

*La Serie Universitaria de la Fundación Juan March presenta resúmenes, realizados por el propio autor, de algunos estudios e investigaciones llevados a cabo por los becarios de la Fundación y aprobados por los Asesores Secretarios de los distintos Departamentos.*

*El texto íntegro de las Memorias correspondientes se encuentra en la Biblioteca de la Fundación (Castelló, 77. Madrid-6).*

*La lista completa de los trabajos aprobados se presenta, en forma de fichas, en los Cuadernos Bibliográficos que publica la Fundación Juan March.*

*Los trabajos publicados en Serie Universitaria abarcan las siguientes especialidades:  
Arquitectura y Urbanismo; Artes Plásticas;  
Biología; Ciencias Agrarias; Ciencias Sociales;  
Comunicación Social; Derecho; Economía; Filosofía;  
Física; Geología; Historia; Ingeniería;  
Literatura y Filología; Matemáticas; Medicina,  
Farmacia y Veterinaria; Música; Química; Teología.  
A ellas corresponden los colores de la cubierta.*

Edición no venal de 300 ejemplares  
que se reparte gratuitamente a investigadores,  
Bibliotecas y Centros especializados de toda España.

**Fundación Juan March**



FJM-Uni 137-Ber  
Estudio del comportamiento reológico  
Berga Casafont, Luis.  
1031737



Biblioteca FJM

Fundación Juan March (Madrid)

**SERIE UNIVERSITARIA**



**Fundación Juan March**

**Luis Berga Casafont**

**Estudio del comportamiento  
reológico de la sangre humana.  
Aplicaciones al flujo sanguíneo.**

FJM  
Uni-  
137  
Ber  
137

137 Estudio del comportamiento reológico de la sangre humana. Aplicaciones al flujo sanguíneo/Luis Berga Casafont



Fundación Juan March  
Serie Universitaria



137

Luis Berga Casafont

Estudio del comportamiento  
reológico de la sangre humana.  
Aplicaciones al flujo sanguíneo



Fundación Juan March  
Castelló, 77. Teléf. 225 44 55  
Madrid - 6

Fundación Juan March (Madrid)

*Este trabajo fue realizado con una Beca de la  
Convocatoria de España, 1977, individual.*

*Departamento de INGENIERIA.*

*Centro de trabajo: Escuela Técnica Superior de  
Ingenieros de Caminos, Canales  
y Puertos. Universidad Politécnica  
de Barcelona.*

**Depósito Legal: M - 35231 - 1980**

**I.S.B.N. : 84 - 7075 - 184 - 0**

**Impresión: Gráficas Ibérica, Tarragona, 34 - Madrid - 7**

## I N D I C E

	<u>Página</u>
1	INTRODUCCION ..... 5
	1.1. Introducción a la Reología y a la Bioreología ..... 5
	1.2. Breve descripción de la composición de la snagre ..... 5
	1.3. Resumen de los Estudios realizados ..... 7
2	METODOLOGIA ..... 8
3	RESULTADOS ..... 9
	3.1. Comportamiento reológico de la sangre humana a pequeñas veloci- dades de deformación. .... 9
	3.2. Comportamiento reológico de la sangre humana a altas velocidades de deformación ..... 13
	3.2.1. Aplicación al estudio de la esferocitosis hereditaria (EH). 21
	3.2.2. Aplicación al estudio de las $\beta$ -talasemias heterozigota .... 23
4	DISCUSION ..... 28
	4.1. Comportamiento reológico de la sangre humana a pequeñas veloci- dades de deformación ..... 28
	4.2. Comportamiento de la sangre humana a altas velocidades de defor- mación ..... 30
	4.2.1. Aplicación al estudio de la esferocitosis hereditaria (EH). 35
	4.2.2. Aplicación al estudio de las $\beta$ - talasemias heterozigotas .. 39
5	CONCLUSIONES ..... 41
6	AGRADECIMIENTOS ..... 44
7	BIBLIOGRAFIA ..... 45



## 1. INTRODUCCION

### 1.1. Introducción a la Reología y a la Bioreología.Hemoreologia.

A principios del presente siglo, con el desarrollo industrial, aparecieron nuevos materiales cuyo comportamiento mecánico no respondía al de las teorías existentes de la Elasticidad o de la Hidrodinámica y se vió que era necesario una aportación de otras ramas para poder modelar su comportamiento. Surge así en 1928, bajo la iniciativa del Prof. E.C. Bingham, el concepto de Reología que se define como la "ciencia que estudia el flujo y deformación de la materia". La Reología como tal puede aplicarse a la materia viva, y en conjunto a los seres vivos, que según JOLY (1) "están constituidos por conjuntos más o menos complicados de medios viscosos, viscoelásticos y plásticos con una proporción relativamente pequeña de partes sólidas". Así en 1948 COPLEY (2) propone el término de Bioreología para la aplicación de la reología fundamental a los seres vivos, y dentro de ella la Hemoreología para la reología de la sangre y de los vasos sanguíneos.

El iniciador del estudio hemoreológico fue J.L.M. POISEVILLE (1797-1869) que estudió el flujo de la sangre a través de tubos capilares. Ya en el presente siglo se producen numerosos estudios, pero hay que esperar a la década de los años 50 para poder trabajar a velocidades de deformación suficientemente bajas y estudiar así el fenómeno de la agregación de los glóbulos rojos y su incidencia en la fisiopatología de numerosas enfermedades circulatorias (3). En las últimas décadas además de los estudios de la viscosidad plasmática y sanguínea han adquirido gran importancia los estudios sobre la deformabilidad del propio glóbulo rojo (4) por su gran incidencia en la microcirculación (5) y como mecanismo importante en la retención esplénica en numerosas anemias hemolíticas.

### 1.2. Breve descripción de la composición de la Sangre

La sangre es una suspensión de células en un líquido complejo que es el plasma. Las células, separables por centrifugación, son de tres clases: los glóbulos rojos o eritrocitos, los glóbulos blancos o leucocitos y las plaquetas o trombocitos.

Los glóbulos rojos son los más abundantes (V.N. 4,5 a 5,9 millones por  $\text{mm}^3$ ) y los leucocitos sólo representan algo menos que  $\frac{1}{600}$  de la fracción celular total (V.N. 4000 a 10000 por  $\text{mm}^3$ )

Las plaquetas intervienen en los fenómenos de coagulación (V.N. 200.00 a 400.000 por  $\text{mm}^3$ ).

La forma normal del glóbulo rojo es la de un disco bicóncavo. Los valores normales de las dimensiones del glóbulo rojo son las siguientes:

Diámetro:	7,1 - 7,9 $\mu$
Espesor mayor:	2,0 - 2,2 $\mu$
Superficie:	125 - 153 $\mu^2$
Volumen Globular:	85 - 95 $\mu^3$
Medio (V.G.M.)	

La función del glóbulo es el transporte, en el torrente circulatorio, de la hemoglobina que lleva el oxígeno para el metabolismo celular.

El plasma está constituido por agua, alrededor del 90% de su peso, las proteínas plasmáticas (9%) y sustancias inorgánicas y orgánicas (1%). Así pues las variaciones en las proteínas plasmáticas tienen gran influencia. Las proteínas plasmáticas más importantes son: albúmina, globulinas y fibrinógeno.

Sus valores normales son: (en gr/100 ml).

Albúmina:	4,0 - 4,5
$\alpha_1$ -globulina:	0,2 - 0,4
$\alpha_2$ -globulina:	0,45 - 0,7
$\beta$ -globulina:	0,7 - 1,3
$\gamma$ -globulina:	1,0 - 1,6
Fibrinógeno:	0,2 - 0,4
Proteínas Totales:	6,0 - 7,5

Cuando se separa el fibrinógeno del plasma se obtiene el suero. Uno de los datos importantes en análisis hematológico es el porcentaje de volumen total de sangre ocupado por las células y que se llama hematocrito, siendo sus valores normales ( $H_t$ )

Hombre:	40% - 54%
Mujer :	35% - 47%

### 1.3. Resumen de los Estudios realizados

Se presenta en esta publicación, y de forma resumida, los estudios realizados sobre el comportamiento reológico de la Sangre Humana.

Para ello se ha usado una técnica viscosimétrica que caracteriza el comportamiento fluido de la sangre en dos campos de actuación, que según el trabajo desarrollado pueden esquematizarse de la siguiente forma:

- A) Bajas y medias velocidades de deformación. Formulación de modelos reológicos y aplicaciones.
- B) Altas velocidades de deformación. Formulación de modelos reológicos. Caracterización del Comportamiento Reológico del propio Globulo Rojo. Aplicaciones a las anemias hemolíticas.

Debido a la gran incidencia del factor forma del Globulo rojo en el comportamiento reológico de la sangre, se ha desarrollado un trabajo paralelo de estudio morfológico de los hematíes mediante microscopia electrónica de barrido.

## 2. METODOLOGIA

La técnica usada para el estudio del comportamiento reológico sanguíneo ha sido una técnica viscosimétrica mediante viscosímetros de tipo cono-plato. Estos viscosímetros constan de un plato fijo y un cono móvil, colocándose la muestra entre ellos y haciendo girar el cono; de esta forma se obtienen para distintos valores de la velocidad de deformación  $\dot{\gamma}$  ( $1/\text{seg}$ ) los correspondientes valores de la tensión de cizalladura  $\tau$  ( $\text{dynas}/\text{cm}^2$ ) pudiéndose caracterizar de esta forma el tipo de comportamiento fluido mediante los pares de valores  $\tau$ - $\dot{\gamma}$  ó el reograma. Para el estudio a altas velocidades de deformación,  $\dot{\gamma}$  de 0 a 16500  $1/\text{seg}$ , se ha usado un viscosímetro FERRANTI (<sup>6</sup>), y para el estudio a pequeñas velocidades de deformación  $\dot{\gamma}$  de 22,50 a 450  $1/\text{seg}$ , se ha usado un viscosímetro WELLS-BROOKFIELD (<sup>7</sup>).

En resumen la metodología usada ha sido la siguiente:

1. Extracción de 20  $\text{cm}^3$  de sangre humana con Edta como anti-coagulante.
2. Realización de los análisis hematológicos normales.
3. Separación de muestras de plasma, sangre total y sangre con alto valor hematocrito ( $H_t > 90\%$ ) obtenida por centrifugación.
4. Cizallamiento del plasma y sangre total a bajas velocidades de deformación mediante el viscosímetro WELLS-BROOKFIELD a 37°C.
5. Cizallamiento del plasma, sangre total y sangre con alto hematocrito a altas velocidades de deformación, mediante el viscosímetro FERRANTI a 37°C.

### 3. RESULTADOS

#### 3.1. Comportamiento reológico de la sangre humana a pequeñas velocidades de deformación.

Con el viscosímetro micro-Wells se han cizallado el plasma y la sangre total a las velocidades de deformación de 22,50-45,00-225,00 y 450,00  $1/\text{seg}$ . El plasma presenta un comportamiento newtoniano y prácticamente los valores de su viscosidad coinciden con los obtenidos a altas velocidades de deformación. El valor medio de la viscosidad plasmática en individuos normales es de 1,28 cp, a 37°C.

En cuanto a la sangre total se ha obtenido que la viscosidad aparente disminuye al aumentar la velocidad de deformación hasta alcanzar un valor en que el fluido prácticamente se comporta como newtoniano y que es el obtenido cizallando la sangre a altas velocidades de deformación. Este comportamiento no-newtoniano de la sangre es debido al fenómeno de la desagregación reversible de conjuntos de glóbulos rojos y al propio comportamiento reológico no-newtoniano del glóbulo rojo. En efecto, la sangre cuando está en condiciones estáticas y debido a las fuerzas de interacción existentes entre los glóbulos rojos y a los puentes que entre ellos producen las proteínas plasmáticas, tiende a formar aglomerados de glóbulos rojos que ofrecen una mayor resistencia a fluir y por lo tanto dan una mayor viscosidad aparente a la sangre. A medida que los esfuerzos mecánicos exteriores de cizalladura van aumentando los glóbulos rojos se van desagregando y adquieren naturaleza individual ofreciendo así menor resistencia al flujo y presentando pues la sangre menor viscosidad aparente a medida que aumenta la velocidad de deformación. Este fenómeno es reversible y es el causante en su mayor parte de este comportamiento no-newtoniano de la sangre a bajas  $\dot{\gamma}$ , al que también contribuye el propio comportamiento reológico del glóbulo rojo ya que al estar sometido a cizalladura fluye de forma semejante a un líquido encerrado en su membrana, es decir se comporta con una viscosidad interna ( $\eta_i$ ) que disminuye ligeramente al aumentar la  $\dot{\gamma}$ .

