fluidos.

Un fluido se define como una sustancia que se deforma continuamente bajo la aplicación de esfuerzos cortantes.

Atendiendo a la relación existente entre el esfuerzo cortante y la velocidad con la que se deforman, es decir, sus viscosidades, los fluidos se pueden clasificar tal y como se muestra en la ilustración 5.

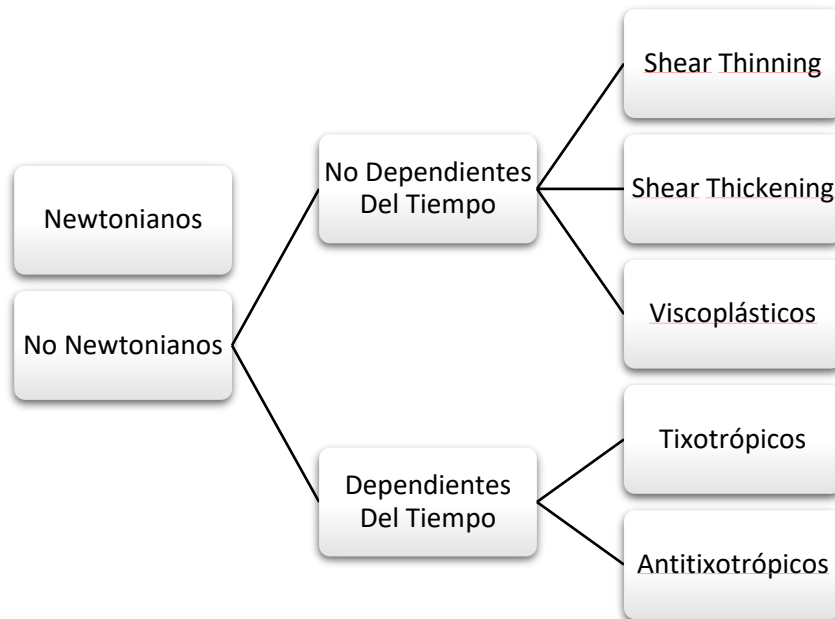


Ilustración 5. Clasificación de los fluidos

2.6.1. Fluidos Newtonianos

Son aquellos que siguen la Ley de la viscosidad de Newton, dada por la ecuación:

$$\tau_{xy} = \eta \cdot \dot{\gamma}$$

Siendo τ_{xy} el esfuerzo cortante que se ejerce en la dirección x sobre la superficie de un fluido situada a una distancia z (por el fluido existente en la región donde z es menor), $\dot{\gamma}$ la velocidad cortante o de cizalla y η la viscosidad.

En los fluidos newtonianos existe una relación lineal entre ambas variables, lo que significa que la viscosidad η es constante e independiente de la velocidad de cizalla, pudiendo depender tanto de la temperatura como de la presión a la que se encuentre.

2.6.2. Fluidos No Newtonianos

En estos fluidos el esfuerzo cortante y la velocidad de cizalla no siguen la linealidad establecida por la Ley de Newton, de modo que la viscosidad dependerá del gradiente de velocidad de deformación, así como de la temperatura y la presión a la que se encuentren sometidos (M.A. Rao et al., 2014).

La ecuación constitutiva general que rige el comportamiento de estos fluidos será:

$$\tau = \eta(\dot{\gamma}) \cdot \dot{\gamma}$$

Donde definiremos $\eta(\dot{\gamma})$ como la viscosidad aparente, relación entre esfuerzo de corte y velocidad de corte.

Se puede hacer una clasificación según el comportamiento que desarrollan diferentes fluidos, como se puede observar en la ilustración 6, de acuerdo a la relación explicada anteriormente en fluidos shear thinning, según el cual la viscosidad tiende a decrecer a medida que la velocidad de cizalla se va incrementando; o shear thickening, cuando la viscosidad se ve incrementada en función del aumento de la velocidad de cizalla. En este trabajo se va a medir este tipo de viscosidad empleando para ello reómetros.

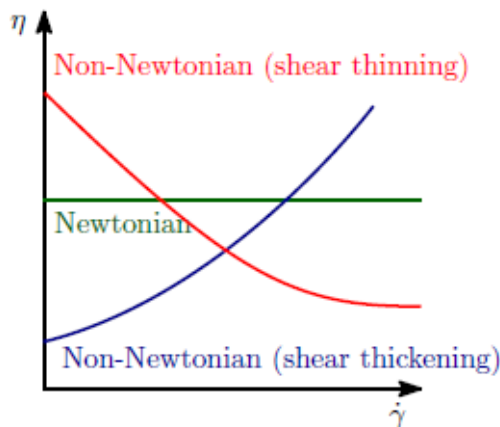


Ilustración 6. Clasificación de los fluidos según su comportamiento viscoso

La temperatura tiene una enorme importancia ya que a menudo pequeñas variaciones de esta pueden modificar notablemente el comportamiento reológico.

2.7. Modelos de Fluidos No-Newtonianos

Como se ha explicado, la ecuación constitutiva general que rige el comportamiento de los fluidos no newtonianos es $\tau = \eta(\dot{\gamma}) \cdot \dot{\gamma}$. Sin embargo,

existen muchos modelos dependiendo del comportamiento del material sometido a estudio (M. A. Rao, 2014). En este trabajo se han empleado el modelo de Sisko y el modelo de Casson, ambos empleados en el estudio de la sangre, que se explican a continuación.

2.7.1. Modelo de Sisko

El modelo de fluido Sisko describe apropiadamente la región de velocidad de cizallamiento media y alta. Este modelo, empleado en la caracterización del flujo sanguíneo, se caracteriza por la siguiente ecuación:

$$\eta = k\dot{\gamma}^{n-1} + \eta_{\infty}$$

, dónde η_{∞} se corresponde con la viscosidad a elevados valores de la velocidad de cizallamiento.

2.7.2. Modelo de Casson

Cuando es necesario un esfuerzo de cizallamiento mayor que un valor umbral para promover el flujo del material, es decir, que la sustancia muestra un comportamiento viscoplástico, se debe proponer un nuevo grupo de funciones. Este modelo, utilizado para describir el flujo sanguíneo, se basa en el comportamiento de partículas mutuamente atractivas sometidas a fuerzas disruptivas tales que el tamaño del grupo de partículas es una función de la velocidad de cizallamiento. La ecuación que lo describe se presenta a continuación:

$$\eta = \eta_{\infty} + \frac{\tau_y}{\dot{\gamma}} + 2 \left(\frac{\tau_y \eta_{\infty}}{\dot{\gamma}} \right)^{\frac{1}{2}}$$

, dónde η_{∞} se corresponde con la viscosidad a elevados valores de la velocidad de cizallamiento y τ_y es el esfuerzo aplicado.

3. Equipos y Materiales

3.1. Sangre con diabetes

Las muestras de sangre empleadas proceden de un enfermo de diabetes que toma a diario los siguientes fármacos:

- NOVONORM: estimulante de la secreción de la insulina.
- METFORMINA: inhibidor de la resistencia a la insulina.
- PLAVIX: potente inhibidor específico de la agregación plaquetaria. Provoca la activación del receptor de fibrinógeno IIb/IIIa impidiendo la adhesión plaquetaria.
- PROVISACOR: su acción principal es la inhibición de la síntesis de colesterol.
- LANTUS SOLOSTAR, Insulina Glargina, análogo a la insulina de acción prolongada. Se receta en pacientes con diabetes que presentan un nivel bajo de insulina. Su función es reemplazar la insulina del cuerpo y así ayudar a pasar el azúcar que hay presente en sangre hacia los tejidos (Juan Manuel Duarte Pérez, 2016).

Dichas muestras se recogieron en tubos de plástico de tapón morado, como se puede observar en la ilustración 7, con un contenido de 0.1 ml de anticoagulante EDTA y 3 ml de sangre.



Ilustración 7. Tubo morado para muestras sanguíneas

Estas muestras se extraen en hospitales o centros de salud de forma habitual para los siguientes exámenes (Laboratorios Laser, 2012):

- Exámenes de sangre total:
 - o Grupo sanguíneo.
 - o Hemoglobina.
 - o Hematocrito.
 - o Recuento plaquetario.

- Coombs directo.
 - Coombs indirecto.
 - Hemoparásitos.
 - Velocidad de sedimentación globular (VSG).
- Exámenes de hematología:
- Extendido de sangre periférico.
 - Recuento de reticulocitos.

En este trabajo se realizará el estudio de la sangre entera prestando especial relevancia a la hemoglobina en sangre y a la agregación plaquetaria.

3.2. Reómetro Haake Mars III

Thermo Scientific Haake Mars III destaca frente a otros reómetros por contar con una arquitectura que permite la integración de módulos personalizados.

Dentro de las especificaciones técnicas del mismo destacan los rangos de frecuencia de oscilación, de rotación y oscilación que permite, especificados en la ilustración 8.

Min. torque Rotation CS Min. Torque Rotation CR	0.01 μ Nm 0.01 μ Nm	Max. Torque Torque Resolution	200 mNm 0.1 nNm
Min. Torque Oscillation CS Min. Torque Oscillation CD	0.003 μ Nm 0.003 μ Nm	Step in velocity	10 ms
Min. Oscillation Frequency Max. Oscillation Frequency	10^{-6} Hz 100 Hz	Min. Rotational Speed CS Min. Rotation Speed CR	10^{-7} rpm 10^{-8} rpm
Motor Inertia Motor Type	10 μ km Drag cup	Max. Lift Travel	240 mm

Ilustración 8. Especificaciones técnicas del reómetro Haake Mars III

Además, el dispositivo posee un módulo para el control de la temperatura que oscila de -60°C a 200°C y permite realizar esfuerzos con una fuerza normal mínima de 0.01N y máxima de 50N.



