

PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL PARA DETERMINAR LA VISCOSIDAD DINÁMICA UTILIZANDO LA VELOCIDAD DE RELAJACIÓN PROTÓNICA

EXPERIMENTAL PROCEDURE FOR DETERMINING DYNAMIC VISCOSITY USING PROTONIC RELAXATION RATE

Yulianela Mengana-Torres^{1*}, <http://orcid.org/0000-0002-8838-3784>

Manuel A. Lores-Guevara¹, <http://orcid.org/0000-0003-1949-180X>

Yamilka Alonso-Geli¹, <http://orcid.org/0000-0001-7683-0615>

Lidia C. Suárez-Beyries², <http://orcid.org/0000-0001-6851-417X>

Norberto Rodríguez-Suárez³, <http://orcid.org/0000-0003-1960-9943>

¹Centro de Biofísica Médica, Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, Cuba

²Hospital General “Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso”, Santiago de Cuba, Cuba

³Departamento de Química, Facultad de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Oriente, Santiago de Cuba. Cuba

*Autor para la correspondencia: yulianela.mengana@uo.edu.cu; yulianelatorres@gmail.com

Recibido: 5 de junio de 2024

Aprobado: 5 de julio de 2024

RESUMEN

Este trabajo tiene como objetivo, evaluar las posibilidades de aplicación de la Resonancia Magnética Nuclear en la Hematología, utilizando la velocidad de relajación protónica espín-espín (R_2) a 4 MHz y 20 °C, para evaluar la viscosidad dinámica, e identificar la dependencia matemática entre ellas, lo que permitirá proponer un procedimiento experimental para estos propósitos. Se evaluaron diferentes disoluciones de glicerina y plasma sanguíneo, para establecer la relación matemática entre la viscosidad y la velocidad de relajación, encontrándose una dependencia lineal entre ambas. Se demostró que es imprescindible construir las calibraciones utilizadas en muestras de plasma, para tener en cuenta de forma apropiada la fracción de agua enlazada a las proteínas, parámetro que determina la relación entre magnitudes estudiadas. Además, se logra un procedimiento experimental, que sienta las pautas para la aplicación del método en pacientes afectados con mieloma múltiple y anemia drepanocítica.

Palabras clave: viscosidad dinámica; velocidad de relajación protónica y hematología.

ABSTRACT

This work aims to evaluate the application possibilities of Nuclear Magnetic Resonance in Hematology, using the spin-spin proton relaxation rate (R_2) at 4 MHz and 20 °C to evaluate the dynamic viscosity and identify the mathematical dependence between them, which will allow to propose an experimental procedure for these purposes. Different solutions of glycerin and blood plasma were evaluated to establish the mathematical relationship between viscosity and relaxation rate, finding a linear dependence between both. It was shown that it is essential to build the calibrations used in plasma samples, to appropriately take into account the fraction of water bound to proteins, a parameter that determines the relationship between the magnitudes studied. In addition, an experimental procedure is achieved that sets the guidelines for the application of the method in patients affected by multiple myeloma and sickle cell anemia.

Keywords: dynamic viscosity; proton relaxation rate and hematology.

INTRODUCCIÓN

La viscosidad dinámica del plasma (η) se ha utilizado como un parámetro de evaluación clínica en pacientes propensos al síndrome de hiperviscosidad,⁽¹⁾ el cual puede aparecer en enfermedades como: la policitemia, la macroglobulinemia de Waldenström, el mieloma múltiple (MM), la leucemia, el asma, la anemia drepanocítica (AD) y en los accidentes cerebrovasculares (ICTUS).^(2,3,4) La viscosidad objeto de estudio, puede ser determinada empleando los instrumentos tradicionales,⁽¹⁾ siendo el viscosímetro capilar de Harkness el recomendado,⁽⁵⁾ por el Comité Internacional de Estandarización en Hematología. Sin embargo, estos viscosímetros utilizan un volumen de muestra igual o superior a 2 mL, aunque puede llegar a más de 10 mL, ser afectados por la turbidez de la muestra y necesitan ser lavados entre determinaciones, haciendo el proceso de medición complejo y largo en el tiempo.

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) ha sido utilizada para medir η en muestras de plasma.⁽⁶⁾ Se toma un conjunto de muestras de plasma de viscosidad diferente y conocida (determinada utilizando un método tradicional de viscosimetría como referencia), y se adicionan partículas superparamagnéticas para observar su agregación bajo el efecto de un campo magnético. Se determina el efecto de este proceso de agregación sobre el tiempo de relajación magnética protónica transversal (T_2), y se grafica en función de la viscosidad de cada muestra, previamente determinada para obtener una curva de calibración. Con dicha curva es posible determinar la viscosidad dinámica de una muestra cualquiera de plasma, a partir de la determinación del T_2 . Sin embargo, este método requiere la adición a la muestra en estudio de un agente externo (partículas superparamagnéticas), lo cual pudiera afectar las interacciones entre los componentes del plasma, y modificar η .