Este comportamiento no-newtoniano de la sangre se observa en la figura nº 1 en la que se ve la disminución de la viscosidad aparente con  $\dot{\gamma}$ , siendo:

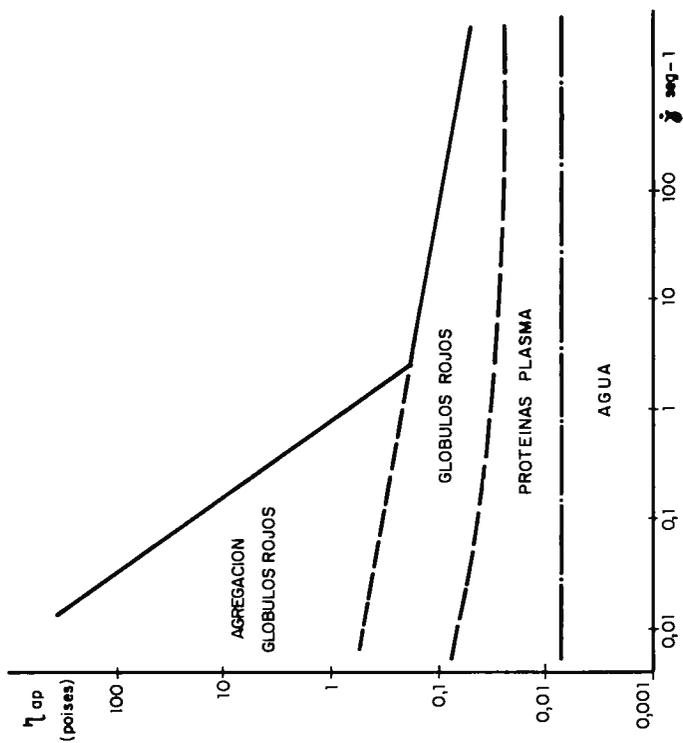


Fig. nº 1 VARIACION DE LA VISCOSIDAD APARENTE DE LA SANGRE  
CON LA VELOCIDAD DE DEFORMACION

$$\eta_{\text{aparente}} = \frac{\tau}{\dot{\gamma}}$$

$\tau$ -tensión de cortadura (dynas/cm<sup>2</sup>)

$\dot{\gamma}$ -velocidad de deformación.

Hemos observado que esta relación viscosidad aparente-velocidad de deformación depende fundamentalmente, en individuos normales, del valor del hematocrito.

Con los resultados obtenidos se ha modelado el comportamiento reológico mediante los siguientes modelos:

a) Modelo de CASSON ( 8 )

$$\sqrt{\tau} = \sqrt{\tau_0} + \sqrt{\eta_c} \sqrt{\dot{\gamma}}$$

donde  $\tau$ -tensión de cortadura (dynas/cm<sup>2</sup>)

$\tau_0$ -umbral de fluencia (dynas/cm<sup>2</sup>)

$\eta_c$ -viscosidad de Casson (centipoises)

$\dot{\gamma}$ -velocidad de deformación (1/seg).

Este modelo se adapta perfectamente a los resultados experimentales obtenidos y en la tabla nº 1 se muestran los valores de los parámetros de Casson,  $\tau_0$  y  $\eta_c$ , obtenidos. Los altos valores de los coeficientes de correlación indican la validez del modelo. Se ha obtenido una relación entre la viscosidad de Casson y el Hematocrito que es de tipo exponencial.

$$\eta_c = 1,49 e^{1,76 H_t}$$

b) Modelo de WHITMORE ( 9 )

$$\sqrt{\frac{\tau}{\eta_0}} = A + B \sqrt{\dot{\gamma}}, \text{ donde A y B son parámetros y } \eta_0 \text{ es la viscosidad plasmática.}$$

Los resultados experimentales obtenidos se adaptan bien a la e

cuación de Whitmore tal como se indica en la tabla nº 2. Sin embargo se puede pasar, conociendo la viscosidad plasmática, del modelo de Casson al de Whitmore con

$$\text{TABLA N}^\circ 1 \quad \sqrt{\tau_0} = A \sqrt{\tau_c} \quad \text{y} \quad \sqrt{\tau_c} = B \sqrt{\tau_0}$$

TABLA DE LOS VALORES DE LOS PARAMETROS DE LA ECUACION DE CASSON PARA LA SANGRE HUMANA

Nº	H <sub>t</sub> (%)	(dynas/cm <sup>2</sup> )	(cp)	(coeficiente de correlación)
1	58	0,1949	4,15	0,999
2	57	0,1416	3,84	0,999
3	57	0,1150	4,31	0,999
4	51	0,2286	3,31	0,999
5	44	0,0873	3,18	0,999
6	52	0,0966	4,09	0,999
7	62	0,2486	4,15	0,998
8	58	0,1695	4,36	0,999

TABLA N}^\circ 2

TABLA DE LOS VALORES DE LA ECUACION DE WHITMORE PARA LA SANGRE HUMANA

Nº	H <sub>t</sub> (%)	A	B	(coeficiente de correlación)
1	58	3,8720	1,7867	0,999
2	57	3,3003	1,7187	0,999
3	57	2,8661	1,7546	0,999
4	51	4,1934	1,5957	0,999
5	44	2,6972	1,6279	0,999
6	52	2,7259	1,7737	0,999
7	62	4,3730	1,7867	0,997
8	58	3,4795	1,7647	0,999
Whitmore Normal		2,00	1,53	-

## c) Ley de la potencia.

Dentro de los fluidos no-newtonianos pseudoplásticos existe una ley que teniendo un origen semiempírico se conoce como la ley de la potencia o de OSTWALD, que es:  $\tau = K\dot{\gamma}^n$  donde K es el índice de consistencia y  $n$  es el índice de comportamiento fluido.

Los resultados experimentales obtenidos se muestran en la tabla nº 3. Con estos valores se ha estudiado la correlación entre el índice  $n$  y el  $H_t$ , que indicaría que el comportamiento no-newtoniano vendría dado por la concentración en volúmen. Dicha correlación es muy mala, lo que indica la importancia de otros factores que no son el  $H_t$  (proteínas plasmáticas, atracciones entre glóbulos rojos, etc.) en el valor del índice  $n$ , que indica el grado de no-newtoniedad.

TABLA Nº 3TABLA DE LOS VALORES DE LOS PARAMETROS DE LA LEY DE LA POTENCIA PARA LA SANGRE HUMANA.

Nº	$H_t$ (%)	$K \left( \frac{\text{dynas} \cdot \text{seg}^n}{\text{cm}^2} \right)$	$n$	$e$
1	58	0,1415	0,8200	0,999
2	57	0,1256	0,8276	0,999
3	57	0,1195	0,8518	0,999
4	51	0,1504	0,7829	0,998
5	44	0,0868	0,8560	0,999
6	52	0,1039	0,8668	0,999
7	62	0,1570	0,8151	0,999

3.2 Comportamiento reológico de la sangre humana a altas velocidades de deformación.

Cizallando plasma y sangre total con el viscosímetro Ferranti se han obtenido los reogramas que se muestran en las figs. 2 y 3. En esquema todos los reogramas obtenidos muestran un comportamiento newtoniano, pues la no coincidencia de las curvas ascendente y descendente es debida a una falsa tixotropía provocada por las inercias mecánicas de las partes móviles del viscosímetro. Este efecto es más importante en fluidos poco viscosos como los aquí

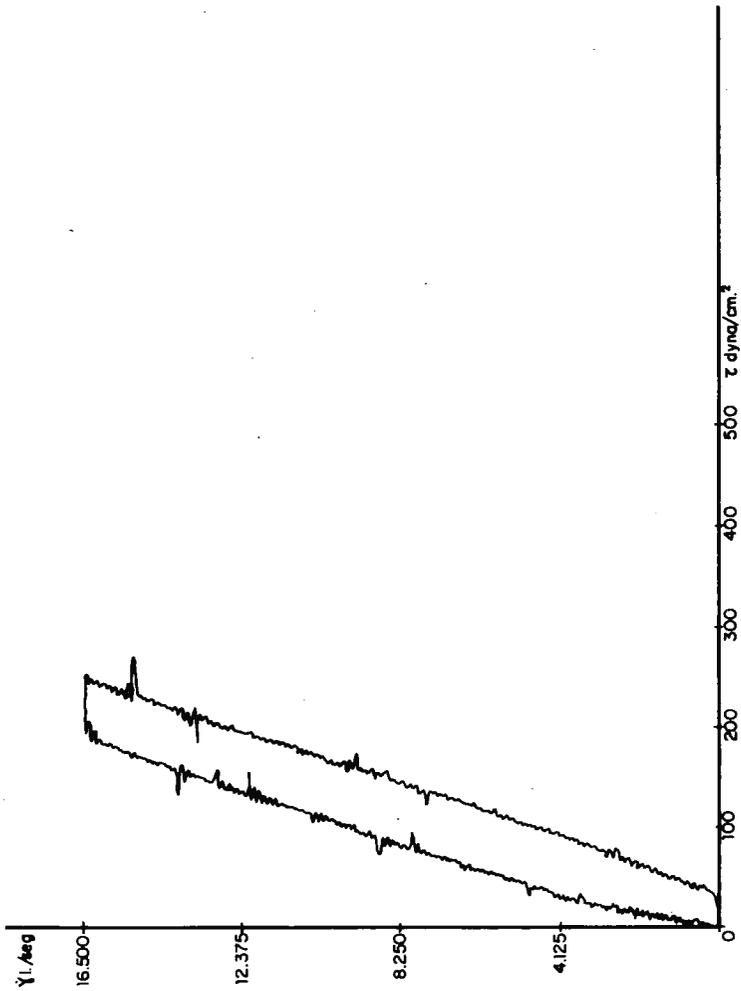
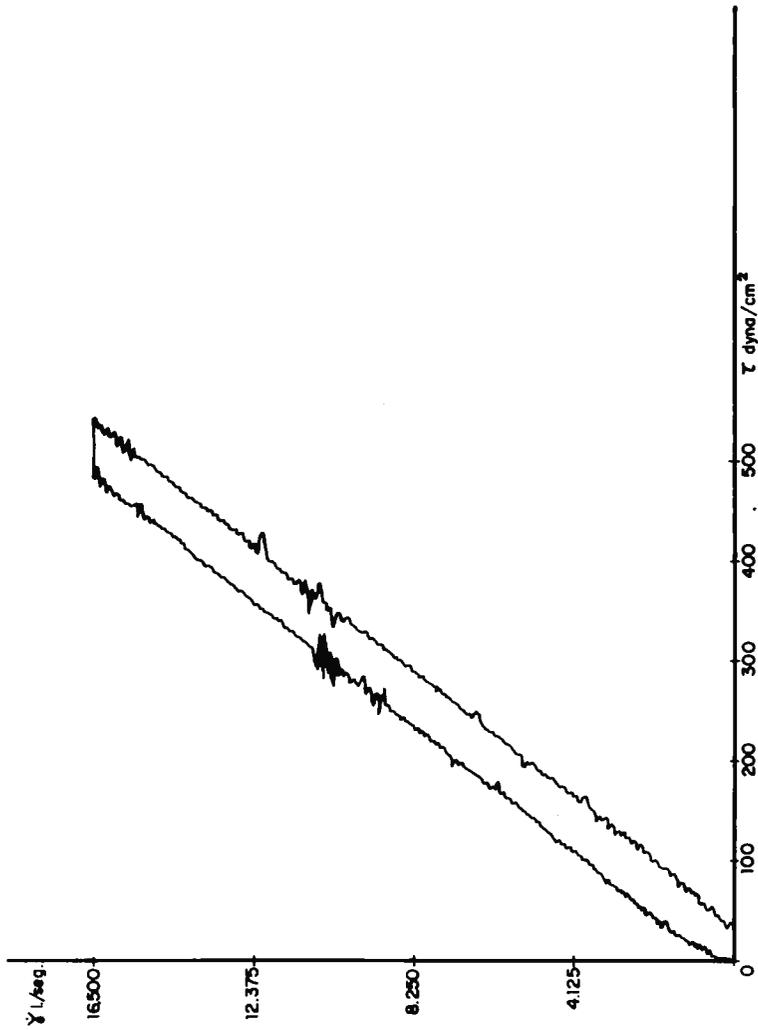


Fig. n.º 2 REOGRAMA PLASMA

Fig. n<sup>o</sup> 3 REOGRAMA SANGRE TOTAL

ensayados (6).