Ilustración 9. Reómetro Haake Mars 3

En la ilustración 9 se puede ver el reómetro del tipo Haake Mars III usado en el laboratorio para el análisis de las muestras. Como se ha explicado, permite el uso de diferentes geometrías, lo que fue determinante para su uso en dicho trabajo, ya que para un mejor estudio de las características reológicas de la sangre se necesitaba emplear la geometría de doble cilindro y esta solo se podía usar en este reómetro.

3.3. Geometría Cup CCB27 DG (double gap) for TM-PE-C

Existen diferentes tipos de geometrías para los reómetros, siendo las más comunes las siguientes: cilindros concéntricos, cono-plato y plato-plato. Podemos encontrarlas de diferentes diámetros y ángulos de cono. A priori cualquiera de ellas es válida para llevar a cabo un ensayo reológico, aunque cada una posee rasgos característicos particulares que las harán más adecuadas a un material u otro. Destacan las siguientes:

-Cono-Plato. Es un sistema de medida que consiste en una parte fija en forma de plato, sobre la que se deposita la muestra, y una parte móvil, el cono, que aplica la cizalla a la muestra y que recibe la respuesta. En la ilustración 10 se puede observar un esquema de esta geometría.

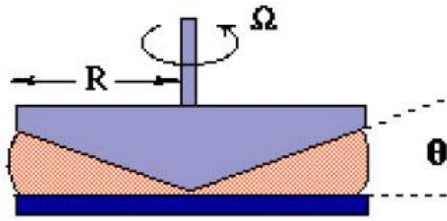


Ilustración 10. Esquema de la geometría cono-plato

Cuando se trata de medir sistemas de baja viscosidad a altas velocidades de cizalla, pueden darse efectos secundarios que falsearían la medida como que la muestra se saliese fuera del volumen contenido entre el plato y el cono.

Las ventajas de esta geometría son que aplica una cizalla constante sobre toda la muestra, se limpia fácilmente y favorece la evacuación de las burbujas que pueda presentar la muestra. Por otro lado, los inconvenientes son la incompatibilidad con superficies serradas, el posible escape de la muestra debido a una alta velocidad de cizalla, posibles evaporaciones, etc.

- Placas paralelas o plato-plato. En esta geometría se genera un flujo no homogéneo. Se compone de un disco estacionario y otro que gira con la velocidad angular indicada por el reómetro. En la ilustración 11 se observa el esquema de dicha geometría.

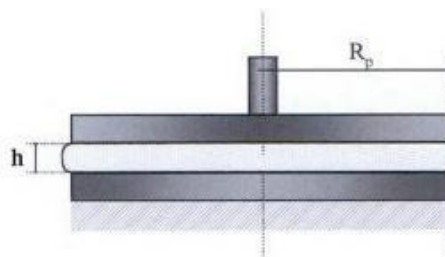


Ilustración 11. Esquema de la geometría de placas paralelas

Esta geometría presenta las siguientes ventajas: permite un amplio rango de espesores de partículas desde 0.5 a 2 mm, se puede ajustar el valor de la cizalla cambiando la distancia entre placas o el diámetro de las mismas y se pueden llevar a cabo ensayos de rampa o barridos sin establecer el punto cero, es decir, sin ajustar el hueco entre placas. Sin embargo, presenta el

inconveniente de que la velocidad de cizalla no será constante, que a altas velocidades aparezcan inestabilidades en el campo de esfuerzos, ya que el campo de cizalla del líquido se rompe, siendo éste superado por la fuerza centrífuga y la muestra puede ser desplazada fuera de los sensores.

- Cilindros concéntricos. Dicha geometría, mostrada en la ilustración 12, consiste en cilindros concéntricos de doble pared. El volumen permitido por la geometría para realizar las pruebas es de 3 ml. Esta geometría nos permite tomar los datos con una mayor precisión con respecto a otras ya que al dejar el fluido entre las paredes de los dos cilindros, reduce los posibles errores de medición.



Ilustración 12. Geometría de doble cilindro

El gap empleado es el Doppelspalt Becher/ Double gap cup, que se muestra en la ilustración 13. La idea detrás de esta geometría es aumentar la capacidad de medición de baja tensión en comparación con un cilindro concéntrico estándar. Los diámetros de los cilindros son de 20 mm aproximadamente, por lo que, al colocarlos de forma concéntrica, la superficie que queda libre entre ambos cilindros en la que se coloca el fluido es muy pequeña, del orden de 1 mm. De esta manera, este sistema permite una mayor precisión y disminución en los errores al tomar las medidas con la posibilidad de usar menos volumen de muestra. Por lo que es más adecuado para este estudio.

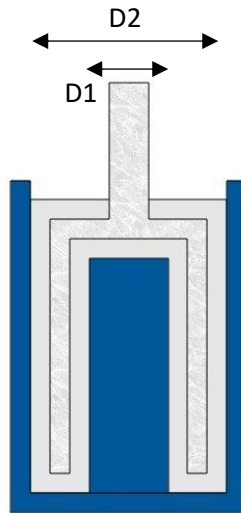


Ilustración 13. Doble Cilindro. D1 se corresponde con un diámetro de 20.8 mm y D2 se con un diámetro de 27.2 mm

3.4. Utensilios de laboratorio

Para el estudio de la sangre se emplearon la vestimenta y los utensilios de trabajo propios de un laboratorio que trata con un fluido sanitario. Se describen a continuación:

- Bata.
- Pipeta Pasteur.
- Vaso de precipitado.
- Guantes.

Estos fueron imprescindibles para realizar las pruebas con las muestras sanguíneas de manera más cómoda, limpia, segura, rápida y fiable.

4. Métodos

4.1. Obtención de los datos experimentales

Primero se procedió a la obtención del fluido a estudiar: sangre de un enfermo de diabetes. Para su extracción se acudió a un centro especializado con el enfermo y se extrajo la sangre con ayuda de un ATS. Para un estudio inicial se extrajeron las siguientes muestras: 5 muestras en tubos de 3 ml de

sangre total con anticoagulante y 1 muestra en tubo de 5 ml de suero con coágulo.

En la segunda extracción se emplearon 6 tubos de sangre entera con anticoagulante con 3 ml de volumen por tubo.

A continuación, se realizó el transporte de las muestras de forma adecuada y en las condiciones óptimas para su conservación hasta el laboratorio de Reología de la Escuela Técnica Superior de Ingeniería Industrial de la Universidad de Málaga.

Fueron necesarios estudios previos a la utilización del reómetro ya que requiere un tiempo para analizar las medidas experimentales y ver si son reproducibles y coherentes. Además, se precisa de un estudio para saber que geometría es la más adecuada y determinar cuál es el protocolo más adecuado para manipular el material. Una vez establecido el protocolo a desarrollar se procedió con la manipulación del fluido.

En el laboratorio, haciendo uso de una pipeta Pasteur, un tubo de precipitados y la indumentaria adecuada, descrita en materiales, se procedió al estudio de la sangre.

Todos los experimentos se han llevado a cabo con un reómetro modelo Hakke Mars 3 y la geometría Cup CCB27 DG (double gap) for TM-PE-C.

Con ayuda de la pipeta, se introdujeron 3ml de sangre del paciente en el reómetro, concretamente dentro de la geometría y se llevaron a cabo tres tipos de ensayos, explicados a continuación.

Con el fin de alcanzar la homogeneidad de la muestra, eliminando los posibles efectos que pudieran tener sobre el material las distintas fases de su manipulación, y conseguir también que todos los experimentos partan desde el mismo estado tensional para todas las muestras, se aplicó antes de cada experimento un determinado valor constante de velocidad de deformación hasta alcanzar el estacionario previamente a cada uno de los ensayos que se han llevado a cabo.

Las características de esta precizalla son:

- Tiempo de precizalla $t = 240s$.
- Velocidad de cizalla $= 300s^{-1}$.

Así también, tras haber terminado el proceso de precizalla y con motivo de eliminar la memoria tensional provocada por esta misma se ha establecido un tiempo de reposo de 240s para una velocidad de cizalla nula.

Todos los ensayos que se describirán a continuación además de la precizalla y el reposo han sido efectuados para una temperatura constante de $36.5^{\circ}C$. Se estableció esta temperatura porque es la temperatura corporal normal a la que la sangre fluye por el interior del organismo y el objetivo es estudiar la composición de la misma en condiciones análogas a las del interior del cuerpo humano. Los estudios realizados fueron:

1. Se realizó un estudio de la curva de flujo estacionario. Se puede observar un ejemplo ilustrativo de este estudio en la ilustración 14 donde se observa en qué consiste este experimento en el que se somete a un fluido a una deformación relativa y se registra el esfuerzo resultante. Se comprobó como el valor inicial en el que la muestra empezaba a deformarse era el mismo que, si disminuimos la velocidad de cizalla, el valor al que la muestra dejaba de deformarse.

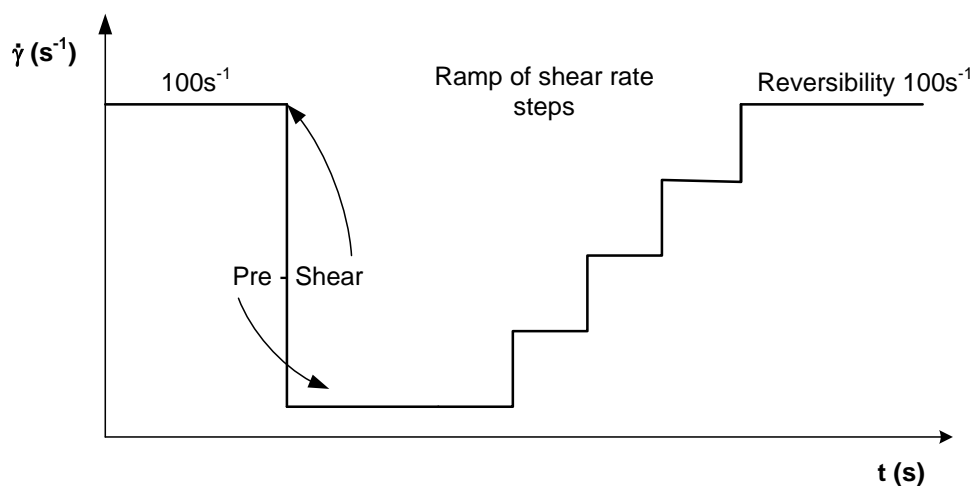


Ilustración 14. Gráfica que muestra la respuesta de un material al aplicar una deformación relativa

Para el estudio de la curva de flujo estacionario se aplicaron valores de velocidad de cizalla en un rango de $[0.001, 150]$ (1/s) y se obtuvieron 26 datos a estudiar.