En un trabajo previo, el grupo de Aplicaciones Médicas de la Resonancia Magnética Nuclear del Centro de Biofísica Médica de la Universidad de Oriente, utilizó la resonancia Magnética para evaluar la viscosidad cinemática (ν) de muestras de plasma. Se empleó una curva de calibración de la velocidad de relajación spin retículo ($1/T_1$) en función de ν obtenida, utilizando disoluciones acuosas de glicerol de viscosidad conocida. Sin embargo, para obtener η se requiere la determinación adicional de la densidad volumétrica de la muestra de plasma. Por otro lado,

los comportamientos diferentes de la viscosidad dinámica en las muestras de glicerol y plasma, pueden conducir a errores en la determinación de η utilizando este método.⁽⁷⁾

El presente trabajo se relaciona con la biofísica, las aplicaciones de la resonancia magnética y la hematología, proponiéndose un procedimiento experimental para la determinación de la viscosidad dinámica, utilizando la velocidad de relajación protónica espín-espín (R_2) a 4 MHz y 20 °C en muestras de plasma sanguíneo. Comparando los valores de viscosidad dinámica obtenidos utilizando la resonancia magnética nuclear, con los determinados empleando el viscosímetro de Ostwald para las mismas muestras de plasma sanguíneo. Evaluando con el método de RMN desarrollado, la viscosidad dinámica en pacientes afectados con mieloma múltiple y anemia drepanocítica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Determinación de la viscosidad con el viscosímetro de Ostwald

Para determinar la viscosidad de la solución de proteínas, se empleó un viscosímetro capilar de Ostwald (Figura 1), como método de referencia.⁽¹⁾ Se midió el tiempo (Δt) en que el volumen de la muestra, tarda en pasar entre las marcas superior e inferior del viscosímetro. En este caso, se empleó 10 mL de volumen, teniendo en cuenta la capacidad del viscosímetro. Una vez determinado el Δt , se determinó la viscosidad cinemática (ν), según la ecuación (1):⁽⁸⁾

$$\nu = k * \Delta t \quad (1)$$

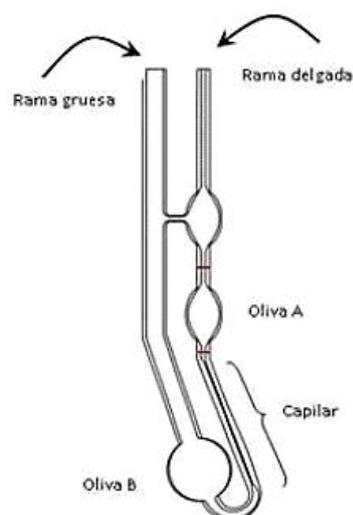


Fig. 1- Viscosímetro de Ostwald

Conociendo la densidad del líquido (ρ) en cuestión, se evalúa la viscosidad dinámica (η) según ecuación (2).

$$v = \frac{\eta}{\rho} \quad (2)$$

En la determinación experimental del coeficiente (k) del viscosímetro, se tomaron 10 mL de agua destilada a la temperatura de 20 °C, y se determina (diez veces), el tiempo que demora el fluido en pasar las dos marca del capilar (t). Luego se busca en la literatura la viscosidad y la densidad del agua a la temperatura del experimento y, utilizando las ecuaciones (1) y (2), se despeja k .⁽⁸⁾ Para el caso de este viscosímetro $k = (1,41 \pm 0,04) \cdot 10^{-7} \text{ m}^2/\text{s}^2$.

Conociendo el coeficiente k del viscosímetro para una muestra determinada, se calcula la viscosidad cinemática (ecuación (1)), pero para ello se debe multiplicar la viscosidad cinemática por la densidad del líquido a la temperatura de trabajo.

Curvas de calibración

Para la construcción de las curvas de calibración, se tomaron bolsas suministradas por el banco de sangre, obtenidas a partir de voluntarios aparentemente sanos, y se les extrajo 40-45 mL de sangre total. Luego, se preparó un set de muestras de calibración mediante disoluciones continuas de las soluciones de proteínas (12-15 mL) con Buffer Fosfato Salino (PBS), pH 7,4 (Sigma Chemical Co, Kewdale, Australia) y/o solución salina fisiológica. Se determinó la viscosidad de las soluciones de proteínas, primero por el viscosímetro de Ostwald y luego el T2 por RMN para ajustar los valores graficados de $1/T_2$ vs η .