Así se ha llegado a la conclusión del comportamiento reológico NEWTONIANO del plasma y la sangre total a altas velocidades de deformación.

Los valores obtenidos de la viscosidad plasmática, para 28 individuos normales, son de

$$\eta_p = 1,28 \pm 0,04 \text{ cp.}$$

En cuanto a la viscosidad sanguínea, en 20 individuos normales, se ha encontrado que está en relación directa con el hematocrito y la recta de correlación es:

$$\eta_s = 7,53 H_t - 0,07 ; \text{ con } r = 0,94 \text{ y } p < 0,005$$

siendo la viscosidad sanguínea, para un  $H_t$  del 45% de 3,32 cp.

A partir de los valores obtenidos en cada individuo se ha obtenido la viscosidad relativa ( $\eta_r$ ):

$$\eta_r = \frac{\eta_s}{\eta_p}, \text{ que es la relación entre la viscosidad de la sangre y la del plasma y que es independiente de la velocidad de deformación. Esto lleva a la posibilidad de estudio de la sangre como una suspensión o emulsión.}$$

Analizados los distintos modelos de comportamiento de suspensiones y emulsiones y teniendo en cuenta la gran deformabilidad del glóbulo rojo se ha llegado a la conclusión de que el comportamiento de la sangre es semejante a una emulsión, y se ha llegado a la formulación de un modelo de tipo líquido de comportamiento, mediante la aplicación sucesiva de la fórmula de Taylor (10).

Así se ha propuesto el siguiente modelo:

$$\begin{aligned} \text{con } \eta_r &= (1 - H_t T)^{-2,5} \\ T &= \frac{P + 0,4}{P + 1} \\ P &= \frac{\eta_i}{\eta_p} \end{aligned}$$

siendo  $\zeta_r = \text{viscosidad relativa} = \frac{\zeta_{\text{sangre}}}{\zeta_{\text{plasma}}}$

$\zeta_p = \text{viscosidad plasmática (cp)}$

$H_t = \text{hematocrito}$

$\zeta_i = \text{viscosidad interna del glóbulo rojo.}$

En esta ecuación se ven reflejados los factores más importantes del comportamiento reológico sanguíneo que son el valor de la concentración en volúmen de hemátíes ( $H_t$ ) y el propio comportamiento reológico del glóbulo rojo que viene dado por el parámetro de la viscosidad interna del glóbulo rojo ( $\zeta_i$ ). En realidad este parámetro es un índice de la deformabilidad eritrocitaria y engloba los tres factores fundamentales que inciden sobre la deformabilidad eritrocitaria: 1) Factor de forma (Relación superficie volúmen) 2) Viscosidad del fluido interior del glóbulo y 3) Propiedades viscoelásticas de la membrana.

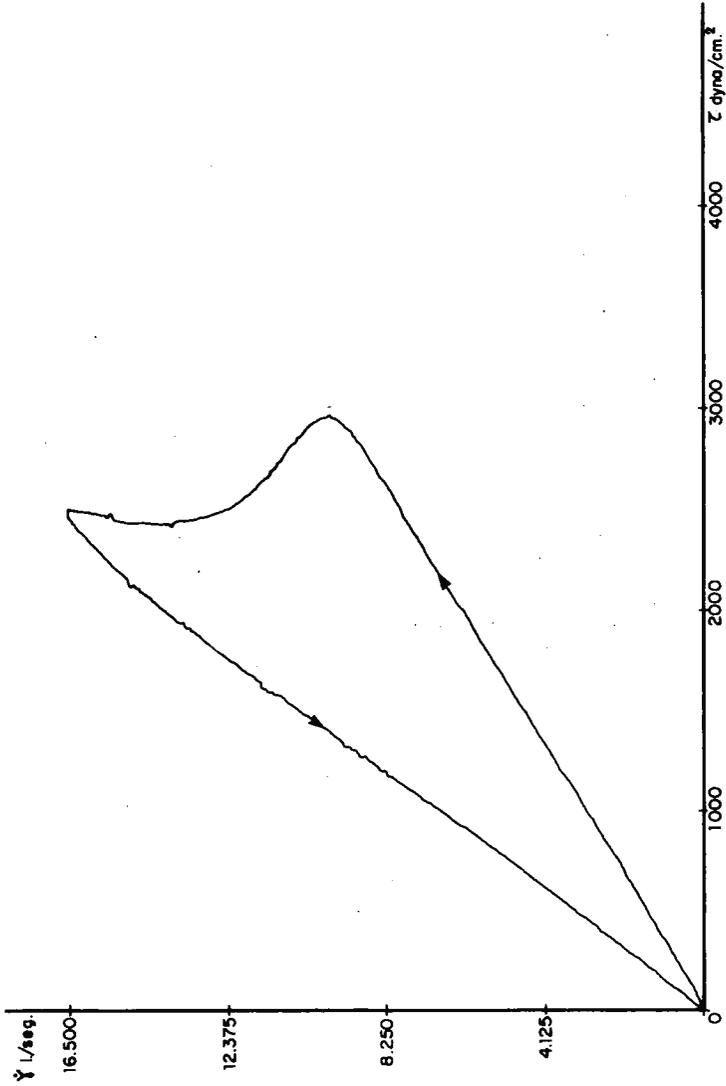
Con los datos experimentales obtenidos se ha obtenido que la sangre se adapta a este modelo y se halla un valor, para individuos normales, de  $T = 0'72$  lo que da  $p = 1'14$ , con lo que se obtiene una  $\zeta_i = 1'14 \zeta_p$ , que con  $\zeta_p = 1'28$  da para la viscosidad interna un valor normal de  $\zeta_i = 1'46$  cp.

Cizallando sangre con alto hematocrito ( $H_t > 90\%$ ) se han obtenido reogramas del tipo que se muestra en la fig. 4. En ellos se observa el comportamiento de tipo tixotropico de la sangre con alto hematocrito y a altas velocidades de deformación.

En esta curva de mecano-hemolisis se ha visto que los parámetros más importantes de este comportamiento tixotropico, fig. 5, son:

$\zeta_i$  - Tensión inicial de rotura. A partir de este valor se inicia la rotura de algunos hemátíes lo que hace que el comportamiento de la muestra deje de ser newtoniano y pase a ser pseudoplástico, pues al aumentar la tensión disminuye la viscosidad.

$\zeta_R$  - Tensión de rotura. En este punto se produce la rotura masiva de los glóbulos y la curva presenta un punto de tangencia vertical con una viscosidad diferencial nula.

Fig. n.º 4 REOGRAMA DE LA SANGRE CON ALTO  $H^+$

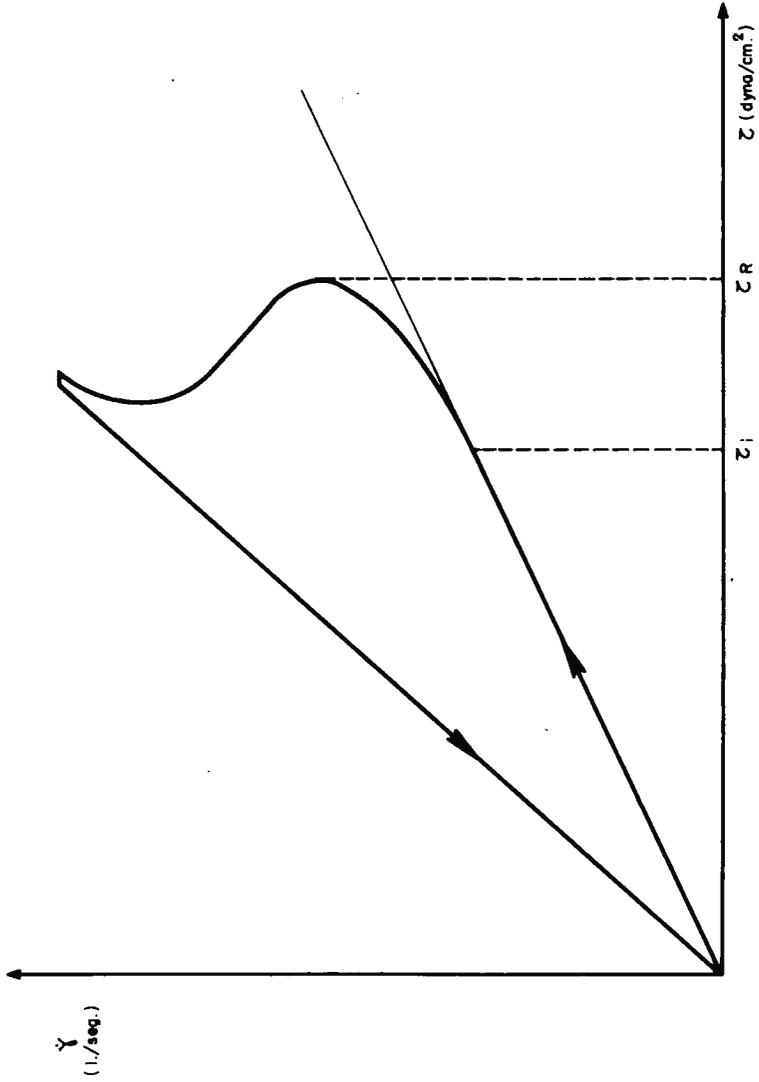


Fig. nº 5 CURVA DE MECANO - HEMOLISIS

Los valores que hemos obtenido para 18 individuos normales son:

$$\zeta_i = 1475 \frac{+}{-} \text{ dynas/cm}^2$$

$$\zeta_R = 3102 \frac{+}{-} \text{ dynas/cm}^2$$

Todos estos ensayos sirven de base a un nuevo método hemoreológico en el que se halla la viscosidad plasmática ( $\zeta_p$ ), la viscosidad de la sangre total ( $\zeta_s$ ), la viscosidad relativa ( $\zeta_{rel}$ ) y mediante el uso del modelo propuesto el valor de la viscosidad interna del hematíe ( $\zeta_i$ ). También mediante el estudio de la curva de rotura mecánica se obtienen los parámetros de la tensión de rotura inicial ( $\zeta_i$ ) y tensión de rotura ( $\zeta_R$ ).

Todos estos datos, junto con los resultados del análisis hematológico, definen el comportamiento reológico de la sangre que puede ser normal o patológico, pudiéndose además analizar los efectos reológicos en estas patologías. Así se ha efectuado en este estudio con la Esferocitosis Hereditaria, las Talasemias y otras anemias hemolíticas.

### 3.2.1. Aplicación al estudio de la esferocitosis hereditaria

#### 3.2.1.1. Introducción.

La EH es una anemia hemolítica congénita con presencia en sangre periférica de esferocitos. Se encuentra en todas las razas y su transmisión tiene un carácter mendeliano dominante, aunque puede haber distintas penetraciones que den lugar a formas medias ó incluso mínimas sin ningún tipo de manifestación clínica.

Las formas clínicas normales presentan anemia, ictericia, esplenomegalia, con aparición de tiempo en tiempo de crisis hemolíticas.

Los datos principales del análisis hematológico son: presencia de esferocitos; anemia moderada; volúmen globular medio normal ó poco descendido; concentración corpuscular media de hemoglobina alta, estando próxima al límite superior; reticulocitosis; disminución de la vida media de los eritrocitos y aumento de la secuestación esplénica; resistencia osmótica disminuida, acentuada después de la incubación a 37º y autohemólisis aumentada, corregible por la adición de glucosa.

La característica morfológica principal es la presencia de "esferocitos" en sangre periférica, es decir de hematíes con espesor mayor que el normal y diámetros menores que el normal, que tiene una relación  $\frac{S}{V}$  (superficie/volúmen) inferior a la de los discocitos normales y que tienden a la forma esférica con valores mínimos de la relación  $\frac{S}{V}$ . En realidad se encuentran todas las formas de la transformación discocito-estomatocito(11) con pocos esferocitos completamente desarrollados.

#### 3.2.1.2. Resultados

Se han estudiado un total de 27 individuos, de los cuales 22 pertenecen a 6 familiar y los 5 restantes a casos individuales sin estudio familiar. De estos 27 individuos hay 11 diagnosticados de EH, por los métodos usuales. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla nº 4.

TABLA Nº 4

PARAMETROS HEMOREOLOGICOS EN EL ESTUDIO DE E.H.