Este estudio se llevó a cabo varias veces con la misma muestra para obtener datos relevantes y significativos. A su vez, se realizó en varias muestras.

2. Se llevó a cabo un estudio de barrido de amplitud. Consiste en un estudio elástico del fluido que permite determinar la zona de relación lineal entre la deformación y la respuesta de los módulos de almacenamiento. Establecer esta zona es imprescindible para el desarrollo del barrido en frecuencias llevado a cabo a continuación. En este estudio se emplearon valores de esfuerzo de $[16 \cdot 10^{-6}, 55 \cdot 10^{-2}]$ Pa y se recogieron 30 datos a analizar. Se realizó en varias muestras distintas para analizar posteriormente los resultados. Las gráficas obtenidas tendrán una forma similar a la mostrada en la ilustración 15.

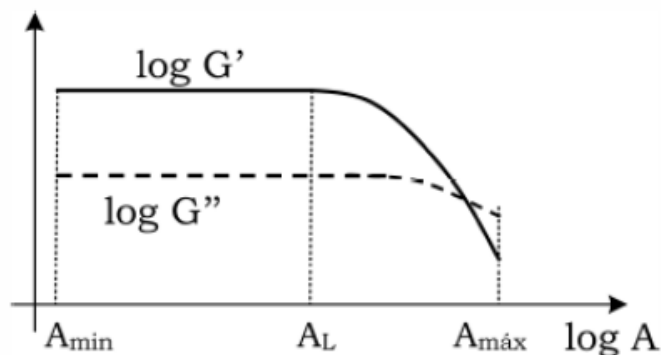


Ilustración 15. estudio del barrido de amplitud

3. Se desarrolló un barrido en frecuencias en el que se sometieron distintas muestras a un esfuerzo o deformación sinusoidal con valores recogidos en un rango de frecuencias de $[7 \cdot 10^{-3}, 1 \cdot 10^2]$ Hz. Se obtuvieron 27 datos en cada estudio. Se realizaron varias pruebas de barrido oscilatorio en distintas muestras. En la ilustración 16 se muestra un ejemplo de gráfica resultado de un barrido en frecuencias. La gráfica mostrada se corresponde con un fluido que

presenta un comportamiento que responde al Modelo de Maxwell Generalizado en el que a bajas frecuencias es más el fluido presenta un comportamiento mayormente viscoso y a altas frecuencias presenta una respuesta elástica mayor a la componente viscosa.

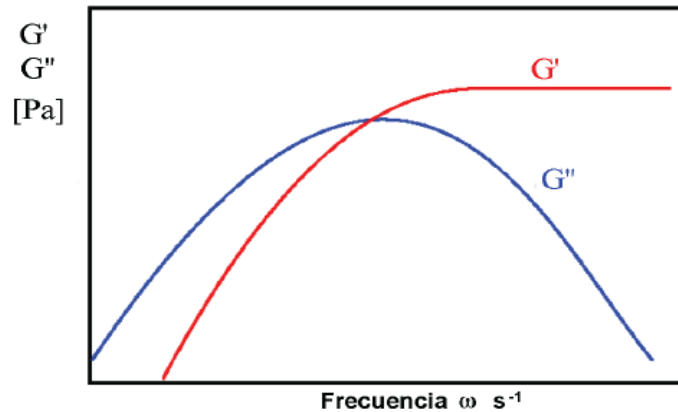


Ilustración 16. Estudio de un barrido de frecuencias

En esta gráfica se representan dos curvas, una corresponde con el módulo de almacenamiento elástico o energía almacenada por ciclo, representada con una G' ; y la otra se corresponde con el módulo de pérdidas o módulo viscoso, es decir, la energía disipada por ciclo, representada con una G'' .

En el software Rheowin (versión 4.30), tanto el Data Manager como el Data Job, se obtienen los valores dependiendo del ensayo que se esté realizando y permite recoger todos los datos en un documento Excel para trasladarlos y analizarlos posteriormente de forma más cómoda.

A continuación, se explica detalladamente para que sirve cada programa y las funciones que permite cada uno de ellos.

4.2. Obtención de los resultados con la herramienta RheoWin

4.2.1. RheoWin Job Manager (Administrador de tareas)

Los trabajos, es decir, las secuencias de medición que se van a seguir para las diferentes pruebas se definen en el administrador de tareas. Se organizan tanto las secuencias de trabajo, como el arranque y parada de mediciones, así

como la administración de trabajos, funciones de almacenamiento o la creación de plantillas de trabajo.

¿Cómo se define un trabajo en el Job Manager?

El "Editor de trabajos" se abre cuando se introduce el comando "Archivo - Nuevo trabajo". En la ilustración 17 se puede observar la interfaz que se muestra al abrir la aplicación.

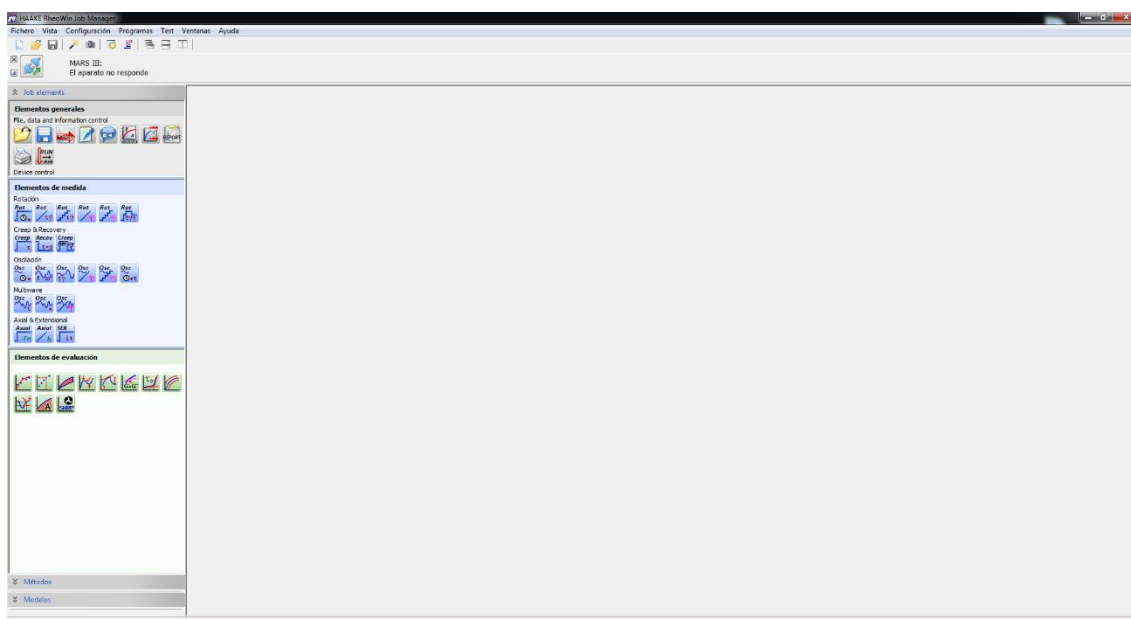


Ilustración 17. Interfaz inicial del Job Manager

Los trabajos se definen utilizando los denominados elementos en el Editor de trabajos. Un trabajo puede consistir en uno o más elementos. Los elementos están disponibles bajo las rúbricas "General", "Medición" y "Evaluación". Los encabezados pueden representarse gráficamente como una ventana en la interfaz de usuario.

Los elementos se pueden arrastrar fácilmente a su posición con el ratón ("arrastrar y soltar") en el Editor de trabajos. Esto se puede observar en la ilustración 18. Si estos elementos se van a insertar en el desarrollo de un trabajo, RheoWin no los ejecutará.

Se pueden editar pulsando el botón derecho del ratón. Es posible insertar elementos nuevos, quitar o cambiar elementos en un trabajo predefinido. Especialmente dentro de los elementos de medición será necesario definir los parámetros exactos de medición.

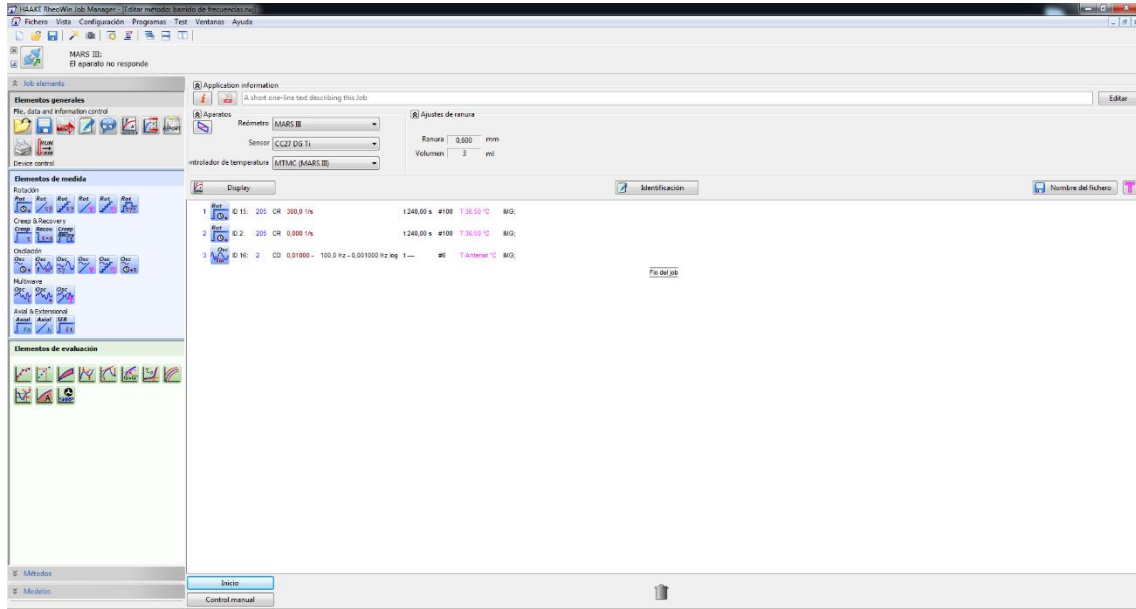


Ilustración 18. Interfaz de diseño de Job Manager

Una vez que un trabajo está completamente definido, se puede iniciar con el botón "Inicio". Cuando finaliza el trabajo, es decir, todos los elementos se han completado en secuencia, se inicia un diálogo y se pueden guardar los resultados (formato de archivo .rwd). En la ilustración 19 se puede observar la interfaz que aparece al iniciar el trabajo. En la gráfica de la misma, se van dibujando los diferentes valores obtenidos en la medición con el reómetro.