Para construir la curva de calibración se representaron los valores de $1/T_2$ en el eje de las ordenadas y los de η en el de las abscisas.^(8,9,10,11,12) Se realizaron tres curvas de calibración, como mínimo, por cada solución de proteínas, para promediar las pendientes y minimizar el error de la determinación. En los tres experimentos, para la construcción de las curvas de calibración, las diluciones se realizaron hasta 0,90 mPa·s, valor de la viscosidad del solvente utilizado, es decir, el PBS o solución salina.

Para la validación, se compararon estadísticamente los valores obtenidos por el viscosímetro de Ostwald, y los desarrollados por el método de resonancia. Una vez validados dichos métodos, las curvas obtenidas se emplearon en muestras de pacientes afectados por enfermedades, en las cuales se alteraban las viscosidades del plasma.^(10,11,12,13)

La viscosidad dinámica en plasma sanguíneo puede ser medida en el rango entre 20-37 °C. Se puede medir a una temperatura y después incrementar o disminuir (en dependencia del intervalo de temperatura utilizado) un 2.4 % por cada grado Celsius de variación, hasta la temperatura deseada.⁽¹⁴⁾

Determinaciones experimentales de T_2

Para la medición de T_2 en muestras de disoluciones de proteínas se empleó la consola LapNMR de Tecmag acoplada a un amplificador de RF, TOMPCO, de 250 W de potencia máxima de salida. La salida del amplificador se conectó, a través de un duplexor, a un sensor sintonizado a la frecuencia de trabajo. Se emplea un imán permanente con un campo magnético B_0 de 0,095 T ($f_0 = 4,07\text{MHz}$). El mismo sensor empleado para la excitación, se utilizó para la recepción de la señal de RMN, la cual fue amplificada, empleando un preamplificador Tecmag de 45dB de ganancia y una cifra de ruido de 1,1 dB. La salida del preamplificador se conectó a la entrada de la consola LapNMR.⁽¹⁵⁾

Para la determinación del tiempo de relajación spin-spin (T_2), se empleó la serie de impulsos Carr-Purcell-Meiboon-Gill (CPMG), la cual consiste en un arreglo de pulsos de radiofrecuencias, que mueven el vector magnetización 90° y 180° . Se proporciona al sistema un pulso de 90° para obtener a continuación una señal de inducción libre (SIL), y al cabo de un tiempo Δ , se proporciona un número N de pulsos de 180° (separados en 2τ y desfasados 90° del pulso inicial), para obtener en el valor temporal de τ , con respecto a cada pulso de 180° , un eco.^(15,16)

Como consecuencia de los procesos de relajación y la difusión dentro de la muestra, la amplitud de los ecos disminuye de forma exponencial, de acuerdo con la ecuación (3).

$$A(2m\tau) = A_0 \exp\left(-\frac{2m\tau}{T_2}\right) \exp\left(-\frac{\gamma^2 G^2 D \tau^2}{3} 2m\tau\right) \quad (3)$$

Procesamiento de datos experimentales

Para el cálculo de los valores de tiempo de relajación a partir de las señales obtenidas, se utilizó una herramienta de software (CoRex), empleando MATLAB® R2018a (MathWorks, Massachusetts, USA). Los datos de entrada son tomados de los ficheros de salida de los experimentos de relajación magnética de la consola Tecmag®. Este algoritmo aparece inscrito en el registro de creaciones literarias y artísticas con el número 0137-01-2024. Se evaluó la exactitud y precisión del algoritmo propuesto con

resultados satisfactorios. Estos muestran, que los valores obtenidos por ambos métodos están fuertemente correlacionados ($r > 0,90$), y existe concordancia entre los mismos, con incertidumbres inferiores al 3 %.

Análisis estadísticos desarrollados

Fueron empleadas muestras de individuos controles para contrastar los métodos desarrollados, así como, pacientes con Anemia Drepanocítica y pacientes con Mieloma Múltiple, para evaluar su utilidad médica. Se comprobó la normalidad de todos los datos analizados, utilizando el programa estadístico Statgraphics Centurion VI.