Paciente	$\eta_p$ (cp)	$\eta_s$ (cp)	$\eta_i$ (cp)	$\zeta_i$ (dynas/cm <sup>2</sup> )	$\zeta_R$ (dynas/cm <sup>2</sup> )	Diagnos tico
1-116	1,43	3,31	1,88	1550	3255	N
1-113	1,50	4,10	2,14	1395	3441	-
1-117	1,45	4,73	3,36	2015	4696	E.H.
2-56	1,39	4,04	1,65	3130	3431	-
2-79	1,39	3,25	1,40	2402	2906	N
2-50	1,39	3,42	1,75	1085	2960	N
2-143	1,41	2,55	2,10	1550	3612	E.H.
2-36b	1,32	3,57	2,19	1007	3348	E.H.
3-57	1,28	3,61	1,94	1550	3053	-
3-59	1,33	3,10	1,88	1705	3565	-
3-58	1,24	3,31	2,08	2170	4464	E.H.
4-21	1,50	4,75	2,41	2247	4805	-
4-22	1,32	3,18	2,67	2480	3611	-
4-20	1,37	3,42	1,67	1860	3146	N
4-218	1,22	1,84	1,26	1593	2831	E.H.
4-125	1,20	2,93	3,87	2170	4123	E.H.
5-22	1,56	4,43	2,46	2790	3332	-
5-21	1,30	3,08	2,82	2247	3324	-
5-20	1,26	2,56	3,01	1397	3704	E.H.
6-8	1,25	3,27	3,45	1832	5187	-
6-36	1,15	3,23	1,46	1550	3456	N
6-33	1,24	2,93	1,40	2480	3134	N
110	1,26	4,60	2,38	3255	3673	E.H.
12	1,32	3,38	2,34	2178	3470	E.H.
82	1,26	3,27	3,94	1395	5270	E.H.
38	1,31	2,19	2,51	1395	3921	E.H.
14	1,32	3,42	2,48	2867	3720	E.H.

NOTAS. - N = Normal

- E.H. = Esferocitosis hereditaria

- Los nos. 4-218 y 4-125 son el mismo paciente, siendo el 4-218 un estado de crisis hemolítica.

- El paciente 2-36b es el 2-143 después de la esplenectomía.

De estos resultados cabe señalar que en todos los casos diagnosticados de E.H. se encuentran valores elevados de la  $\eta_i$  y la  $\tau_R$ , lo que servirá para caracterizar reológicamente la E.H. En estos casos los valores de la viscosidad interna son superiores a 2 cp, y los parámetros de la curva de rotura mecánica tiene por valores medios:  $\tau_i = 1994 \pm 628$  dynas/cm<sup>2</sup> y  $\tau_R = 4000 \pm 561$  dynas/cm<sup>2</sup>.

De las 6 familias estudiadas, 4 se presentan como casos esporádicos de E.H., es decir formas de E.H. en las que ninguno de los padres presentan afecciones clínicas, ni tienen los parámetros hematológicos usuales alterados.

### 3.2.2. Aplicación al estudio de la $\beta$ -talasemia heterocigota

#### 3.2.2.1. Introducción.

En el hombre se encuentran normalmente tres hemoglobinas formadas por distintas cadenas de globina, que son las siguientes:

Hemoglobina	Globinas	Porcentaje normal
Hb A	( $\alpha_2, \beta_2$ )	>95%
Hb F	( $\alpha_2, \gamma_2$ )	<2,5%
Hb A <sub>2</sub>	( $\alpha_2, \delta_2$ )	<3,3%

En las talasemias existe un defecto de la cantidad sintetizada de alguna de las cadenas de globina pudiéndose definir como "el decrecimiento ó ausencia de la producción de alguna cadena específica de globina". Así pues en las talasemias existe un cambio cuantitativo en la producción de alguna cadena de globina y no un cambio estructural como el existente en otras hemoglobinopatías.

En las  $\beta$ -talasemias las  $\beta$  globinas están disminuidas y entonces aumenta el porcentaje de HbA<sub>2</sub>, siendo superior al 3,3%.

Las características principales de las  $\beta$ -talasemias heterocigota ó talasemia menor se pueden resumir en: estado clínico próximo al normal en la mayoría de los casos; microcitososis e hipocromia; resistencia osmótica aumentada; y morfología eritrocitaria alterada existiendo un porcentaje variable de codocitos I y codocitos II que en extensiones presentan la forma típica de células en diana (target cells).

#### 3.2.2.2. Resultados.

Se han estudiado un total de 31 individuos, de los cuales 26 pertenecen a 6 familias y los 5 restantes a casos individuales

sin estudio familiar.

De los datos obtenidos se deduce que en las  $\beta$ -talasemias no existe ninguna alteración propia de la viscosidad plasmática, ni de la viscosidad sanguínea, ni de la viscosidad interna del hematíe, por lo que en general no existen alteraciones importantes de la deformabilidad eritrocitaria.

En los ensayos de cizalladura de sangre con alto hematocrito se han obtenido los reogramas que se muestran en las fig. 6 y fig. 7.

Los resultados obtenidos muestran que en TODOS los casos de talasemia minor se obtienen curvas de mecanoheólisis, ó de rotura mecánica, diferentes de las normales y que hemos denominado CURVAS DE TIPO T (fig. 6) y CURVAS DE TIPO LT (fig. 7).

En las curvas de tipo T la sangre empieza a fluir como un fluido newtoniano, lo que demuestra una vez más la gran deformabilidad de los glóbulos rojos, ya que con los hematocritos superiores al 90% la sangre tiene un comportamiento fluido, - hasta llegar a un valor de la tensión  $\tau'_i$  en el que hay un aumento de la viscosidad y por lo tanto un fenómeno de DILATANCIA (aumento de la viscosidad de un fluido con la velocidad de deformación ó con la tensión de cizalladura), presentándose después el fenómeno de rotura con la inflexión correspondiente de la curva de rotura mecánica hasta llegar la rotura masiva a la tensión de rotura  $\tau_R$ . Así pues la caracterización de estas curvas de rotura mecánica viene dada por el fenómeno de la dilatancia y los parámetros  $\tau'_i$  y  $\tau_R$ .

Una variante de esta curva obtenida ha sido la curva de tipo LT. En ella, antes de presentarse el fenómeno dilatante a la tensión  $\tau'_i$ , se produce un comportamiento pseudoplástico a partir de la tensión  $\tau_i$  (tensión inicial de rotura) hasta  $\tau'_i$  debido, como en el caso normal de la curva de rotura mecánica, a la rotura de una parte de los eritrocitos. Así la caracterización de esta curva de rotura mecánica viene dada por el fenómeno de la dilatancia, precedido de un tramo pseudoplástico, y los parámetros  $\tau_i, \tau'_i, \tau_R$ .

De todas formas y en ambos casos, sea curva de tipo T ó curva de tipo LT, a partir de la tensión  $\tau'_i$  se presenta un fenómeno dilatante.

Los valores medios de estos parámetros son los siguientes:

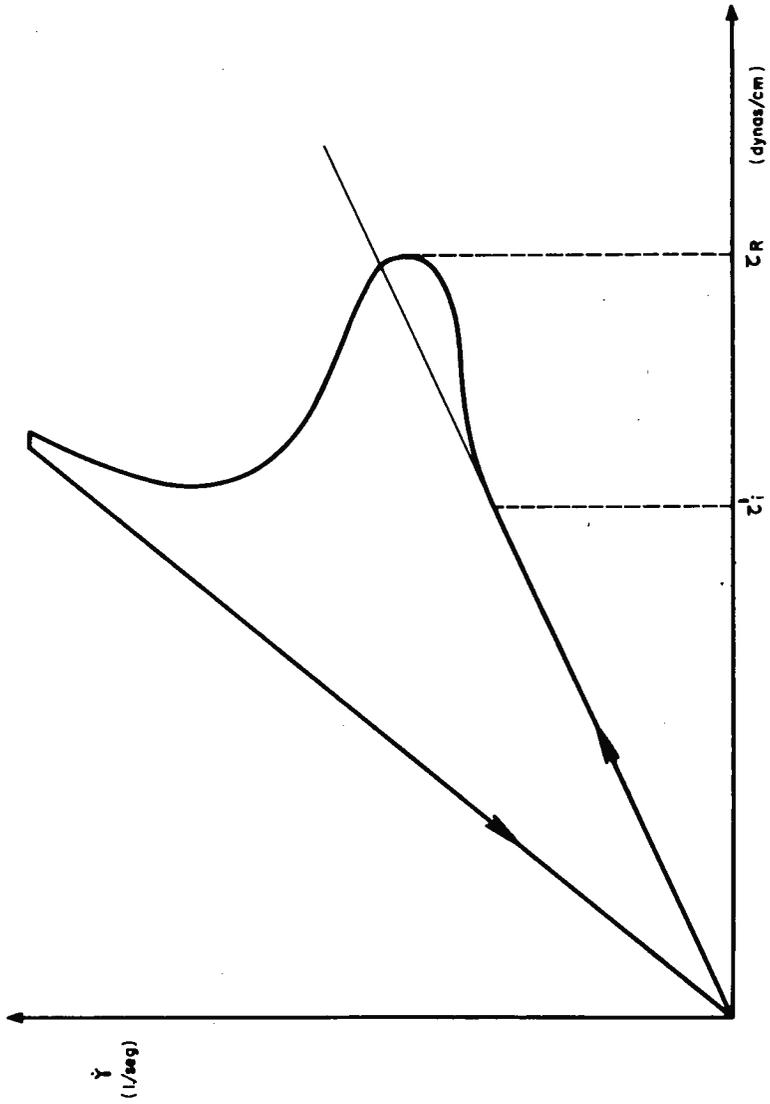


Fig. nº 6 CURVA TIPO T

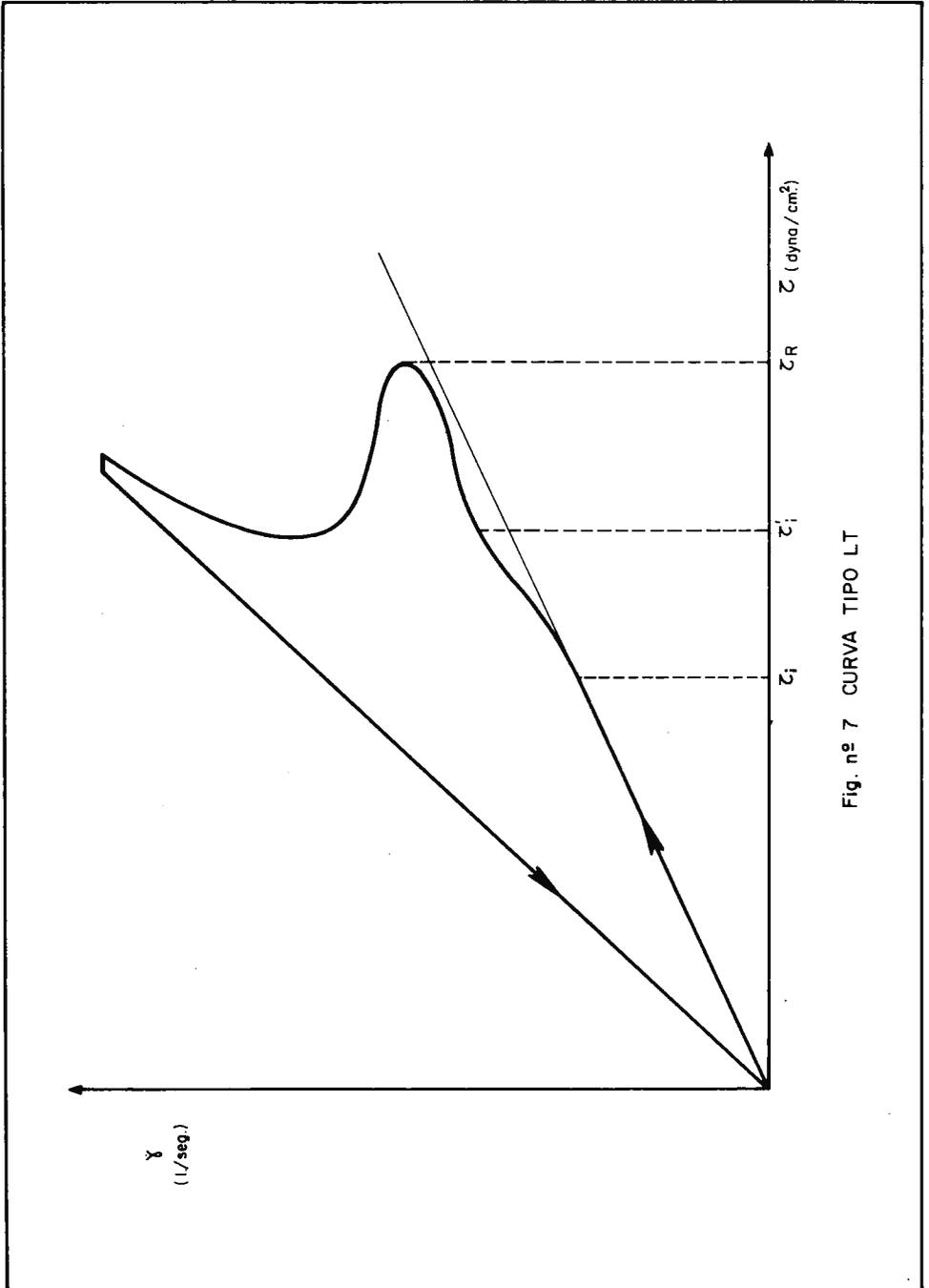


Fig. nº 7 CURVA TIPO LT

$\tau_i$	(solo curvas LT)	=	1691	$\begin{matrix} + \\ - \end{matrix}$	403	dynas / cm <sup>2</sup>
$\tau'_i$	(solo curvas T)	=	2068	$\begin{matrix} + \\ - \end{matrix}$	261	dynas / cm <sup>2</sup>
$\tau''_i$	(solo curvas LT)	=	2461	$\begin{matrix} + \\ - \end{matrix}$	269	dynas / cm <sup>2</sup>
$\tau_i$	(curvas T y LT)	=	2170	$\begin{matrix} + \\ - \end{matrix}$	314	dynas / cm <sup>2</sup>
$\tau_R$	(solo curvas T)	=	2947	$\begin{matrix} + \\ - \end{matrix}$	217	dynas / cm <sup>2</sup>
$\tau_R$	(solo curvas LT)	=	3045	$\begin{matrix} + \\ - \end{matrix}$	320	dynas / cm <sup>2</sup>
$\tau_R$	(curvas T y LT)	=	2947	$\begin{matrix} + \\ - \end{matrix}$	252	dynas / cm <sup>2</sup>