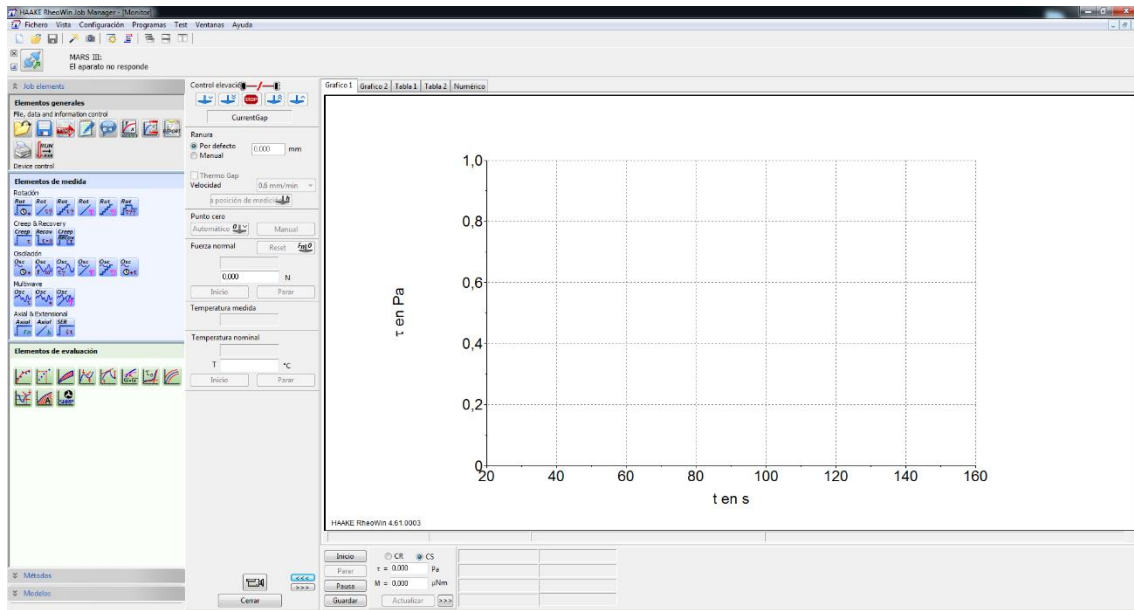


Ilustración 19. Interfaz de inicio de un trabajo de Job Manager

Uso de plantillas y trabajos predefinidos

Hay dos posibilidades de utilizar secuencias predefinidas en el RheoWin Job Manager.

Por un lado, se puede guardar un trabajo completamente definido, es decir, la secuencia fija de elementos editados, para que pueda usarse de nuevo en aplicaciones futuras. Cuando la ventana del Editor de trabajos está abierta, se puede determinar un nombre (formato de archivo .rwj) mediante el comando "Archivo - Guardar". Los trabajos guardados de esta forma se mostrarán en la ventana "Trabajos".

Por otro lado, los trabajos también se pueden guardar como plantillas (formato de archivo .rwt). Para ello se determina una secuencia de elementos en el trabajo, pero los elementos no se editan. Una lista de las plantillas disponibles para la selección se muestra con el comando "Archivo - Nuevo". La plantilla "Trabajo en blanco" corresponde a un Editor de trabajos vacío.

Configuración de la unidad e información sobre la muestra

Se dispone de tres botones en el Editor de trabajos, con los cuales se pueden introducir parámetros específicos de unidad y secuencia y / o información sobre la muestra.

1. "Devices". Configuración del reómetro, del sensor y del termocontrolador
2. "Monitor". Ajustes durante la secuencia de medición (gráfico y / o tabla)

3. "Identificación". Detalles específicos de la muestra (número de muestra, notas, etc.)

Todas las especificaciones que se hacen bajo estos tres puntos pertenecen al trabajo

“Programs” - Lanzamiento de otras aplicaciones

El menú principal "Programs" ofrece la posibilidad de lanzar otras aplicaciones, como otras partes del software RheoWin, aplicaciones de Windows u otros programas Thermo.

“Help” El sistema de ayuda

RheoWin contiene un sistema de ayuda que puede ser usado por el operador para obtener ayuda si está usando dicho software por primera vez o para obtener una respuesta rápida a una duda en concreto. El sistema ofrece dos formas de ayuda:

- Funciones del sistema de operación
- Videos orientativos

4.2.2.RheoWin Data Manager

El gestor de datos es un programa de evaluación en el que los datos de medición guardados se pueden visualizar y procesar por separado.

Carga y visualización de datos

Los datos de medición (formato de archivo .rwd) se pueden cargar utilizando el comando "File - Open". Las opciones "Graph", "Table" o "Graph/Table" se pueden seleccionar en la propia interfaz inicial. Como se puede observar en la ilustración 20.

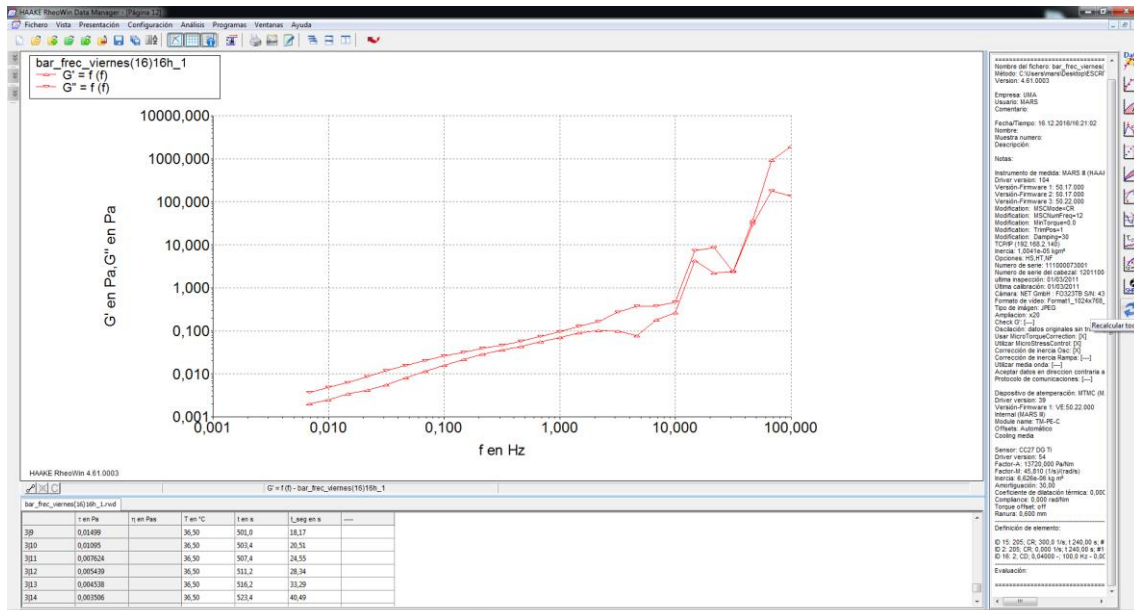


Ilustración 20. Interfaz de trabajo de Data Manager

El número de archivos puede ser seleccionado para la representación individual usando los comandos "Add file" o "Remove file". El tipo y el número de variables de medición deseadas se pueden seleccionar tanto para el gráfico como para la visualización de la tabla. Los símbolos y sus colores se pueden editar individualmente en la visualización del gráfico. Esto se puede comprobar en la ilustración 21 en la que se muestran todas estas opciones disponibles en la propia interfaz inicial.