En todos los casos, se comprobó que los valores de “n” mencionados eran suficientes para asegurar, que el estimado de la media poblacional (μ) se encontraba en el intervalo $\bar{x} - \frac{s}{\sqrt{n}} t_{1-\frac{\alpha}{2}}^{n-1} \leq \mu \leq \bar{x} + \frac{s}{\sqrt{n}} t_{1-\frac{\alpha}{2}}^{n-1}$ con $\alpha=0,05$ (95 % de confiabilidad), para una incertidumbre igual o menor al 4 %. Aquí \bar{x} y s^2 son la media y la varianza

muestral, y $t_{1-\frac{\alpha}{2}}^{n-1}$ es el percentil, $1 - \alpha/2$ de la distribución t-de Student con n-1 grados de libertad. Lo mismo se cumplió para las determinaciones de (η) en el viscosímetro de Ostwald y en el equipo de resonancia magnética, en las cuales se hicieron diez y tres repeticiones, respectivamente.

Se realizó un test de Fisher, para determinar si existía diferencia estadística significativa entre las desviaciones estándar de los distintos conjuntos de datos.

Los valores de (η) fueron reportados como $\eta = \bar{\eta} \pm \frac{s}{\sqrt{n}} t_{1-\frac{\alpha}{2}}^{n-1}$.

Se empleó el test de Student para la comparación entre medias, con grados de significación entre $\alpha = 0,001$ y $\alpha = 0,05$. Para la comparación de medias, cuando las varianzas se diferencian en, al menos, un orden de magnitud, se empleó la prueba de observaciones pareadas.⁽¹⁴⁾ Para el análisis de la calidad de la regresión lineal en cada una de las curvas de calibración, se analizó el coeficiente de determinación (r^2), siendo este el cuadrado del coeficiente de correlación (r); también se llevó a cabo un análisis del gráfico de residuales.

Obtención de curva de calibración para patrones de glicerina

Para determinar la viscosidad dinámica (η) con métodos de Resonancia Magnética Nuclear (RMN), se

necesita encontrar una relación experimental o teórica entre el parámetro de RMN que se está determinando T_2 y η . Un procedimiento usual es, construir una curva de calibración utilizando como sustancia patrón disoluciones acuosas a distintas concentraciones de glicerol.^(15,16) Los resultados de este procedimiento, obtenidos durante el desarrollo de este trabajo, se muestran en la [figura 2](#).

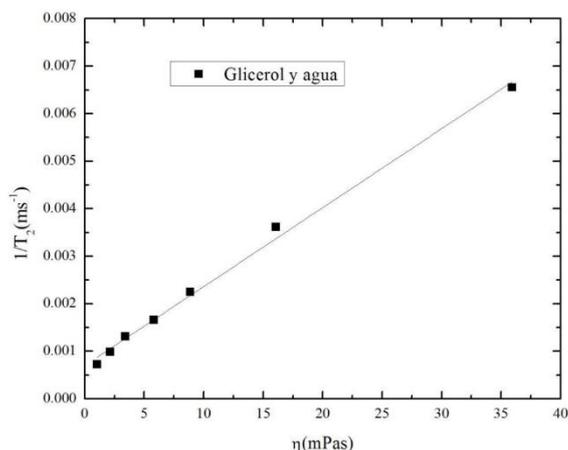


Fig. 2- Curva de calibración obtenida en disoluciones acuosas de glicerol de diferentes viscosidades

En la figura se observa, que existe una relación directamente proporcional entre la velocidad de relajación y la viscosidad cinemática de la glicerina, mostrando una dependencia lineal ($r^2 = 0,995 06$) dada por la ecuación (4). A partir de la curva de calibración de la [figura 1](#) se obtuvo la ecuación (4), la cual será utilizada para el cálculo de viscosidad a partir de los tiempos de relajación (T_2) de una muestra de plasma dada.

$$\frac{1}{T_2} = 0,000 166 063 \eta + 0,000 702 422 \quad (4)$$

Obtención de curva de calibración para patrones de plasma sanguíneo

Se precisa disponer una curva de calibración en plasma, para garantizar una correspondencia entre la muestra utilizada para la calibración y la muestra en estudio. Esto fue implementado diluyendo plasma con PBS hasta tener muestras con diferente concentración y diferente η . Se encontró un comportamiento lineal ($r^2 = 0,994 01$), como se muestra en la [figura 3](#), obteniéndose la ecuación (5):

$$1/T_2 = 0,001 45\eta - 0,000 664 23 \quad (5)$$

donde las unidades de T_2 (ms^{-1}) y η (mPas), respectivamente.