Las  $\tau_R$  encontradas no difieren mucho de las normales y según nuestra experiencia no son lo suficientemente bajas para producir hemólisis de tipo mecánico, de los que se concluye que en general no presentarán hemólisis mecánica en la microcirculación.

#### 4. DISCUSION

##### 4.1. Comportamiento reológico de la sangre humana a pequeñas velocidades de deformación.

El modelo de CASSON se adapta muy bien a los datos experimentales y ha sido aplicado a la sangre por numerosos autores (3). Actualmente es el modelo más utilizado, ignorándose en algunos casos la posibilidad de aplicación de otros modelos. Ello, puede ser debido a los buenos resultados que da. Esta ecuación de CASSON puede, pues, tomarse como ecuación constitutiva de la sangre total, siendo la ecuación que junto con las ecuaciones de la continuidad y del movimiento nos servirán de base para el estudio del flujo sanguíneo; aplicando en cada caso las correspondientes condiciones de contorno, siempre que pueda suponerse, que en las condiciones dadas, la sangre se comporta como un fluido homogéneo, de ecuación constitutiva dada. Así, por ejemplo, se está aplicando este modelo para las ecuaciones del flujo sanguíneo en las máquinas de circulación extracorpórea y hemodialisis. Uno de los problemas que presenta el modelo de CASSON estudiado es que, como ya se ha señalado, las medidas efectuadas varían la velocidad de deformación de 22,5 a 450  $1/\text{seg}$ , y el valor del umbral de fluencia extrapolado matemáticamente. Así pues con estas medidas no se está lo suficientemente próximo a las cizalladuras nulas, no pudiéndose asegurar la existencia real de  $\tau_0$ . Respecto a este valor de  $\tau_0$ , conviene señalar que existe en la literatura una gran dispersión de datos y se encuentran diversos valores según el tipo de viscosímetro usado. Algunos autores como Merrill y otros (3) han usado viscosímetros que permitan obtener resultados próximos a cizalladuras nulas, pero siempre queda la duda de lo que ocurre cuando  $\dot{\gamma} \rightarrow 0$ . Así ultimately, y dados los pequeños valores de  $\tau_0$  que se obtienen por extrapolación, se duda de la existencia real de este umbral de fluencia, y se plantea el comportamiento tixotrópico de la sangre a muy pequeñas velocidades de deformación. La duda sobre este valor de  $\tau_0$  es lo que nos ha llevado a plantearnos la ley de la potencia cómo modelo para el comportamiento sanguíneo.

En cuando al modelo de Whitmore conviene señalar que, conociendo el valor de la viscosidad plasmática en cada caso, como es usual en los estudios reológicos, se puede pasar de la ecuación de Whitmore a la de CASSON, por lo que a efectos de ecuación constitutiva se puede tomar la de CASSON, ya que conceptualmente ambas tienen el mismo modelo reológico.

La ecuación de OSTWALD, ó ley de la potencia, se adapta también bien a los resultados experimentales dentro del campo de velocidades de deformación ensayado, pero hay que señalar que según resultados de otros autores no se adapta bien al comportamiento reológico de la sangre a velocidades de deformación inferiores a  $10 \text{ seg}^{-1}$ , por lo que su aplicación no es tan general como el modelo de Casson. Así pues el modelo de aplicación más general es el de CASSON.

El estudio aquí presentado da unos valores de los parámetros del comportamiento reológico de la sangre, para individuos normales, parámetros que nos indican fundamentalmente el estado de agregación de los glóbulos rojos y los valores de la viscosidad sanguínea.

El aumento del grado de agregación de los glóbulos rojos es un síntoma claramente patológico y puede ser causado por exceso de fibrinógeno y otras proteínas plasmáticas, lípidos, modificaciones de las propiedades de la superficie de los glóbulos, presencia de toxinas circulantes, etc.

Así en todos los casos de trombosis, infartos de miocardio, y otras patologías de este tipo, se observa un aumento de la viscosidad aparente de la sangre a bajos valores de  $\dot{\gamma}$ , siendo estos estudios reológicos importantes para la prevención, diagnóstico y evolución de estas patologías. (3).

Igualmente a través de estos modelos pueden estudiarse "in vivo" ó "in vitro" la acción de los fármacos sobre los componentes sanguíneos.

#### 4.2. Comportamiento reológico de la sangre humana a altas velocidades de deformación.

Los cambios en la viscosidad plasmática reflejan los cambios en la concentración de una o más fracciones de las proteínas plasmáticas, pues son estas las que más influyen en la viscosidad. Dentro de las proteínas plasmáticas influyen más las de moléculas grandes y lineales que las de moléculas de forma esférica. De ahí que el fibrinógeno, al ser la molécula más larga con unos 500 Å de longitud, sea la proteína que afecta más a la viscosidad plasmática, seguido de las globulinas y la albúmina.

Así pues, en general, una viscosidad plasmática indica una concentración anormal de proteínas plasmáticas, siendo la viscosidad plasmática una prueba inespecífica de ayuda al diagnóstico. Igualmente es eficaz en la prognosis, como índice de cambios en las proteínas plasmáticas y en el estudio de respuestas al tratamiento en distintas patologías. Este test puede usarse en combinación con el estudio velocidad de sedimentación globular que es también una prueba inespecífica (12).

En cuanto al comportamiento reológico de la sangre a estas velocidades de deformación, se puede modelar mediante una teoría análoga a la de las emulsiones y entonces pensamos que en el glóbulo rojo se produce el movimiento de la membrana de una forma muy poco rígida y además una circulación interior de la materia interna del glóbulo rojo, todo ésto como si se tratara de un fluido de viscosidad un poco superior a la del plasma, como indican los pequeños valores de la viscosidad interna.

En ninguno de los casos normales se ha observado hemólisis posterior al cizallamiento de la sangre total, volviendo los glóbulos rojos a su forma discocitaria. Esta poca rigidez hallada en el glóbulo rojo explica su gran deformabilidad en la microcirculación, ya que será capaz de adaptarse a las formas y capilares más pequeños, volviendo a recuperar posteriormente su forma de disco bicóncavo sin producirse hemólisis en los casos normales (13).

Los resultados obtenidos indican también que la viscosidad del interior del glóbulo rojo es poco superior a la del plasma lo que ayuda a entender la estructura de la hemoglobina en el interior del glóbulo rojo, pues ésa si estuviera en una verdadera disolución, con su peso molecular de 64.000 y una concentración del 32% daría valores enormes de la viscosidad. En consecuencia, encontramos que la hemoglobina está en el interior del glóbulo rojo en una segunda fase, es decir, en un estado

intermedio entre el orden de un cristal sólido y el completo de sorden de una disolución. Estos resultados estructurales internos del glóbulo rojo han sido descritos por otros métodos por diversos investigadores dentro del campo de la bioquímica como PERUTZ (14), COKELET y MEISELMAN (15), SCHMIDT-NIELSEN y TAYLOR (16).

Como comprobación visual del resultado encontrado existe un trabajo cualitativo de SUTERA y otros (17), en el que con una técnica especial obtienen la forma de los glóbulos rojos en un instante de la cizalladura y esta muestra puede ser observada y medida con el microscopio electrónico de barrido. A tensiones hasta  $100 \text{ dynas/cm}^2$ , en concentraciones pequeñas 0,2% de volumen, la forma del glóbulo rojo se mantiene practicamente en la forma usual, pero a medida que aumenta la tensión del glóbulo rojo, pasa a tener una forma elipsoidal y como ya había observado SCHONBEIN (18) las membranas empiezan a girar alrededor del interior de la célula como las ruedas de un tanque. Este mecanismo coincide con la teoría supuesta de que a altas velocidades de deformación la sangre se comporta de forma semejante a una emulsión, y muestran también la gran deformabilidad del glóbulo rojo.

En cuanto a la curva de mecano -hemólisis, ó rotura mecánica obtenida al cizallar sangre con alto hematocrito a altas velocidades de deformación. Fig. 5, puede observarse que al empezar a cizallar la sangre el comportamiento durante los primeros valores de  $\dot{\gamma}$  es de tipo newtoniano, es decir existe una relación de tipo lineal entre la velocidad de deformación  $\dot{\gamma}$  y las tensiones de cizalladura  $\tau$ . Esto indica, que aún siendo la concentración de glóbulos rojos muy alta (hematocrito superior al 90%) la sangre sigue presentando un comportamiento fluido, lo que solo es posible debido a la gran deformabilidad de los hematíes, confirmándose así el modelo anteriormente propuesto de comportamiento reológico de la sangre semejante a las emulsiones y la gran deformabilidad de los hematíes caracterizada por su viscosidad interna.

Al aumentar las tensiones de cizalladura aumentan linealmente los valores de  $\dot{\gamma}$  hasta llegar a un valor de la tensión  $\tau_i$  a partir del cual el comportamiento pasa a ser pseudoplástico hasta la tensión  $\tau_R$ . Este tipo de comportamiento es debido a que la tensión aplicada al glóbulo rojo hace que éste se deforme y vaya adquiriendo, debido a su gran deformabilidad, una forma dinámica eliptocítica que va progresando a medida que aumenta el estado tensional. Así puede observarse en los resultados de estudios de deformaciones de SUTERA (17), BESSIS (19) y

FISCHER (20).

Al llegar a un valor de la tensión aplicada, aproximadamente las 1.500 dynas/cm<sup>2</sup>, la deformación empieza a ser importante por lo que se produce la rotura de algunos hematíes con la consiguiente disminución de la viscosidad del fluido y la aparición de este comportamiento pseudoplástico de disminución de la viscosidad aparente con la tensión de cizalladura.

Al ir aumentando la tensión, a partir de  $\tau_i$ , se van aumentando las deformaciones y se van produciendo roturas de partes de poblaciones de glóbulos hasta llegar a la tensión  $\tau_R$  (TENSION DE ROTURA) en la que se produce la rotura de los glóbulos en forma masiva y el reograma presenta una tangente vertical con viscosidad diferencial nula, lo que indica una gran disminución de la viscosidad debido a la rotura del fluido. Esto hace que posteriormente al aumentar la velocidad de deformación disminuyen las tensiones hasta llegar a un valor de viscosidad aparente propio del nuevo fluido que se está ensayando, que no es ya sangre con  $H_t > 90\%$  sino sangre hemolizada debido al fenómeno de rotura provocado, con la consiguiente rama descendente del reograma lo que da el típico lóbulo de histeresis del comportamiento tixotrópico. Este comportamiento tixotrópico es pues debido a que en el proceso de cizalladura se produce una rotura de los hematíes debido a las deformaciones a las que se les somete y esta rotura se produce en forma masiva con la tensión  $\tau_R$ , que tiene un valor aproximado de 3.100 dynas /cm<sup>2</sup>.