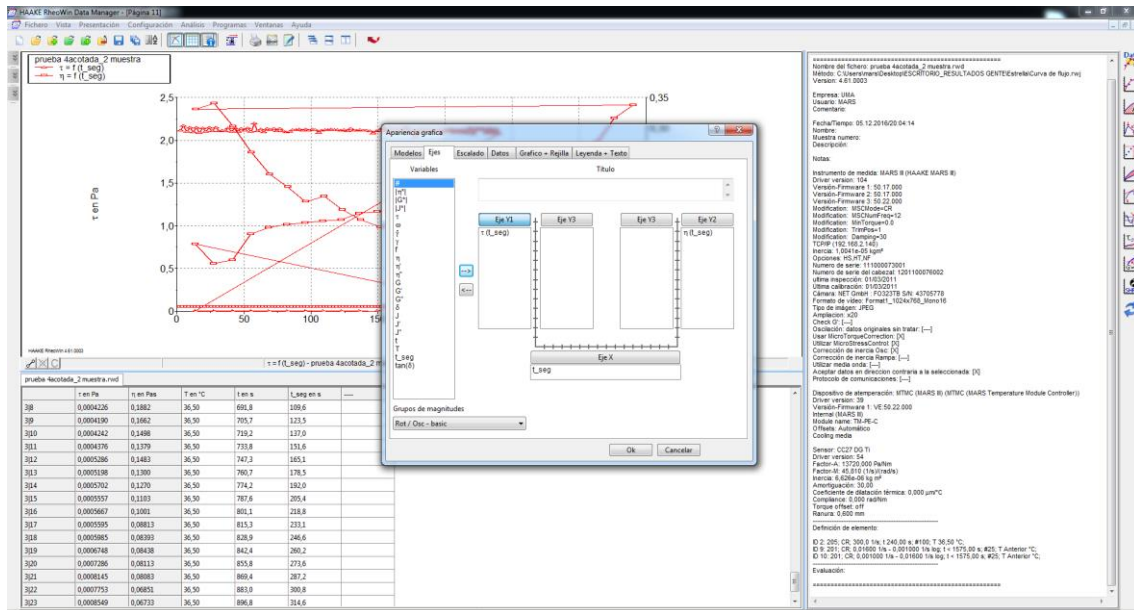


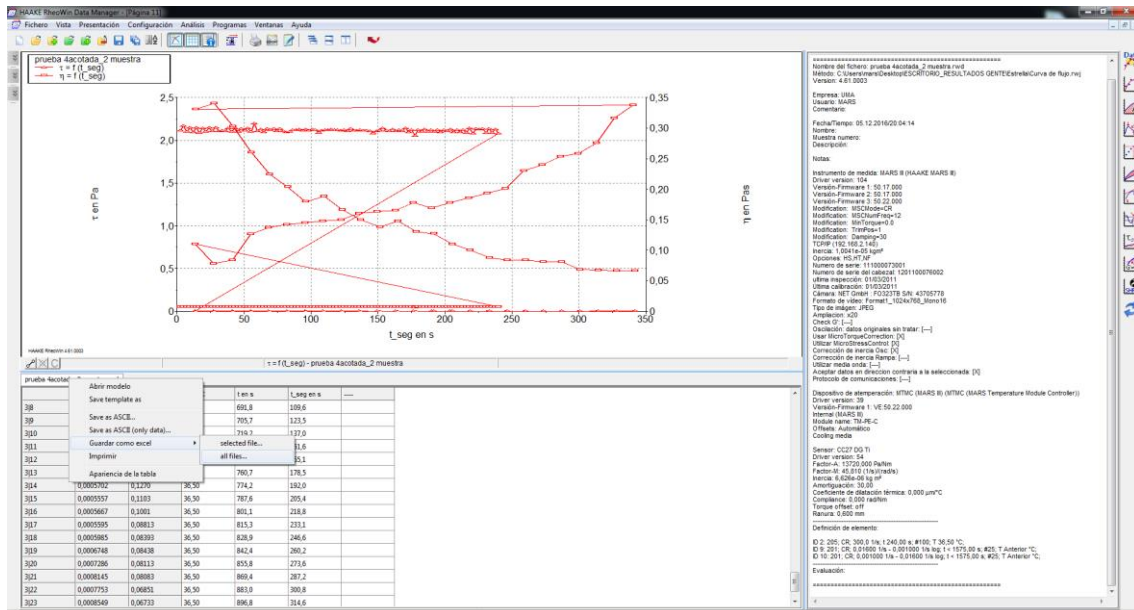
Ilustración 21. Interfaz de ajuste de Data Manager

Evaluación de datos de forma matemática y reológica

Existen varios modelos matemáticos y reológicos, así como los procesos analíticos disponibles en el Rheowin Data Manager, con los cuales se pueden evaluar las curvas de flujo y viscosidad. En este trabajo no se ha usado esta herramienta, ya que los ajustes matemáticos se han llevado a cabo con otro programa.

Salida de datos

Los datos de medición y los resultados de regresión se pueden obtener en una impresora conectada en los datos de Rheowin y los gráficos pueden incorporarse y procesarse posteriormente en aplicaciones estándar de Microsoft, como por ejemplo "Word" o "Excel". Como se muestra en la ilustración 22 se pueden guardar a la vez todos los valores obtenidos de las diferentes pruebas.



Ilustraci3n 22. Interfaz salida de datos de Data Manager

5. Resultados

5.1. Comportamiento Viscoso

5.1.1. Curva flujo estacionario: Viscosidad

La curva de viscosidad constante experimental mostrada en la ilustraci3n 23 es la media de tres mediciones realizadas con la sangre del donante. Los errores en la realizaci3n de la prueba se pueden apreciar como son muy grandes en los primeros datos tomados, luego no son fiables. Sin embargo, a partir de una velocidad de cizalla de 0.1 s^{-1} los errores disminuyen y los datos obtenidos son v3lidos para el an3lisis ya que el error es casi cero.

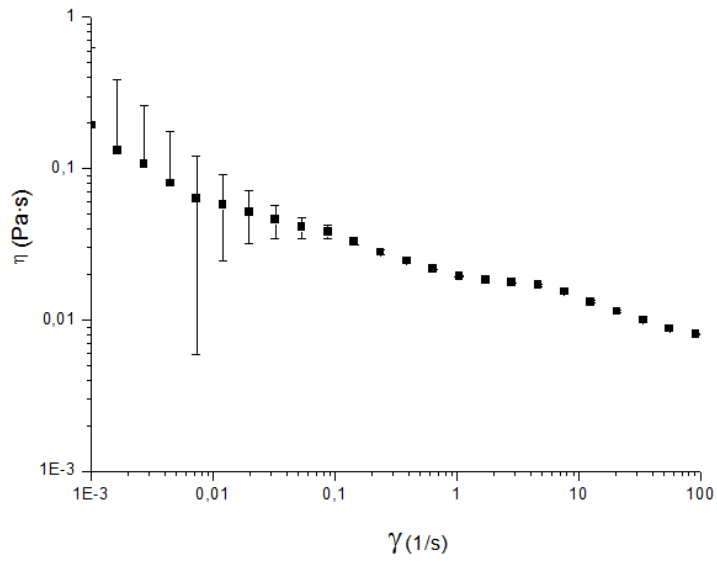


Ilustración 23. Curva Flujo Estacionario: Viscosidad

En la ilustración 24 se observa la curva tras adaptar el modelo de Sisko a los datos experimentales.

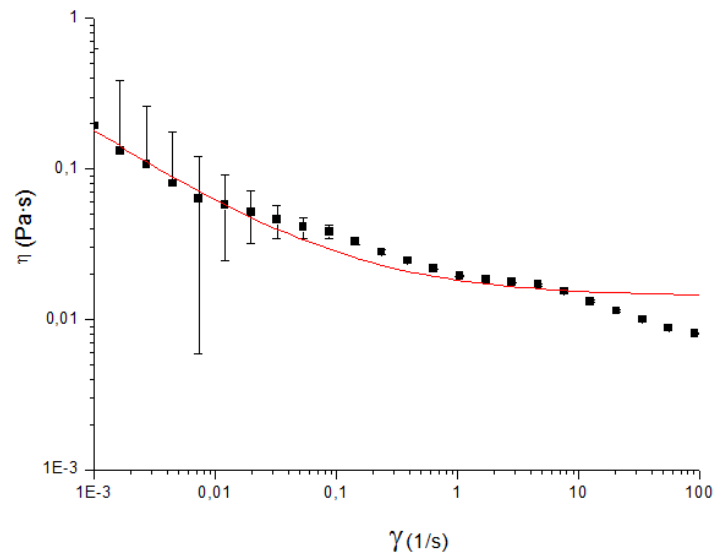


Ilustración 24. Curva de viscosidad ajustada al modelo de Sisko

En la ilustración 25 se observa la curva de flujo estacionario tras adaptar el modelo de Casson a los datos experimentales.

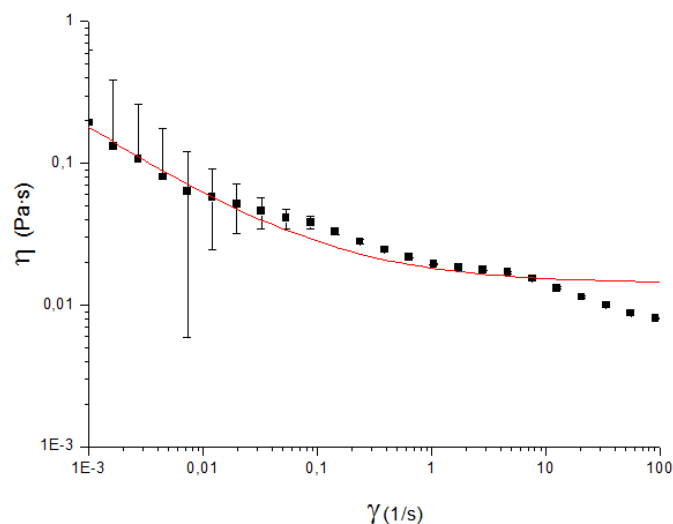


Ilustración 25. Curva de viscosidad ajustada al modelo de Casson

Se han recogido en las tablas 1 y 2 los valores de los coeficientes de la ecuación, así como el coeficiente de correlación resultante tras ajustar la curva de flujo estacionario al modelo de Sisko y de Casson en las curvas experimentadas en diferentes días.