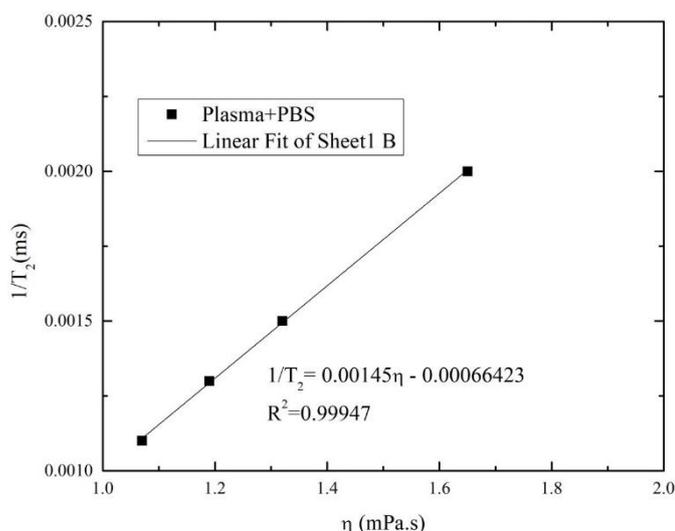


Fig. 3- Curva de calibración obtenida en disoluciones acuosas de plasma sanguíneo de diferentes viscosidades

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la [tabla 1](#) se muestran los valores de η en muestras de plasma de individuos controles, obtenidos con el

viscosímetro de Ostwald y el método de RMN desarrollado, utilizando las calibraciones realizadas, donde puede observarse que los valores de viscosidad obtenidos con el viscosímetro de Ostwald ($\eta = 1.45 \pm 0,06$ mPas) coinciden con los valores de viscosidad reportados en la literatura para el plasma, a la temperatura de trabajo ($\eta = 1,68 \pm 0,11$ mPas).^(9,17)

En la [figura 4](#) se muestra un gráfico de cajas y bigotes de la distribución alrededor de la media de los datos de viscosidad obtenidos por el viscosímetro de Ostwald y usando el método de RMN (calibración con glicerol y agua), para una comparación de observaciones pareadas, con el p-valor inferior al grado de significación escogido (0,05). Con la comparación realizada se puede decir que existe una diferencia estadística significativa entre ambos métodos.

El resultado obtenido en la [figura 4](#) indica la necesidad de realizar un análisis teórico que explique la relación entre el T₂ y η en disoluciones acuosas de glicerol y en disoluciones acuosas de plasma, la cual se explica a continuación.

Tabla 1-Valores de η en muestras de plasma de individuos controles, obtenidos con el viscosímetro de Ostwald y el método de RMN desarrollado utilizando las calibraciones realizadas

No. de mediciones	η (mPas)	
	Viscosímetro de Ostwald	Método RMN calibración glicerol + agua
1	1,40	6,91
2	1,44	5,92
3	1,41	5,57
4	1,64	7,11
5	1,52	6,25
6	1,38	7,13
7	1,52	5,93
8	1,50	6,71
9	1,42	5,32
10	1,47	7,36
11	1,43	5,40
12	1,50	5,54
13	1,48	5,84
14	1,47	5,07
15	1,42	5,10
16	1,47	5,74
17	1,43	4,75
18	1,39	4,78
19	1,34	4,03
20	1,44	5,99
21	1,40	4,81
Valor medio	1,45	5,77
Desviación estándar	0,06	0,89
Error relativo (%)	4,43	15,49

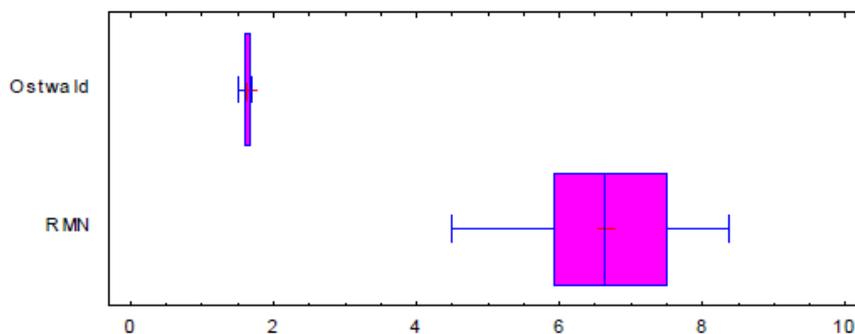


Fig. 4- Gráfico de cajas y bigotes de la distribución alrededor de la media de los datos de viscosidad, obtenidos por el viscosímetro de Ostwald usando el método de RMN (calibración con glicerol y agua)

En mezclas de glicerol y agua, el comportamiento de la relajación magnética transversal (T_2) está determinado por el modelo de Bloembergen, Purcell y Pound,⁽¹⁸⁾ según la ecuación (6):

$$\frac{1}{T_2} = C \left[3\tau_R + \frac{5\tau_R}{1 + \omega^2\tau_R^2} + \frac{4\tau_R}{1 + 4\omega^2\tau_R^2} \right] \quad (6)$$

donde $C = 7 \cdot 10^9 \text{ 1/s}^2$: valor medio cuadrático de la energía de interacción dipolar.⁽¹⁸⁾

$\omega = B_0(\gamma = 2,675 \cdot 10^8 \text{ rad/ST})$: frecuencia de Larmour.