Así pues mediante este ensayo viscosimétrico se aplica de forma indirecta un estado tensional de glóbulo rojo que produce unas deformaciones, y se aumenta la tensión aplicada hasta producir la deformación de rotura, tal como se muestra de forma esquematizada en la fig. 8.

Los resultados de la tensión de rotura son importantes en las aplicaciones al estudio del flujo sanguíneo, pues indica un valor de tensión hidrodinámica que no debe superarse, y puede ser el punto de partida a tener en el estudio hidrodinámico de diseño y construcción de máquinas de circulación extracorporea, circulación en válvulas cardíacas, hemodialisis, etc.

Igualmente nos da un parámetro reológico sumamente interesante sobre el flujo y deformación del glóbulo rojo que tiene mucha aplicación en el estudio del mecanismo hemolítico en diversas anemias hemolíticas. Cabe pensar que valores de  $\tau_i$  y  $\tau_R$ , muy inferiores a los normales indican una disminución de la resistencia del glóbulo rojo, lo que "in vivo" puede dar problemas de hemólisis general en la microcirculación. Igualmente valores altos de  $\tau_R$  indican una menor deformabilidad del he

DISCOCITO NORMAL



Fig. nº 8 DEFORMACION Y ROTURA MECANICA EN EL ENSAYO VISCOMETRICO

matie con problemas locales de flujo y deformación (ejemplo: bazo) como se indica en el estudio efectuado sobre la esferocitosis hereditaria. Puede concluirse pues que estos parámetros reológicos de deformación y rotura del hematíe amplían considerablemente su conocimiento y dan una visión reológica a la comprensión del mecanismo fisiopatológico de diversas anemias hemolíticas.

#### 4.2.1. Aplicación al estudio de la esferocitosis hereditaria (E.H.).

En la E.H. hemos encontrado un aumento de la viscosidad interna, lo que indica una disminución de la deformabilidad eritrocitaria, ya que la viscosidad interna es una traducción para métrica de la deformabilidad. De los factores que influyen en la deformabilidad (forma, membrana, interior del hematíe) hay dos que están alterados y son los causantes de esta disminución de la deformabilidad en la E.H. Los factores de deformabilidad alterados en la E.H. son:

- FACTOR DE FORMA. En la HS la morfología eritrocitaria está alterada siendo la presencia de "esferocitos" una de las características principales de esta anemia hemolítica. Estos esferocitos tienen una relación S / V (Superficie / Volumen) menor que los discocitos tendiendo a la forma esférica, y es entre los otros factores, esta forma lo que da una menor deformabilidad al eritrocito cuando se le somete a un estado tensional.

Así pues la forma del esferocito es uno de los principales factores que influyen en su menor deformabilidad .

- Concentración corpuscular media de hemoglobina (CCMH). Ya hemos indicado que en la HS el valor de la CCMH es elevado, lo que indica que en el interior del hematíe existe, en valor medio, una mayor concentración de hemoglobina lo que da una viscosidad del interior del hematíe mayor que en los discocitos normales y disminuye por lo tanto la deformabilidad.

En cuanto a los valores de la curva de rotura mecánica, cabe destacar el valor de la tensión de rotura mecánica, que en los pacientes diagnosticados de E.H. es:

$$\tau_R = 4.000 \pm 561 \text{ dynas/cm}^2$$

superior al valor normal y con diferencia estadísticamente significativa,  $p < 0,001$ .

Así pues  $\tau_R$  es mayor que en los casos normales y ello creemos que es debido a los factores citados anteriormente que hacen que el "esferocito" sea menos deformable y presente en este ensayo viscosimétrico una mayor tensión de rotura.

Como puede verse en el esquema de la fig. 9, en el ensayo viscosimétrico de la curva de rotura mecánica efectuado sobre

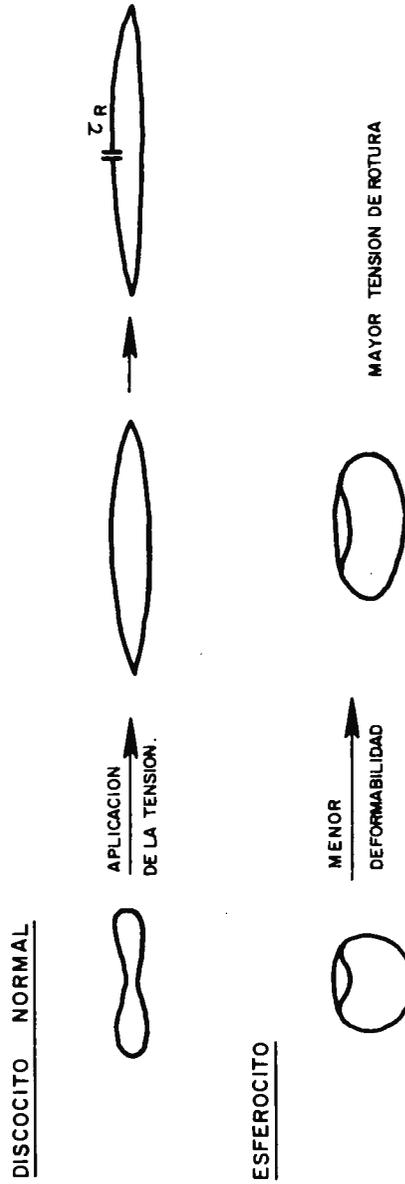


Fig. nº 9 DEFORMACION Y ROTURA MECANICA EN EL ENSAYO VISCOMETRICO

un discocito normal al aplicar un estado tensional, que viene dado por el valor de  $\tau$  en dynas/cm<sup>2</sup>, se produce unas deformaciones en el discocito que lo transforman en una forma eliptocítica y que al aumentar la tensión llegan a producir la rotura del hematíe para un valor de  $\tau_R$ .

En el caso de tratarse de un esferocito, como debido a los factores anteriormente citados es menos deformable, la aplicación de una tensión producirá una deformación menor que en el caso normal y para llegar a la rotura se requerirá una tensión mayor, obteniéndose así en la esferocitosis hereditaria valor de  $\tau_R$  altos.

En los casos en que el porcentaje de reticulocitos sea muy elevado (por ejemplo el paciente nº 4 - 218 con un 33% de reticulocitos) estas formas inmaduras poseen propiedades reológicas propias y alteran las características hematológicas de la sangre. En el caso citado se observa que los parámetros reológicos son normales y no tienen un patrón esferocítico, por lo que cabe pensar en que los reticulocitos tienen unas características reológicas normales y una gran deformabilidad que hacen que la sangre tenga un comportamiento reológico normal. Esto evidentemente se observa en la evolución favorable normalmente de las crisis hemolíticas en la HS con reticulocitosis importante.

Esta menor deformabilidad de los eritrocitos en la E.H. hace que no sean capaces de atravesar los filtros que suponen el paso entre las células endoteliales de los senos esplénicos y sean retenidos en el bazo, dando lugar a una hemolisis intraesplénica. De ahí que en la E.H. el tratamiento adecuado sea la esplenectomía, que aunque no elimina la esferocitosis si hace desaparecer sus efectos principales.

En cuanto a los estudios familiares y de casos esporádicos de E.H. ya DACIE (21) cita casos de la aparición de formas esporádicas de esta enfermedad, es decir de formas de E.H. en las que ninguno de los padres está clínica ni biológicamente afectado, y señala la poca probabilidad de que sean mutaciones, señalando la posibilidad de que haya en estos casos una limitación de la penetración en el portador.

En una revisión posterior MORTON (22) y MAC KINNEY (23) señalan la existencia de un 25% (una de cada cuatro familias) de familias en las que se presentan casos esporádicos confirmándose en la HS diversas penetraciones de la enfermedad y casos de portadores sin signos clínicos ni biológicos.

Es por ello por lo que hemos iniciado el estudio reológico

en estos casos familiares para ver si existían alteración reológica en los padres y se podían detectar de esta forma a los portadores de esta patología.

De las seis familias estudiadas, cuatro de ellas se presentaban como casos esporádicos y en ellas se ha podido detectar mediante el estudio de los parámetros reológicos alguna afectación en los padres, encontrándose siempre en algunos de ellos una alteración de los parámetros reológicos en el sentido de la E.H.

Creemos pues que este estudio de los parámetros reológicos del glóbulo rojo aporta, en el estudio de los portadores, una nueva comprensión a la transmisión hereditaria de esta patología y da un método para la detección de los casos de débil penetrancia sin afectación clínica ni biológica.

#### 4.2.2. Aplicación al estudio de las $\beta$ -talasemias heterocigotas.

Del estudio reológico efectuado se deduce que la característica reológica principal en las  $\beta$ -talasemias menor es la presencia de curvas de tipo T ó tipo LT con un fenómeno dilatante a partir de la tensión  $\tau'_i$ .

Esta caracterización puede servir de base para estudios de screening de poblaciones, aplicándose así un estudio hematológico sencillo y la prueba reológica de la curva de rotura mecánica, que se efectúa también de una forma rápida y sencilla.

Así pues se ha encontrado un test rápido de tipo reológico para la detección de  $\beta$ -talasemias menor que combinado con el criterio de PEARSON (24) puede usarse de forma sencilla para la detección de este tipo de patologías. Este test puede resumirse en:

1.	V.G.M.	< 79	$\mu^3$	}	Talasemia o déficit de hierro
	y	T.C.M.H.	< 24 pg		
2.	V.G.M.	< 79	$\mu^3$	}	talasemia menor
		T.C.M.H.	< 24 pg		
		CURVA DE ROTURA MECANICA DE TIPO T ó LT			

Pocos estudios reológicos se han efectuado, hasta el presente, de las  $\beta$ -talasemias menor, entre ellos cabe destacar el de STASIW y otros (25), en el que intentan aplicar un criterio reológico para la caracterización de las  $\beta$ -talasemias pero no encuentran ninguna diferencia en la viscosidad de la sangre total a diferentes velocidades de deformación concluyendo que para efectuar pruebas de screening es necesario efectuar en todos los casos los estudios de los porcentajes de hemoglobinas.

En cuanto a la posible interpretación del fenómeno dilatante cabe señalar que en las  $\beta$ -talasemias existe un aumento relativo de cadenas  $\alpha$  que puede dar lugar a precipitados de hemoglobina, que pueden provocar una eritropoiesis ineficaz (26).

Cabe pensar que en las  $\beta$ -talasemias menor, al ser el aumento

relativo de cadenas  $\alpha$  menor, la importancia de estos precipitados de cadenas  $\alpha$  sea menor, pero si pueden existir pequeños precipitados de cadenas  $\alpha$  que interaccionen con la membrana, y en el proceso de cizalladura de la curva de rotura mecánica antes de producirse la rotura del hematíe, al estar éste extendido, los precipitados se verán forzados a disgregarse, con el consiguiente aumento de la viscosidad y la aparición del fenómeno dilatante. No obstante para afirmar este mecanismo - hay que completar el estudio ultraestructural de los hematíes en reposo y antes de la rotura.

## 5. CONCLUSIONES

Del estudio efectuado cabe señalar las siguientes conclusiones:

### A. COMPORTAMIENTO REOLOGICO DE LA SANGRE A PEQUEÑAS VELOCIDADES DE DEFORMACION.

- 1.- Dentro del campo de velocidades de deformación ensayada (22,5 - 450 1/seg) los modelos de CASSON, WHITMORE y OSTWALD se adaptan bien a los resultados experimentales, y modelan satisfactoriamente el comportamiento reológico de la sangre.
- 2.- El modelo de CASSON es el que en general se adapta mejor al comportamiento reológico de la sangre a pequeñas velocidades de deformación.
- 3.- El modelo de CASSON sirve de ecuación constitutiva bidimensional para el estudio del flujo sanguíneo en los casos de aplicación de las ecuaciones de la Mecánica de los Medios Continuos.
- 4.- Los estudios de la reología sanguínea son una ayuda importante en la prevención, diagnóstico y estudio de la evolución de diversas patologías (trombosis, infartos, diabetes, etc.) y en la discusión de la acción de los fármacos sobre los componentes y dinámica de la sangre.