Tabla 1. Valores obtenidos tras ajustar el modelo de Sisko

Sisko $y=Bx+Cx^n$	B	C	n	Coefficiente de correlación R^2
Prueba 1 (5/12)	$5.44 \cdot 10^{-3}$	$2.52 \cdot 10^{-2}$	$5.00 \cdot 10^{-1}$	0.9998
Prueba 2 (9/12)	$5.52 \cdot 10^{-3}$	$2.60 \cdot 10^{-2}$	$5.00 \cdot 10^{-1}$	0.9995
Prueba 3 (12/12)	$3.89 \cdot 10^{-3}$	$3.00 \cdot 10^{-2}$	$5.00 \cdot 10^{-1}$	0.9997

Tabla 2. Valores obtenidos tras ajustar el modelo de Casson

Casson $y=A+Bx+Cx^{1/2}$	A	B	C	Coefficiente de correlación R^2
Prueba 1 (5/12)	$9.41 \cdot 10^{-3}$	$7.78 \cdot 10^{-3}$	$9.42 \cdot 10^{-3}$	0.9971
Prueba 2 (9/12)	$7.55 \cdot 10^{-3}$	$8.45 \cdot 10^{-3}$	$7.58 \cdot 10^{-3}$	0.9821
Prueba 3 (12/12)	$9.10 \cdot 10^{-3}$	$7.28 \cdot 10^{-3}$	$9.16 \cdot 10^{-3}$	0.9773

El modelo de viscosidad que mejor se ajusta a los datos experimentales es el de Sisko, por tener un mayor coeficiente de correlación. Luego la ecuación de viscosidad que mejor se ajusta al comportamiento viscoso de la sangre para cada prueba realizada cada día queda como se puede observar en las siguientes ecuaciones:

Prueba 1 (7 horas tras la 1ª extracción):

$$\bar{\tau} = \eta(\dot{\gamma})\bar{\dot{\gamma}} = [0.25 + 5.4^{-0.5}] \cdot 10^{-3}(\dot{\gamma})\bar{\dot{\gamma}}$$

Prueba 2 (103 horas tras la 1ª extracción):

$$\bar{\tau} = \eta(\dot{\gamma})\bar{\dot{\gamma}} = [0.26 + 5.5\dot{\gamma}^{-0.5}] \cdot 10^{-3}(\dot{\gamma})\bar{\dot{\gamma}}$$

Prueba 3 (7 horas tras la 2ª extracción):

$$\bar{\tau} = \eta(\dot{\gamma})\bar{\dot{\gamma}} = [0.30 + 3.9\dot{\gamma}^{-0.5}] \cdot 10^{-3}(\dot{\gamma})\bar{\dot{\gamma}}$$

5.1.2. Curva flujo estacionario: Esfuerzo

La curva de flujo estacionario constante experimental mostrada en la ilustración 26 es la media de tres mediciones realizadas con la sangre del donante. Al igual que ocurre en las gráficas de viscosidad, los errores son muy pequeños por lo que no se aprecian bien. Esto permite realizar el estudio, ya que los errores se encuentran dentro del rango de estudio permitido. Como se puede ver, la sangre es un fluido de comportamiento shear-thinning.

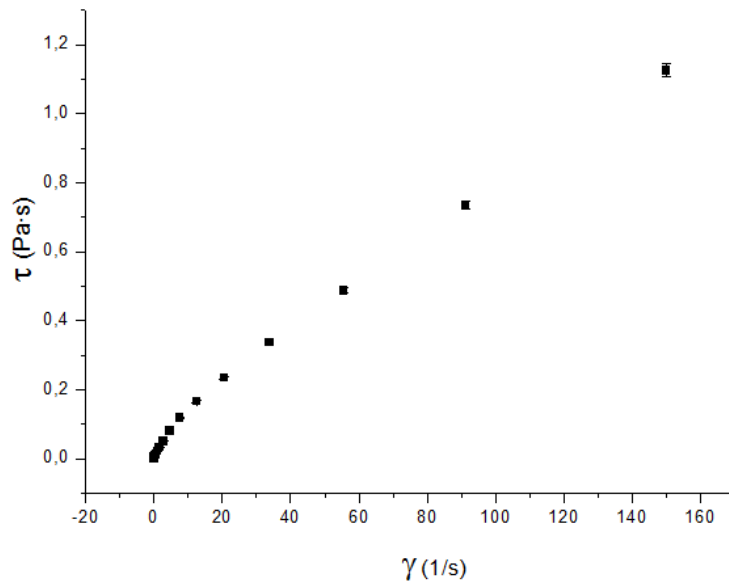


Ilustración 26. Curva de flujo estacionario que representa el esfuerzo frente a la velocidad de cizalla

En la ilustración 27 se observa la curva tras adaptar el modelo de Sisko a los datos experimentales.

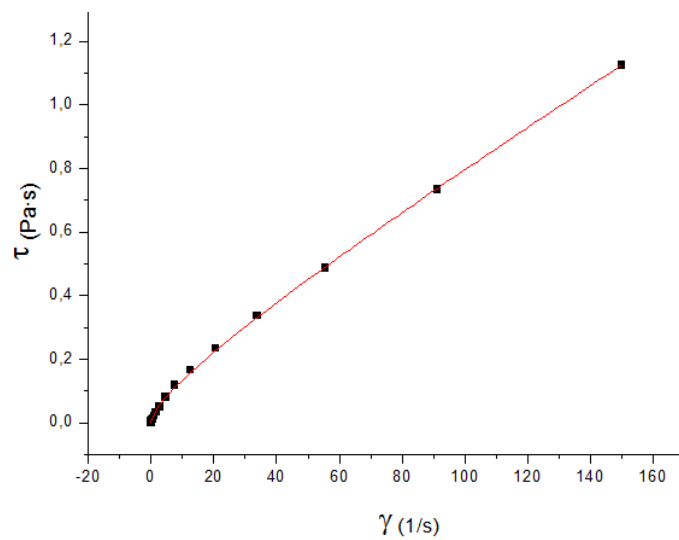


Ilustración 27. Curva de flujo estacionario ajustada al modelo de Sisko

En la ilustración 28 se observa la curva de flujo estacionario tras adaptar el modelo de Casson a los datos experimentales.

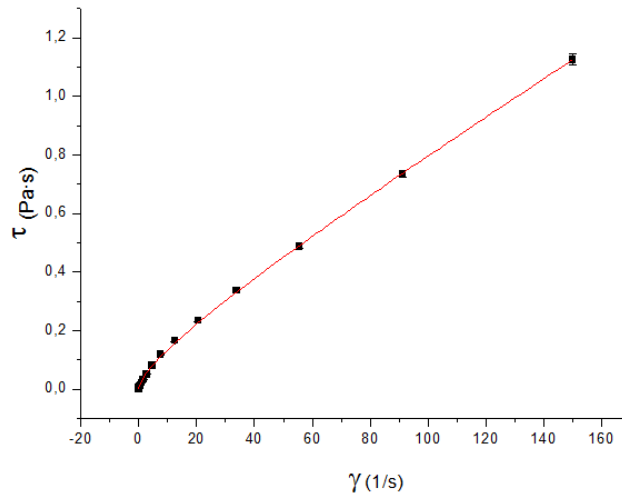


Ilustración 28. Curva de flujo estacionario ajustada al modelo de Casson

A continuación, se han recogido las curvas obtenidas en los diferentes días en los que se llevó a cabo el estudio en las ilustraciones 29 y 30. En ella se muestran las tres curvas obtenidas a las 7 horas y a las 103 horas de la extracción.

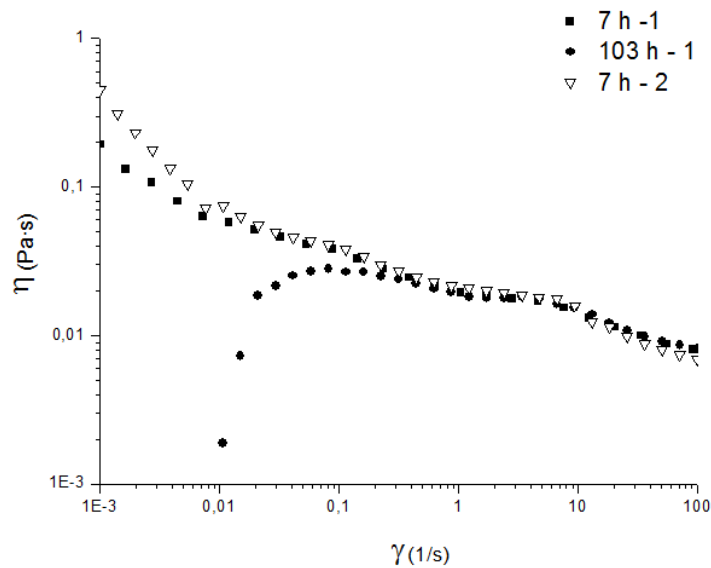


Ilustración 29. Curva de viscosidad comparativas a diferentes extracciones. En la leyenda se describe, para cada curva, primero las horas que pasaron antes de realizar el estudio de la muestra después de la extracción seguido de la extracción a la que corresponde

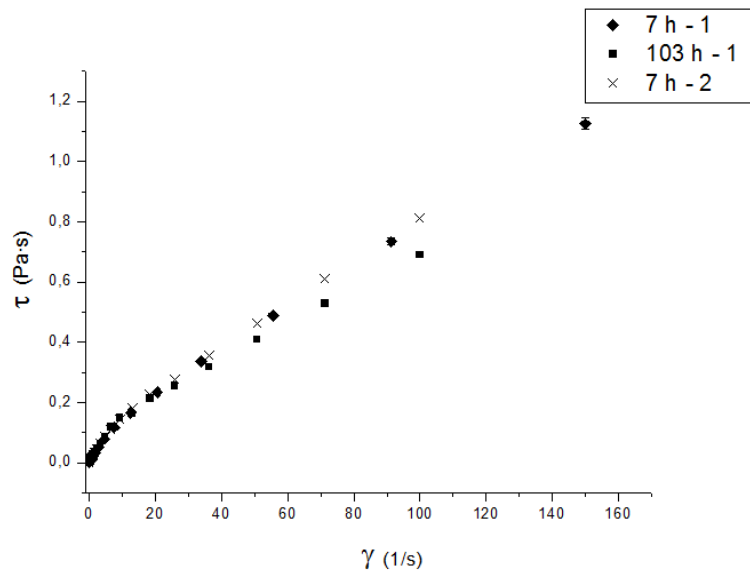


Ilustración 30. Curva de esfuerzo comparativas a diferentes extracciones. En la leyenda se describe, para cada curva, primero las horas que pasaron antes de realizar el estudio de la muestra después de la extracción a la que corresponde

5.1.3. Barrido en frecuencias

Los resultados del barrido de frecuencias se muestran en la ilustración 31.