τ_R : tiempo de correlación rotacional del soluto.

Utilizando el modelo de Debye para correlacionar τ_R con η ; considerando el radio de la molécula de glicerol ($r = 4,35 \cdot 10^{-10} \text{ m}$), la temperatura de trabajo ($T = 20 \text{ }^\circ\text{C}$) y el rango de η , utilizado en la figura 4 (1 mPas-36 mPas); es posible considerar $\omega^2 \tau_R^2 \leq 1$, y obtener de las ecuaciones (7 y 8):

$$\frac{1}{T_2} = \frac{16\pi cr^3}{KT} \eta \quad (7)$$

$$\eta = \frac{KT}{16\pi cr^3 T_2} \quad (8)$$

donde

K: constante de Boltzman.

T: temperatura absoluta.

En disoluciones acuosas de proteínas, el T_2 obtenido a partir de la determinación por RM, está afectado por el intercambio rápido de moléculas de agua entre las fases enlazada (a) y libre (L) del agua (ecuación 9):

$$\frac{1}{T_2} = \frac{P_a}{T_{2a}} + \frac{P_L}{T_{2L}} \quad (9)$$

donde

P_a y T_{2a} : fracción y el T_2 del agua enlazada, respectivamente.

P_L y T_{2L} : fracción y el T_2 del agua libre.

En soluciones diluidas de proteínas, se puede considerar, que $P_L > P_a$ y $T_{2L} = (2,5-3 \text{ s}) \gg T_{2a}$.^(18,19) Entonces la ecuación (9) puede ser escrita como (10):

$$\frac{1}{T_2} = \frac{P_a}{T_{2a}} \quad (10)$$

Considerando, que el mecanismo de relajación dominante en disoluciones acuosas de proteínas es la interacción dipolo-dipolo,⁽²⁰⁾ la velocidad de relajación del agua enlazada puede escribirse según la ecuación (10), donde el agua se está considerando fuertemente enlazada a las moléculas de proteínas.

Si se considera la albúmina como el contenido principal del plasma, y esta proteína como un elipsoide prolato (axialmente simétrico, con igual coeficiente de difusión rotacional del movimiento en dos de sus ejes, con un semieje mayor (a) y dos semiejes menores iguales b y c, tal que $a > b = c$), y el radiovector que une los dos protones en la molécula de agua irrotacionalmente enlazada (\vec{r}) paralelo al semieje mayor del elipsoide (a), entonces la relación entre τ_R y η se puede escribir según (11 y 12):⁽²¹⁾

$$\tau_R = \frac{32\pi\eta(a^4 - b^4)}{18KT[(2a^2 - b^2)S - 2a]} \quad (11)$$

$$S = 2(a^2 - b^2)^{-\frac{1}{2}} \ln\{[a + (a^2 - b^2)^{1/2}]/b\} \quad (12)$$

donde

$a = 14,1 \cdot 10^{-9} \text{ m}$, semi-eje mayor de la Albúmina.

$b = 4,1 \cdot 10^{-9} \text{ m}$, semi-eje menor de la Albúmina.

A partir de la ecuación (10), y utilizando el reporte del viscosímetro de Ostwald para η en muestras de plasma (Tabla 1), es posible comprobar que $\tau_R \approx 10^{-6} \text{ s}$, y $2\tau_{R2} \approx 631$; entonces, de las ecuaciones (8), (10), (11) y (12) se obtiene (13):

$$\frac{1}{T_2} = 3CP_a \frac{32\pi\eta(a^4 - b^4)}{18KT[(2a^2 - b^2)S - 2a]} \quad (13)$$

Usando C y los valores de los semi-ejes de la Albúmina (a y b) se obtienen (14), (15) y (16):

$$\frac{1}{T_2} = 14300000P_a\eta \quad (14)$$

$$\eta = \frac{1}{14300000PaT_2} \quad (15)$$

$$P_a = \frac{1}{14300000\eta T_2} \quad (16)$$

La ecuación (14) dice, que la viscosidad dinámica en las muestras de plasma no solo se relaciona con T₂, sino también con Pa, mientras que en el caso de las mezclas de glicerol y agua, no hay dependencia con la fracción de agua enlazada (ecuación 8). Esto indica que en la calibración construida con mezclas de glicerol y agua está faltando la información relativa a la fracción de agua enlazada, que contribuye a la viscosidad en el plasma. Además, la naturaleza (forma y dimensiones) de ambas moléculas (glicerol y albúmina) son diferentes. Por todo lo anterior, no es posible utilizar la calibración de glicerol y agua para determinar la viscosidad de muestras de plasma sanguíneo.