### B. COMPORTAMIENTO REOLOGICO DE LA SANGRE A ALTAS VELOCIDADES DE DEFORMACION.

- 1.- Cizallando la sangre a altas velocidades de deformación desaparece la agregación entre los hematíes, y se encuentra así un comportamiento newtoniano de la sangre, que se puede caracterizar solo con el valor de la viscosidad.
- 2.- Debido a la gran deformabilidad del glóbulo rojo, el comportamiento reológico de la sangre puede modelarse mediante modelos de flujo de emulsiones. Aquí se encuentra experimentalmente, que se cumple la relación:

$$\eta_R = (1 - T H_t)^{-2,5}$$

siendo  $\eta_R = \text{Viscosidad relativa} = \frac{\eta_{\text{sangre}}}{\eta_{\text{plasma}}}$

$H_t = \text{Hematocrito}$

$$T = \frac{P + 0,4}{P + 1}$$

$$P = \frac{\eta_i}{\eta_p} \quad \text{con } \eta_i = \text{viscosidad interna del hematíe}$$

$\eta_p = \text{viscosidad plasmática}$

3.- El valor de la viscosidad interna ( $\eta_i$ ) del hematíe en los casos normales es de  $\eta_i = 1,14 \eta_p$  lo que indica la gran deformabilidad del glóbulo rojo.

4.- Cizallando sangre con hematocrito superior al 90% se encuentra un comportamiento tixotropico de la sangre y se produce una rotura mecánica (mecanohemolisis) de los eritrocitos debido a la aplicación de una tensión. Al valor de la tensión en la que se produce la mecano-hemolisis masiva se le denomina tensión de rotura ( $\tau_R$ ) y en los casos normales vale  $\tau_R = 3.100 \text{ dynas / cm}^2$ .

5.- Los parametros VISCOSIDAD INTERNA ( $\eta_i$ ) y TENSION DE ROTURA ( $\tau_R$ ) caracterizan el propio comportamiento reológico del eritrocito y son una cuantificación de su deformabilidad y de sus propiedades resistentes, pudiendose aplicar en el estudio del comportamiento reológico eritrocitario en las diferentes patologías.

La deformabilidad del hematíe depende fundamentalmente de tres factores:

1. Factor de forma. Relación Superficie-Volumen
2. Viscosidad del medio interior del hematíe
3. Propiedades viscoelasticas de la membrana

6.- En la Esferocitosis Hereditaria se encuentran elevados los valores de  $\eta_i$  y  $\tau_R$ , lo que indica una disminución de la deformabilidad eritrocitaria debido a la forma "esferocítica" de los hematíes y a su elevada concentración en hemoglobina. Estos estudios reológicos se aplican a los estudios familiares de E.H. y de los llamados "casos esporádicos"

- 7.- En las  $\beta$ -talasemias heterocigotas las curvas de rotura mecánica son anormales, del tipo T o LT, pudiéndose formular un criterio discriminante de tipo reológico, que tiene una aplicación rápida y sencilla en la discriminación de las microcitosis.
- 8.- Los estudios reológicos formulados tienen aplicación en el diagnóstico de diversas anemias hemolíticas y en la comprensión de su mecanismo fisiopatológico.

## 6. AGRADECIMIENTOS.

El autor agradece la concesión de una BECA DE INVESTIGACION por parte de la FUNDACION J. MARCH que ha hecho posible la realización de este trabajo de Investigación, que se ha desarrollado en la Cátedra de Hidráulica e Hidrología de la Escuela Técnica Superior de Ingenieros de Caminos, Canales y Puertos de Barcelona.

Igualmente agradece las colaboraciones recibidas por parte de:

1. Cátedra de Mecánica de Fluidos de la Escuela Técnica Superior de Ingenieros Industriales de Barcelona.
2. Laboratorio Central de Hematología y Escuela Profesional de Hematología "Farreras Valentí" del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona.
3. Servicio de Microscopia de la Universidad Central de Barcelona.
4. D. José Dolç Ripolles, profesor adjunto de la Cátedra de Hidráulica e Hidrología de la Escuela Técnica Superior de Ingenieros de Caminos, Canales y Puertos de Barcelona, para la realización de este trabajo y a la Srta. Teresa Martínez por su excelente labor mecanográfica.

7. BIBLIOGRAFIA

- (1) JOLY, M. Relations entre l'hemorheologie et la rheologie fondamentale. Procc. del 1 st. International Conference on Hemorheologie. Reykjavik. Islandia 1966. Ed. A.L. Copley. Pergamon Press 1967. p 41-53.
- (2) COPLEY, A.L. Rheological problems in biology, procc. of the International Congress on Rheology. Ed. J.M. Burgers North-Holland Publ. Co. Amsterdam 1949.
- (3) DINTENFASS, L. Blood Microrheology. Butterworths. London 1971.
- (4) MOHANDAS, N., SHOHET, S.B. Control of Red Cell Deformability and shape. En Current Topics in Hematology. Ed. S. Piomelli, S. Yachnin p. 71-125. Alan R. Liss N.Y 1978.
- (5) COKELET, G.R. Dynamics of red blood cell deformation and aggregation, in vivo flow. En Erythrocyte mechanics and blood flow. Ed G R Cokelet, H.J. Meiselman, D.E. Brooks, p.p. 141-148. Alan R. Liss. N.Y 1980.
- (6) BERGA, L. Estudio de Fluidos no-newtonianos. Contribución al Comportamiento Reológico del C.M.C. Contribución al comportamiento reológico de la Sangre y Plasma Humanos. Aplicaciones. Tesis Doctoral. Escuela Técnica Superior de Ingenieros de Caminos, Canales y Puertos. Madrid, Junio 1976.
- (7) BERGA, L. Comportamiento reológico de la sangre humana a pequeñas velocidades de deformación. Revista de Obras Publicas 317B, 207-214, 1980.
- (8) CASSON, N.A Flow Equation for pigment -oil suspensions of the printing ink type. Ed. C.C. Mill. Pergamon Press N.Y. 1959. Cap. 5, p 84 - 104.
- (9) WHITMORE, R.L. Rheology of the circulation. Pergamon Press N.Y. 1968.
- (10) BERGA, L. Comportamiento reológico de la Sangre Humana, Re vista de Obras Publicas. 3150, 781-796, 1977.

- (11) BESSIS, M. Red Cell Shapes. An illustrated classification and its rationale. *Nouv. Rev. Fra. Hemat.* 12, 721-746, 1972.
- (12) HARKNESS, J. The viscosity of human blood plasma; its measurement in health and disease. *Biorhe.* 8, 171-193, 1971.
- (13) BRANEMARK, P.I., BAGGE, U. Intravascular Rheology of erythrocytes in man. *Blood Cells* 3, 11-24, 1977.
- (14) PERUTZ, M.F. Submicroscopic structure of the red cell. *Nature* 161, 204-206, 1948.
- (15) COKELET, G.R., MEISELMAN, H J. Rheological comparison of hemoglobin solutions and erythrocyte suspensions. *Science* 162, 275, 1968.
- (16) SCHMIDT-NIELSEN, K., TAYLOR, C.R. Red blood cells: Why or Why not. *Science* 162, 274, 1968.
- (17) SUTERA, S., MEHRJARDI, M., MOHANDAS, N. Deformation of erythrocytes under shear *Blood Cells* 1, 369-374, 1975.
- (18) SCHMID-SCHONBEIN, H. Erythrocyte rheology and the optimization of mass transport in the microcirculation. *Blood Cells*, 1, 285-306, 1975.
- (19) BESSIS, M. La forme et la deformabilite des erythrocytes normaux et dans certains anemias hemolytiques congenitales. *Nouv. Rev. Fra. Hemat.* 18, 75-94, 1977.
- (20) FISCHER, T.M. A comparison of the flow behaviour of disc shaped versus elliptic red blood cells (RBC) *Blood Cells*, 4, 453-461, 1978.
- (21) DACIE, J.V. The haemolytic anaemias. Congenital and acquired. Part I. The congenital anaemias. J. and A. Churchill Ltd. London 1963.
- (22) MORTON, N.E., MAC KINNEY, A.A., KOSOWER, S., SCHILLING, R.F. GRAY, M.P. Genetics of spherocytosis. *Amer. Jour. Hum. Gen.* 14, 170-178, 1962.

- (23) MAC KINNEY, A.A. Hereditary spherocytosis: clinical family studies. Arch. inter. Med. 116, 257, 1965.
- (24) PEARSON, H.A., Mc.PHEDRAN, P., O'BRIENT, R.T. Ann. N.Y. Acad. Sci. 232, 135, 1974.
- (25) STASLW, D.M., PUCCINI, C., CERNY, L.C. Some hemorheological and hematological parameters in heterozygous  $\alpha$ -thalasemia. Biorheology, 14, 1-10, 1977.
- (26) FESSAS, P., LOUKOPOULOS, D., THORELL, B. Absorption spectra of inclusion bodies in  $\alpha$ -thalasemia. Blood, 25, 105-109, 1965.





FUNDACION JUAN MARCH  
SERIE UNIVERSITARIA

TITULOS PUBLICADOS

Serie Marrón

(Filosofía, Teología, Historia, Artes Plásticas, Música, Literatura y Filología)

- |                                                                                                                    |                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 Fierro, A.:<br><b>Semántica del lenguaje religioso.</b>                                                          | 60 Alcalá Galvé, A.:<br><b>El sistema de Servet.</b>                                                                       |
| 10 Torres Monreal, F.:<br><b>El teatro español en Francia (1935-1973).</b>                                         | 61 Mourão-Ferreira, D., y Ferreira, V.:<br><b>Dos estudios sobre literatura portuguesa contemporánea.</b>                  |
| 12 Curto Herrero, F. Fco.:<br><b>Los libros españoles de caballerías en el siglo XVI.</b>                          | 62 Manzano Arjona, M.º:<br><b>Sistemas intermedios.</b>                                                                    |
| 14 Valle Rodríguez, C. del:<br><b>La obra gramatical de Abraham Ibn Ezra.</b>                                      | 67 Acero Fernández, J. J.:<br><b>La teoría de los juegos semánticos. Una presentación.</b>                                 |
| 16 Solís Santos, C.:<br><b>El significado teórico de los términos descriptivos.</b>                                | 68 Ortega López, M.:<br><b>El problema de la tierra en el expediente de Ley Agraria.</b>                                   |
| 18 García Montalvo, P.:<br><b>La imaginación natural (estudios sobre la literatura fantástica norteamericana).</b> | 70 Martín Zorraquino, M.º A.:<br><b>Construcciones pronominales anómalas.</b>                                              |
| 21 Durán-Lóriga, M.:<br><b>El hombre y el diseño industrial.</b>                                                   | 71 Fernández Bastarreche, F.:<br><b>Sociología del ejército español en el siglo XIX.</b>                                   |
| 32 Acosta Méndez, E.:<br><b>Estudios sobre la moral de Epicuro y el Aristóteles esotérico.</b>                     | 72 García Casanova, J. F.:<br><b>La filosofía hegeliana en la España del siglo XIX.</b>                                    |
| 40 Estefanía Alvarez, M.º del D. N.:<br><b>Estructuras de la épica latina.</b>                                     | 73 Meya Llopart, M.:<br><b>Procesamiento de datos lingüísticos. Modelo de traducción automática del español al alemán.</b> |
| 53 Herrera Hernández, M.º T.:<br><b>Compendio de la salud humana de Johannes de Ketham.</b>                        | 75 Artola Gallego, M.:<br><b>El modelo constitucional español del siglo XIX.</b>                                           |
| 54 Flaquer Montequí, R.:<br><b>Breve introducción a la historia del Señorío de Buitrago.</b>                       | 77 Almagro-Gorbea, M., y otros:<br><b>C-14 y Prehistoria de la Península Ibérica.</b>                                      |

- 94 Falcón Márquez, T.:  
**La Catedral de Sevilla.**
- 98 Vega Cernuda, S. D.:  
**J. S. Bach y los sistemas contrapuntísticos.**
- 100 Alonso Tapia, J.:  
**El desorden formal de pensamiento en la esquizofrenia.**
- 102 Fuentes Florido, F.:  
**Rafael Cansinos Assens (novelista, poeta, crítico, ensayista y traductor).**
- 110 Pitarch, A. J., y Dalmases Balañá, N.:  
**El diseño artístico y su influencia en la industria (arte e industria en España desde finales del siglo XVII hasta los inicios del XX).**
- 113 Contreras Gay, J.:  
**Problemática militar en el interior de la península durante el siglo XVII. El modelo de Granada como organización militar de un municipio.**
- 116 Laguillo Menéndez-Tolosa, R.:  
**Aspectos de la realeza mítica: el problema de la sucesión en Grecia antigua.**
- 117 Janés Nadal, C.:  
**Vladimir Holan. Poesía.**
- 118 Capel Martínez, R. M.:  
**La mujer española en el mundo del trabajo. 1900-1930.**
- 119 Pere Julià:  
**El formalismo en psicolingüística: Reflexiones metodológicas.**
- 126 Mir Curcó, C.:  
**Elecciones Legislativas en Lérida durante la Restauración y la II República: Geografía del voto.**
- 130 Reyes Cano, R.:  
**Medievalismo y renacentismo en la obra poética de Cristóbal de Castillejo.**
- 133 Portela Silva, E.:  
**La colonización cisterciense en Galicia (1142-1250).**
- 134 Navarro Mauro, C.:  
**La terapia de pareja según la teoría sistémica.**