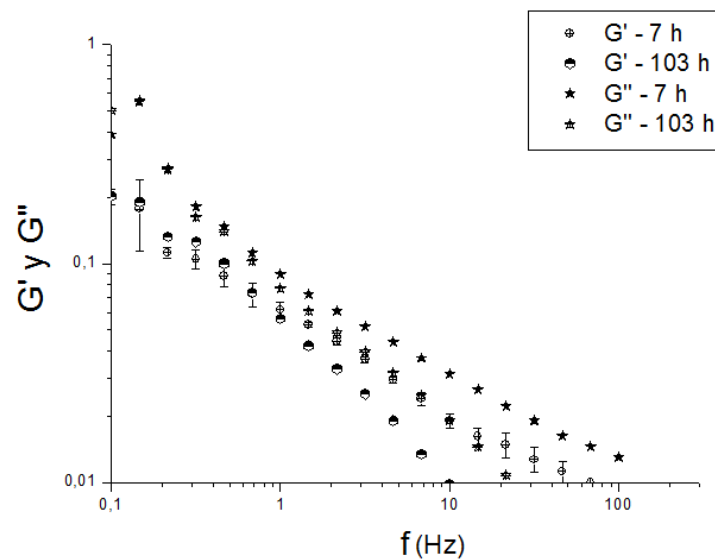


Ilustración 31.. Barrido en frecuencias en diferentes intervalos de tiempo. En la leyenda se describe si la curva representa la elasticidad (G') o la viscosidad (G'') seguido del número de horas que pasaron desde que se extrajo la muestra hasta su análisis.

La gráfica muestra las curvas, tanto de elasticidad, G' (con círculos), como de viscosidad, G'' (con asteriscos), es decir, el módulo de almacenamiento

elástico o energía almacenada por ciclo; y el módulo de pérdidas o módulo viscoso, es decir, la energía disipada por ciclo, respectivamente. Ambas en función de la frecuencia. En la leyenda se pueden ver los estudios realizados a diferentes horas tras la extracción de la sangre, lo que nos permitirá comparar el comportamiento de la sangre pasados diferentes intervalos de tiempo. Además, los errores son inapreciables a partir de la frecuencia de 0.2 Hz, lo que nos permite realizar el análisis de los datos obtenidos.

6. Conclusiones

Tras someter a diferentes pruebas reológicas sangre con diabetes se comprueba como la sangre es un fluido de comportamiento shear-thinning en valores comprendidos entre 10^{-3} y 1 s^{-1} . A velocidades de cizallamiento más altas este sistema alcanza una estabilidad newtoniana.

Se han empleado dos modelos para ajustar los resultados del estudio de cizalla continua, es decir, para ajustar la curva de flujo estacionario. Estos modelos se escogieron por ser los más empleados para caracterizar el comportamiento de la sangre en estudios previos. Sin embargo, se puede observar en las gráficas de análisis de la viscosidad como la sangre no posee límite de fluencia inicial. Esto nos lleva a elegir el modelo de Sisko como mejor respuesta al comportamiento de la sangre ya que la caracteriza como fluido viscoelástico, es decir, no posee límite de fluencia. El modelo de Casson caracteriza la sangre como fluido viscoplástico partiendo de un límite de fluencia inicial, luego el modelo de Sisko es el más adecuado de los dos.

A su vez, se puede observar el modelo de Sisko es el más adecuado para determinar la viscosidad de las muestras de sangre porque el coeficiente de correlación resultante es mayor. Se han comparado los resultados con los de estudios previos (Santiago, 2015), siendo las ecuaciones que muestran la respuesta de la sangre enferma y sana las que se muestran a continuación:

$$\text{Modelo sangre con diabetes: } \bar{\tau} = \eta(\dot{\gamma})\bar{\gamma} = [0.25 + 5.4^{-0.5}] \cdot 10^{-3}(\dot{\gamma})\bar{\gamma}$$

$$\text{Modelo sangre sana: } \bar{\tau} = \eta(\dot{\gamma})\bar{\gamma} = [5 + 4.2^{-0.83}] \cdot 10^{-3}(\dot{\gamma})\bar{\gamma}$$

Como se puede observar, se han obtenido valores similares para todos los coeficientes excepto para el coeficiente de la viscosidad a altos valores de velocidad de cizalla. Ya que en nuestro estudio los valores obtenidos han sido menores y por lo tanto la muestra, es decir, sangre con diabetes, a altas velocidades de cizalla posee una viscosidad reducida con respecto a la de sangre normal.

Si comparamos las ecuaciones obtenidas con el ajuste de Sisko para las diferentes extracciones se observa como las dispersiones son similares para todas ellas, luego no se puede describir que con el paso de las horas cambie la composición de la sangre. Además, debido al alto rango de errores inicial, las diferencias que se aprecian en las gráficas de viscosidad a valores de velocidad de cizalla muy bajos son despreciables y no se puede concluir que sigan una tendencia.

Respecto al barrido en frecuencias, si comparamos las curvas calculados para las diferentes extracciones en los diferentes intervalos de tiempo transcurridos desde las mismas, se comprueba como la muestra de sangre no aparenta ninguna diferencia en la composición de las misma. Es decir, tanto los valores de viscosidad como de elasticidad se mantienen constantes con el paso de varios días. Se observa como la curva de viscosidad, G'' , y elasticidad, G' , siguen un orden decreciente conforme aumenta la frecuencia.

Como se explicó en el apartado de materiales, la muestra de sangre lleva una proporción de anticoagulante EDTA. Según diferentes estudios la sangre sólo mantiene su composición las primeras 24 horas conservada a 4°C, luego, los valores de viscosidad y elasticidad deberían de variar con el paso de las horas. Sin embargo, no se ha podido corroborar esta hipótesis.

7. Aplicación: Transporte por Arterias

Caudal de un material viscoelástico

Considérese el flujo estacionario, laminar de un fluido por un conducto de geometría cilíndrica de radio R, tal y como se muestra en la ilustración 32.

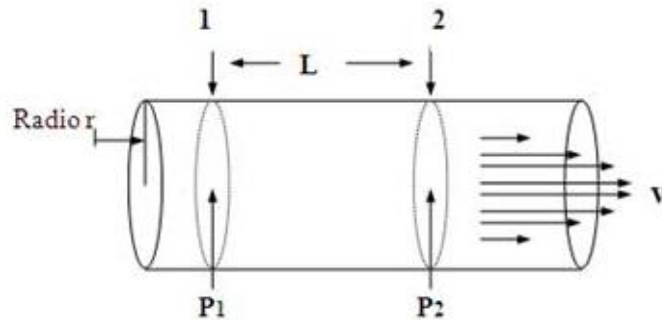


Ilustración 32. Flujo a través de una tubería cilíndrica

Al ser la componente angular de la velocidad cero, el balance de fuerzas para un elemento fluido situado a una distancia r sería la mostrada en la ecuación _.

$$p(\pi \cdot r^2) - (p + \Delta p)\pi \cdot r^2 = \tau_{rz} \cdot 2\pi r L$$

Despejando, queda la siguiente ecuación:

$$\tau_{rz} = \left(\frac{-\Delta P}{L} \right) \frac{r}{2}$$

Esta expresión muestra la distribución habitual lineal del esfuerzo cortante a través de la sección de la tubería, siendo dicho esfuerzo cero en el eje central de la misma. Cabe destacar que la ecuación _ es aplicable tanto al flujo en régimen laminar, como en régimen turbulento para cualquier tipo de fluido, ya que no se ha considerado ningún tipo de suposición sobre el tipo de flujo ni sobre el comportamiento del fluido obteniéndose solo a partir de un simple balance de fuerzas.

Si el estudio se realiza en el caso de un fluido con un comportamiento viscoelástico, éste fluirá cuando al aplicarse un esfuerzo, ya que no posee un límite de fluencia. Se puede ver el perfil de velocidades en el esquema representado en la ilustración 33.

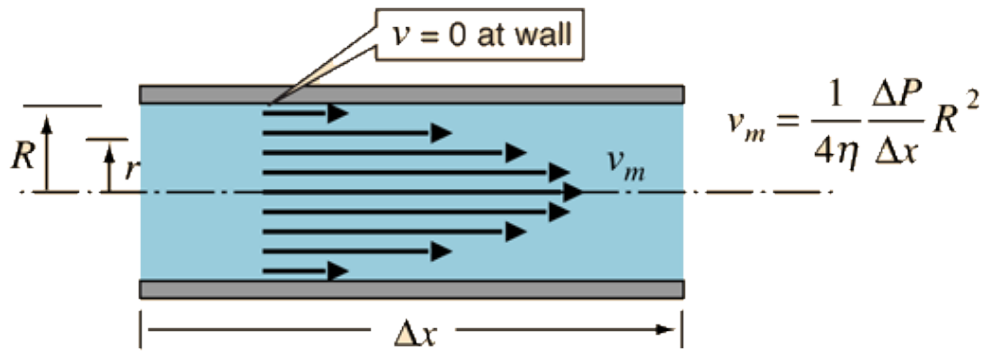


Ilustración 33. Perfil de velocidades de un material viscoelástico en régimen laminar

El esfuerzo de cizalla en la pared del tubo viene dado por la ecuación:

$$\tau_w = P_l \frac{D}{4}$$

en la que P_l es el gradiente de presión reducida, cuyo valor es:

$$P_l = \left(\frac{-\Delta P}{L} \right)$$

Ahora, se deducirá la expresión del perfil de velocidades para el modelo que mejor se ajusta al comportamiento de la sangre en este trabajo, es decir, para el modelo de Sisko.

La distribución de esfuerzos cortantes en toda la sección tendrá que estar de acuerdo con el modelo de Sisko para el flujo en tubería, el cual tiene la forma:

$$\tau = \eta_\infty \dot{\gamma} + K_s \dot{\gamma}^n$$

Combinando las dos ecuaciones asociadas a la distribución e esfuerzos cortantes e integrando, se obtiene el perfil de velocidades resultante.