Aplicación del método de RMN en muestras de pacientes con Anemia Drepanocítica y Mieloma Múltiple

Para evaluar la utilidad del método de RMN recomendado, este fue utilizado para determinar η en pacientes que sufren Mieloma Múltiple y Anemia Drepanocítica, según el procedimiento propuesto (Tabla 2).

Tabla 2- Valores de viscosidad determinados por el método RMN en Pacientes con Mieloma Múltiple y Anemia Drepanocítica

	Viscosidad(mPas)	
	Mieloma Múltiple	Anemia Drepanocítica
Valor medio	2,16 ± 0,57	2,04 ± 0,82
Rango	1,59 - 2,73	1,82- 2,86

Los valores de η aumentan en el Mieloma y en la Anemia Drepanocítica. Es ampliamente conocido que en el Mieloma Múltiple está asociado a un aumento de la concentración de proteínas,^(7,13) y lo mismo ocurre con la Anemia Drepanocítica.^(20,21,22) La concentración de proteínas determina la viscosidad del plasma y la relación entre estas dos variables está dada según la ley de Mooney.⁽¹³⁾

CONCLUSIONES

Se propone un procedimiento experimental basado en RMN, para determinar la viscosidad dinámica del

plasma sanguíneo. Se demuestra matemáticamente la dependencia entre η y el T₂ en plasma sanguíneo, demostrándose que la velocidad de relajación es un parámetro confiable que permite el cálculo de la viscosidad dinámica. Se evaluó la efectividad del procedimiento propuesto para la determinación de la viscosidad dinámica en pacientes con enfermedades como la Anemia Drepanocítica y el Mieloma Múltiple, las cuales hacen propensos a los pacientes a padecer el síndrome de hiperviscosidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ROSENCRAZ, R.; STEVEN, A. "Clinical Laboratory Measurement of Serum". *Plasma and Blood Viscosity*. 2006. **125** (Suppl 1): S78-S86. DOI: <https://doi.org/10.1309/FFF7U8RRPK26VAPY>
- BLANCO SANTOS, Y. *et al.* "Síndrome de hiperviscosidad: características fisiopatológicas y clínicas". *Revista 16 de abril*. 2020. **59**, 278 . ISSN 1729-6935
- AJAYI, O. I.; FAMODU, A. A.; OVIASU, E. "Fibrinogen concentration: A marker of cardiovascular disorders in Nigerians". *Turkish Journal of haematology*. 2007. **24**(1), 18-22, ISSN: 1300-7777 [url: https://api.semanticscholar.org/CorpusID:37112719](https://api.semanticscholar.org/CorpusID:37112719)
- International Committee for Standardization in Haematology "Recommendation for a selected method for the measurement of plasma viscosity". *Journal of clinical pathology*, 1984. **37**(10), 1147-1152. <https://doi.org/10.1136/jcp.37.10.1147>
- LORES, M. A. *et al.* "Plasma Dynamic Viscosity Determined by NMR". *Applied Magnetic Resonance*. 2018. **49**(10), 1075-1083, DOI <https://doi.org/10.1007/s00723-018-1026>
- ENDRE, Z. H.; KUCHEL, P. W. "Viscosity of concentrated solutions and of human erythrocyte cytoplasm determined from NMR measurement of molecular correlation times. The dependence of viscosity on cell volume". *Biophys chem*. 1986, **24**, 337-356. doi: [https://doi.org/10.1016/0301-4622\(86\)85039-6](https://doi.org/10.1016/0301-4622(86)85039-6)
- KUCUKAL, E. *et al.* "Whole blood viscosity and red blood cell adhesion: Potential biomarkers for targeted and curative therapies in sickle cell disease". *Am J Hematol*. 2020 Nov; **95**(11): 1246-1256. doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.25933>. Epub 2020 Aug 10.
- COOKE, B. M.; STUART, J. "Automated measurement of plasma viscosity by capillary viscometer". *J Clin Pathol*. 1988, **41**(11): 1213-1216. doi: <https://doi.org/10.1136/jcp.41.11.1213>