## Serie Verde

(Matemáticas, Física, Química, Biología, Medicina)

- 2 Mulet, A.:  
**Calculador en una operación de rectificación discontinua.**
- 4 Santiuste, J. M.:  
**Combustión de compuestos oxigenados.**
- 5 Vicent López, J. L.:  
**Películas ferromagnéticas a baja temperatura.**
- 7 Salvá Lacombe, J. A.:  
**Mantenimiento del hígado dador in vitro en cirugía experimental.**
- 8 Plá Carrera, J.:  
**Estructuras algebraicas de los sistemas lógicos deductivos.**
- 11 Drake Moyano, J. M.:  
**Simulación electrónica del aparato vestibular.**
- 19 Purroy Unanua, A.:  
**Estudios sobre la hormona Natriurética.**
- 20 Serrano Molina, J. S.:  
**Análisis de acciones miocárdicas de bloqueantes Beta-adrenérgicos.**
- 22 Pascual Acosta, A.:  
**Algunos tópicos sobre teoría de la información.**
- 25 I Semana de Biología:  
**Neurobiología.**
- 26 I Semana de Biología:  
**Genética.**
- 27 I Semana de Biología:  
**Genética.**
- 28 Zugastl Arbizu, V.:  
**Analizador diferencial digital para control en tiempo real.**

- 29 **Alonso, J. A.:**  
**Transferencia de carga en aleaciones binarias.**
- 30 **Sebastián Franco, J. L.:**  
**Estabilidad de osciladores no sinusoidales en el rango de microondas.**
- 39 **Blasco Olcina, J. L.:**  
**Compacidad numerable y pseudocompacidad del producto de dos espacios topológicos.**
- 44 **Sánchez Rodríguez, L.:**  
**Estudio de mutantes de saccharomyces cerevisiae.**
- 45 **Acha Catalina, J. I.:**  
**Sistema automático para la exploración del campo visual.**
- 47 **García-Sancho Martín, F. J.:**  
**Uso del ácido salicílico para la medida del pH intracelular.**
- 48 **García García, A.:**  
**Relación entre iones calcio, fármacos ionóforos y liberación de noradrenalina.**
- 49 **Trillas, E., y Alsina C.:**  
**Introducción a los espacios métricos generalizados.**
- 50 **Pando Ramos, E.:**  
**Síntesis de antibióticos aminoglicosídicos modificados.**
- 51 **Orozco, F., y López-Fanjul, C.:**  
**Utilización óptima de las diferencias genéticas entre razas en la mejora.**
- 52 **Gallego Fernández, A.:**  
**Adaptación visual.**
- 55 **Castellet Solanas, M.:**  
**Una contribución al estudio de las teorías de cohomología generalizadas.**
- 56 **Sánchez Lazo, P.:**  
**Fructosa 1,6 Bisfosfatasa de hígado de conejo: modificación por proteasas lisosomales.**
- 57 **Carrasco Llamas, L.:**  
**Estudios sobre la expresión genética de virus animales.**
- 59 **Afonso Rodríguez, C. N.:**  
**Efectos magneto-ópticos de simetría par en metales ferromagnéticos.**
- 63 **Vidal Costa, F.:**  
**A la escucha de los sonidos cerca de  $T_{\lambda}$  en el  $4_{He}$  líquido.**
- 65 **Andréu Morales, J. M.:**  
**Una proteína asociada a membrana y sus subunidades.**
- 66 **Blázquez Fernández, E.:**  
**Desarrollo ontogénico de los receptores de membrana para insulina y glucagón.**
- 69 **Vallejo Vicente, M.:**  
**Razas vacunas autóctonas en vías de extinción.**
- 76 **Martín Pérez, R. C.:**  
**Estudio de la susceptibilidad magnetoeléctrica en el  $Cr_2O_3$  policristalino.**
- 80 **Guerra Suárez, M.ª D.:**  
**Reacción de Amidas con compuestos organoaluminicos.**
- 82 **Lamas de León, L.:**  
**Mecanismo de las reacciones de iodación y acoplamiento en el tiroides.**
- 84 **Repollés Moliner, J.:**  
**Nitrosación de aminas secundarias como factor de carcinogénesis ambiental.**
- 86 **II Semana de Biología:**  
**Flora y fauna acuáticas.**
- 87 **II Semana de Biología:**  
**Botánica.**
- 88 **II Semana de Biología:**  
**Zoología.**
- 89 **II Semana de Biología:**  
**Zoología.**
- 91 **Viéitez Martín, J. M.:**  
**Ecología comparada de dos playas de las Rías de Pontevedra y Vigo.**
- 92 **Cortijo Mérida, M., y García Blanco, F.:**  
**Estudios estructurales de la glucógeno fosforilasa b.**

- 93 Aguilar Benítez de Lugo, E.:  
**Regulación de la secreción de LH y prolactina en cuadros anovulatorios experimentales.**
- 95 Bueno de las Heras, J. L.:  
**Empleo de polielectrolitos para la floculación de suspensiones de partículas de carbón.**
- 96 Núñez Alvarez, C., y Ballester Pérez, A.:  
**Lixiviación del cinabrio mediante el empleo de agentes complejantes.**
- 101 Fernández de Heredia, C.:  
**Regulación de la expresión genética a nivel de transcripción durante la diferenciación de Artemia salina.**
- 103 Guix Pericas, M.:  
**Estudio morfométrico, óptico y ultraestructural de los inmunocitos en la enfermedad celíaca.**
- 105 Llobera I Sande, M.:  
**Gluconeogénesis «in vivo» en ratas sometidas a distintos estados tiroideos.**
- 106 Usón Finkenzeller, J. M.:  
**Estudio clásico de las correcciones radiactivas en el átomo de hidrógeno.**
- 107 Galián Jiménez, R.:  
**Teoría de la dimensión.**
- 111 Obregón Perea, J. M.:  
**Detección precoz del hipotiroidismo congénito.**
- 115 Cacicedo Egües, L.:  
**Mecanismos moleculares de acción de hormonas tiroideas sobre la regulación de la hormona tirótrópica.**
- 121 Rodríguez García, R.:  
**Caracterización de lisozimas de diferentes especies.**
- 122 Carravedo Fantova, M.:  
**Introducción a las Orquídeas Españolas.**
- 125 Martínez-Almoyna Rullán, C.:  
**Contribución al estudio de la Manometría Ano-rectal en niños normales y con alteraciones de la continencia anal.**
- 127 Marro, J.:  
**Dinámica de transiciones de fase: Teoría y simulación numérica de la evolución temporal de aleaciones metálicas enfriadas rápidamente.**
- 129 Gracia García, M.:  
**Estudio de cerámicas de interés arqueológico por espectroscopia Mössbauer.**
- 131 García Sevilla, J. A.:  
**Receptores opiáceos, endorfinas y regulación de la síntesis de monoaminas en el sistema nervioso central.**
- 132 Rodríguez de Bodas, A.:  
**Aplicación de la espectroscopía de RPE al estudio conformacional del ribosoma y el tRNA.**
- 136 Aragón Reyes, J. J.:  
**Interacción del Ciclo de los Purín Nucleótidos con el Ciclo del Ácido Cítrico en Músculo Esquelético de Rata durante el Ejercicio.**

### **Serie Roja**

**(Geología, Ciencias Agrarias, Ingeniería, Arquitectura y Urbanismo)**

- 3 Velasco, F.:  
**Skarns en el batolito de Santa Olalla.**
- 6 Alemán Vega, J.:  
**Flujo inestable de los polímeros fundidos.**
- 9 Fernández-Longoria Pinazo, F.:  
**El fenómeno de inercia en la renovación de la estructura urbana.**
- 13 Fernández García, M.ª P.:  
**Estudio geomorfológico del Macizo Central de Gredos.**

- 15 Ruiz López, F.:  
**Proyecto de inversión en una empresa de energía eléctrica.**
- 23 Bastarache Alfaro, M.:  
**Un modelo simple estático.**
- 24 Martín Sánchez, J. M.:  
**Moderna teoría de control: método adaptativo-predictivo.**
- 31 Zapata Ferrer, J.:  
**Estudio de los transistores FET de microondas en puerta común.**
- 33 Ordóñez Delgado, S.:  
**Las Bauxitas españolas como mena de aluminio.**
- 35 Jouvé de la Barreda, N.:  
**Obtención de series aneuploides en variedades españolas de trigo común.**
- 36 Alarcón Alvarez, E.:  
**Efectos dinámicos aleatorios en túneles y obras subterráneas.**
- 38 Lasa Dolhagaray, J. M., y Silván López, A.:  
**Factores que influyen en el espigado de la remolacha azucarera.**
- 41 Sandoval Hernández, F.:  
**Comunicación por fibras ópticas.**
- 42 Pero-Sanz Elorz, J. A.:  
**Representación tridimensional de texturas en chapas metálicas del sistema cúbico.**
- 43 Santiago-Alvarez, C.:  
**Virus de insectos: multiplicación, aislamiento y bioensayo de Baculovirus.**
- 46 Ruiz Altisent, M.:  
**Propiedades físicas de las variedades de tomate para recolección mecánica.**
- 58 Serradilla Manrique, J. M.:  
**Crecimiento, eficacia biológica y variabilidad genética en poblaciones de dípteros.**
- 64 Farré Muntaner, J. R.:  
**Simulación cardiovascular mediante un computador híbrido.**
- 79 Fraga González, B. M.:  
**Las Giberelinas. Aportaciones al estudio de su ruta biosintética.**
- 81 Yáñez Parareda, G.:  
**Sobre arquitectura solar.**
- 83 Díez Viejobueno, C.:  
**La Economía y la Geomatemática en prospección geoquímica.**
- 90 Pernas Galí, F.:  
**Master en Planificación y Diseño de Servicios Sanitarios.**
- 97 Joyanes Pérez, M.<sup>a</sup> G.:  
**Estudio sobre el valor nutritivo de la proteína del mejillón y de su concentrado proteico.**
- 99 Fernández Escobar, R.:  
**Factores que afectan a la polinización y cuajado de frutos en olivo (*Olea europaea* L.).**
- 104 Oriol Marfá i Pagés, J.:  
**Economía de la producción de flor cortada en la Comarca de el Mesme.**
- 109 García del Cura, M.<sup>a</sup> A.:  
**Las sales sódicas, calcosódicas y magnésicas de la cuenca del Tajo.**
- 112 García-Arenal Rodríguez, F.:  
**Mecanismos de defensa activa en las plantas ante los patógenos. Las Fitalexinas en la interacción *Phaseolus vulgaris*-*Botrytis cinerea*.**
- 114 Santos Guerra, A.:  
**Contribución al conocimiento de la flora y vegetación de la isla de Hierro (Islas Canarias).**
- 120 Vendrell Saz, M.:  
**Propiedades ópticas de minerales absorbentes y su relación con las propiedades eléctricas.**
- 123 Pulido Bosch, A.:  
**Datos hidrogeológicos sobre el borde occidental de Sierra Nevada.**

**(Derecho, Economía, Ciencias Sociales, Comunicación Social)**

- 17 Ruíz Bravo, G.:  
**Modelos econométricos en el enfoque objetivos-instrumentos.**
- 34 Durán López, F.:  
**Los grupos profesionales en la prestación de trabajo: obreros y empleados.**
- 37 Lázaro Carreter, F., y otros:  
**Lenguaje en periodismo escrito.**
- 74 Hernández Lafuente, A.:  
**La Constitución de 1931 y la autonomía regional.**
- 78 Martín Serrano, M., y otros:  
**Seminario sobre Cultura en Periodismo.**
- 85 Sirera Oliag, M.<sup>a</sup> J.:  
**Las enseñanzas secundarias en el País Valenciano.**
- 108 Orizo, F. A.:  
**Factores socio-culturales y comportamientos económicos.**
- 124 Roldán Barber, H.:  
**La naturaleza jurídica del estado de necesidad en el Código Penal Español: crítica a la teoría de la exigibilidad de la conducta adecuada a la norma.**
- 128 De Esteban Alonso, J.:  
**Los condicionamientos e intensidad de la participación política.**
- 135 Santillana del Barrio, I.:  
**Evaluación de los costes y beneficios de proyectos públicos: referencia al coste de oportunidad en situaciones de desempleo.**