La expresión correspondiente para el caudal volumétrico Q , se obtiene evaluando la integral:

$$Q = \int_0^R 2\pi r V_z dr$$

Si sustituimos el perfil de velocidades en dicha ecuación se obtiene la potencia que debe de suministrar una bomba para alcanzar dicho caudal.

Para ello, primero se han de establecer unos parámetros de acuerdo a la circulación de la sangre por arterias y al caudal que se genera durante el ciclo cardíaco en las distintas bombas que componen el corazón. Los valores de presión y volumen se cogieron de la ilustración 34 (C. Ariznavarreta et al., 2005).

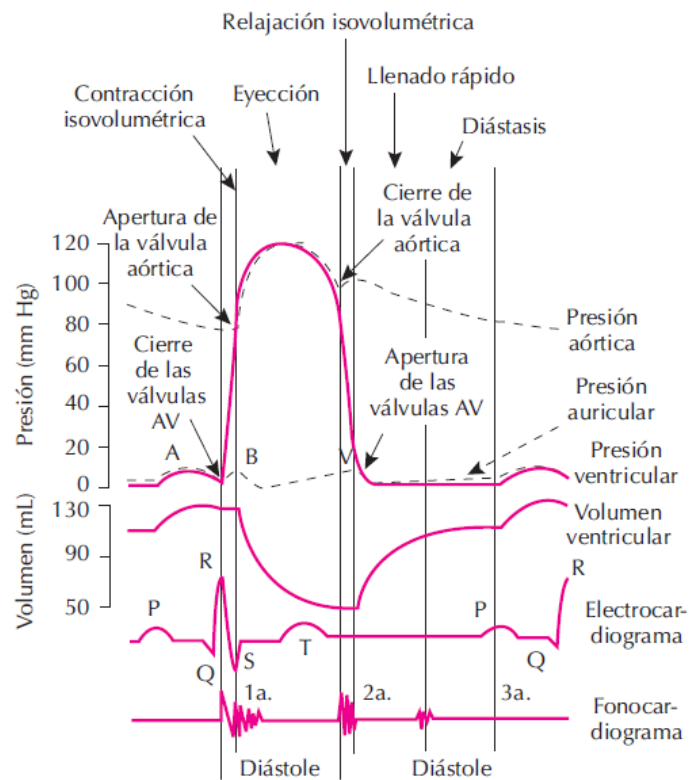


Ilustración 34. Ciclo cardíaco

Se puede establecer así, la potencia que debe ejercer cada ventrículo y aurícula para la correcta circulación de la sangre con los siguientes parámetros establecidos:

- Radio: 1cm
- Velocidad media: 0.053 cm/s

- Longitud: 2m
- Tiempo de relajación de las aurículas y ventrículos: 400 ms.
- Tiempo de contracción de las aurículas: 70 ms.
- Tiempo de contracción de los ventrículos: 300 ms.

Se escoge la presión de 120 mmHg por ser el caso más desfavorable según lo observado en la ilustración 30.

Con ayuda del programa Matemática, se resolvieron las diferentes ecuaciones. Los valores de potencia necesarios para impulsar la sangre tanto enferma como sana se han recogido en la tabla 3. Se ha realizado el ajuste de acuerdo al modelo de Sisko por ser el que mejor describe el comportamiento de la sangre.

Tabla 3. Valores de potencia según el modelo de Sisko

Zona Bomba Cardíaca	Potencia (W)
Sangre enferma tras 103 horas de la extracción de la muestra	1555.16
Sangre enferma tras 103 horas de la extracción de la muestra	1528.91
Estudio previo sangre sana	1734.97

Si comparamos los valores de la tabla se observa como la potencia necesaria para impulsar la sangre enferma es menor que la necesaria para impulsar sangre sana, lo que nos lleva a la posible hipótesis de que la sangre enferma estudiada en este trabajo posee una menor viscosidad que la sangre sana. Sin embargo, se precisan de estudios estadísticos que corroboren este resultado para poder afirmarlo.

8. Líneas Futuras

Las posibles líneas que pueden derivarse de este trabajo se asocian con el estudio de la sangre con diabetes en un mayor número de pacientes con los que poder hacer una estadística con mayor relevancia y poder comparar la composición de la sangre entre individuos sanos e individuos con diabetes. Así, se podrán establecer hipótesis sobre la composición y el comportamiento de la sangre en individuos enfermos de diabetes, lo que, a su vez permitirá elegir de forma más adecuada los fármacos con los que tratar la enfermedad.

Además, con ayuda de simuladores por ordenador, se podría estudiar en mayor detalle lo que ocurre en el proceso de formación de los rouleaux en el torrente sanguíneo. Se podría desarrollar estudios que se centren más concretamente en las fuerzas implicadas en la agregación de glóbulos rojos y cómo estas varían según la composición de la sangre.

De esta manera, se podría conocer qué composición de la sangre puede producir una enfermedad con técnicas más sencillas que las utilizadas hasta ahora.

A su vez, cabe destacar la necesidad de realizar más estudios reológicos para hacer un seguimiento de la acción de los diferentes anticoagulantes utilizados actualmente para mantener las muestras sanguíneas.

Y, por último, respecto al estudio del barrido de frecuencias, tanto la viscosidad como la elasticidad, como se dijo en los resultados, siguen una tendencia decreciente. Esta respuesta no es habitual en fluidos viscoelásticos, por lo que se precisa de estudios estadísticos que corroboren y analicen la respuesta de sangre enferma de diabetes.

9. Bibliografía

- M.I. Drury, *Diabetes Mellitus*. Editorial Médica Panamericana S.A., (1987).
- Orlando Rojas, Maria Isabel Briceño y Jorge Avendaño. *Fundamentos de Reología*. Mérida-Venezuela, Universidad de los Andes (2012)
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus*. *Diabetes Care*, Vol 20 (1997), 1183–1197.
- Manuel Serrano Ríos, José A. Gutiérrez Fuentes, *Type 2 Diabetes Mellitus*. Elsevier España. S.L, (2010).
- Thomas A. Buchanan, Anny H. Xiang, Ruth K. Peters, Siri L. Kjos, Aura Marroquin, Jose Goico, Cesar Ochoa, Sylvia Tan, Kathleen Berkowitz, Howard N. Hodis and Stanley P. Azen, “Preservation of Pancreatic β -Cell Function and Prevention of Type 2 Diabetes by Pharmacological Treatment of Insulin Resistance in High-Risk Hispanic Women”. *Diabetes*, Vol 51 (2002).
- Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. “The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010”. *Diabet Med* Vol 14, (1997).
- Jonathan Q. Purnell, MD; John E. Hokanson, PhD; Patricia A. Cleary, BS, MS; David M. Nathan, MD; John M. Lachin, ScD; Bernard Zinman, MD; John D. Brunzell, MD; for the DCCT/EDIC. “The Effect of Excess Weight Gain With Intensive Diabetes Mellitus Treatment on Cardiovascular Disease Risk Factors and Atherosclerosis in Type 1 Diabetes Mellitus”. *Circulation*, Vol 127 (2013) 180-187.
- John Stuart and Martin W Kenny, Blood rheology. *J Clin Pathol*, (1980).
- Faith A. Morrison, *Understanding rheology*. New York Oxford: Oxford University Press Michigan Technological University, (2001).

Shu Chien and Kung-Ming Jan. "Ultrastructural Basis of the Mechanism of Rouleaux Formation", *Laboratory of Hemorheology, Microvascular research* 5, (1973) 155-166.

Oguz K. Baskurt and Herbert J. Meiselman. "Erythrocyte aggregation: Basic aspects and clinical importance", *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. Vol 53, (2013), 23–37.

Cooke, B. M.; Stuart, J. "Automated measurement of plasma viscosity by capillary viscometer". *Journal of clinical pathology*, vol. 41, no 11, (1988), 1213-1216.

Juan Manuel Duarte Pérez (Catedrático de Universidad) y María Lucena Sánchez. *Diapositivas de Farmacología I y Farmacología II, Departamento de Farmacología*. Facultad de Farmacia, Granada, (2016)

Laboratorios Laser ®. *Manual de manejo de muestras*. Vol 1, nº 01, (2012) ,23 – 31.

Duc Son N.T. Le, Rachelle Miles, Peter J. Savage, Elaine Cornell, Russell P. Tracy, William C. Knowler, Jonathan Krakoff. "The association of plasma fibrinogen concentration with diabetic microvascular complications in young adults with early-onset of type 2 diabetes", *Diabetes research and clinical practice*. Ireland: Elsevier, Vol 82 (2008), 317-323

Hideki Asakawa, Katsuto Tokunaga, Fusao Kawakami. "Elevation of fibrinogen and thrombin±antithrombin III complex levels of type 2 diabetes mellitus patients with retinopathy and nephropathy", *Journal of Diabetes and Its Complications*. Elsevier Vol 14, (2000), 121-126

M. A. Rao. "Flow and Functional Models for Rheological Properties of Fluid Foods". *Rheology of Fluid, Semisolid, and Solid Foods*, New York: Springer Science and Business Media, (2014).

Diagnostica. "Anticoagulante sequestreno EDTA". Colombia: Especialidades diagnósticas IHR Ltda, (2007), 4

Santiago Murillo González. *Caracterización reológica de la sangre y simulación computacional e flujos sanguíneos en diferentes enfermedades del sistema circulatorio*. Málaga: Escuela Técnica Superior de Ingeniería Industrial, (2015), 24.

C. Ariznavarreta, V. Cachofeiro, D. Cardinali, E. Escrich Escriche, P. Gil-Loyzaga, V. Lahera Juliá, F. Mora Teruel • M. Romano Pardo, J. Tamargo Menéndez. *Fisiología humana*. México: J.A.F.Treguerres, (2005), 445.

García Fernández, S., Barrascó Serra M., Adrá Casas M A., López Bes J. M., García Campello M., Trillas Gay E., Rodríguez Pico A., Bago López P. *Cálculo de la viscosidad de emulsiones complejas*. Alimentaria, (1994), 19-23.