9. MENGANA-TORRES, Y. *et al.* “Determination of Dynamic Viscosity in Samples of Blood Plasma and Hemoglobin Solution Using Nuclear Magnetic Resonance”. *International Journal of Biochemistry, Biophysics & Molecular Biology*. 2019, 4(2):25-30. ISSN: 2575-5889 (Print); ISSN: 2575-5862 (online).
10. MENGANA TORRES, Y. *et al.* “Dynamic Viscosity of Blood Serum Determined Using Proton Magnetic Relaxation”. *Appl Magn Reson*. 2024. 55, 527-536 <https://doi.org/10.1007/s00723-024-01644-0>
11. MENGANA-TORRES, L. Y.; FERNÁNDEZ-GARCÍA, D. A. “Influencia del hematocrito en el tiempo de relajación de eritrocitos y soluciones de hemoglobinas”. *Revista Cubana de Química*. 2015. 24(3) 215-223 ISSN: 2224-5421
12. SILVA FERNÁNDEZ, R. *Estadística general*. T. III. Editorial: Editorial Pueblo y Educación Publicado: 2002-06-30. ISBN: 978-959-13-0986-0.
- SINGHAL, S.; MEHTA, J. “Multiple mieloma”. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 Nov;1(6):1322-1330. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.03060906>. Epub 2006 Oct 11. PMID: 17699365.
14. CARR, H. Y.; PURCELL, E. M. “Effects of Diffusion on Free Precession in Nuclear Magnetic Resonance Experiments” *Physical Review*. 94(3), May 1, 1954, pp. 630- 638. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.94.630>
15. LORES-GUEVARA, M. A. *Aplicaciones Médicas de la Relajación Magnética Nuclear*. Noviembre 3, 2023; Ediciones Universidad de Oriente. ISBN: 978-959-207-731-7
16. BURTIS, C. A.; ASHWOOD, E. R.; BRUNS, D. E. (eds): *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnosis* (5th edition) Elsevier, St. Louis, USA, 2012, 2238 pp, ISBN: 978-1-4160-6164-9.
17. MENON, R. S.; ALLEN, P. S. “Solvent proton relaxation of aqueous solutions of the serum proteins alpha 2-macroglobulin, fibrinogen, and albumin”. *Biophys J*. 1990 Mar;57(3):389-396. doi: [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(90\)82555-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(90)82555-8). PMID: 1689591; PMCID: PMC1280733.
18. LORES, M.; CABAL, C. “Proton magnetic relaxation process during the polymerization of hemoglobin S.” *Appl. Magn. Reson*. 2005. 28, 79-84 <https://doi.org/10.1007/BF03166995>
19. FRIEDMAN R.; YOUNG, D. *Effects of disease of Clinical Laboratory test*. 2001. 4th Edition, vol. 1 and 2. D.S. Washington, DC: AACC Press, ISBN 1-890883-45-X.
20. LEE, D. H.; JUNG, J. M.; KIM, S. Y.; KIM, K. T.; CHO, Y. I. “Comparison tests for plasma viscosity measurements”. *International Communications in Heat and Mass Transfer*. 2012. 39(10), 1474-1477. ISSN: 0735-1933. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.icheatmasstransfer.2012.10.018>
21. TOĞRUL, H.; ARSLAN, N. “Mathematical model for prediction of apparent viscosity of molasses”. *Journal of Food Engineering*, 2004, 62(3), 281-289, ISSN 0260-8774, [https://doi.org/10.1016/S0260-8774\(03\)00241-3](https://doi.org/10.1016/S0260-8774(03)00241-3)
22. HUAMANÍ, C. *et al.* “Prediction of Blood Viscosity Based on Usual Hematological Parameters in a Clinically Healthy Population Living in a High-Altitude City”. *High Alt Med Biol*. 2022; 23(1):78-84. doi: <https://doi.org/10.1089/ham.2021.0165>. Epub 2022 Mar 10. PMID: 35271375.

DECLARACIÓN CONFLICTO DE INTERESES

No se declaran conflictos entre los autores

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Yulianela Mengana Torres: conceptualización, metodología, análisis formal e investigación, escritura y preparación, escritura y revisión.

Manuel Arsenio Lores Guevara: conceptualización, metodología, análisis formal e investigación, escritura y revisión.

Yamirka Alonso Geli: análisis formal e investigación.

Lidia Suárez Beyries: análisis formal e investigación, recursos.

Norberto Rodríguez Suárez: análisis formal e investigación.