



Importancia de la medición de la Viscosidad sanguínea: retos y limitaciones

The importance of measuring blood viscosity: challenges and limitations

Charles Huamaní ^[1,a], Luz Cruz-Huanca ^[1,b], Renzo Herrera-Aedo ^[1,b], Paulina Damian-Saavedra ^[1,b], Raúl Marmanillo-Valenza ^[1,b], Darío Antonio ^[2,c], Jesús De La Jara ^[3,d], Iván Hanco ^[4,e], Phillip Anjum ^[5,b]

¹ Universidad Andina del Cusco. Perú.

² MZP Tech. Argentina.

³ Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Perú.

⁴ Université Grenoble Alpes. France.

⁵ The Ohio State University College of Medicine. USA

^a Médico neurólogo vascular,

^b Médico cirujano

^c Ingeniero electrico, PhD física,

^d Médico internista,

^e Médico hematólogo

Correspondencia

Charles Huamaní
huamani_ca@hotmail.com

Recibido: 27/05/2023

Arbitrado por pares

Aprobado: 14/06/2023

Citar como: Huamaní C, Cruz-Huanca L, Herrera-Aedo R, Damian-Saavedra P, Marmanillo-Valenz R, Antonio D, De La Jara J, Hanco I, Anjum P. Importancia de la medición de la Viscosidad sanguínea: retos y limitaciones. *Acta Med Peru.* 2023; 40(2): 161-6. doi: <https://doi.org/10.35663/amp.2023.402.2398>

Este es un artículo Open Access publicado bajo la licencia Creative Commons

Atribución 4.0 Internacional. (CC-BY 4.0)



RESUMEN

La sangre es una mezcla de componentes que tiene su propia identidad. Una de las propiedades físicas que adquiere es su viscosidad, la cual es la resistencia que ofrece para desplazarse. A diferencia de sus componentes (como glucosa, hemoglobina, colesterol, etc.), la sangre no posee un nivel único de viscosidad, sino que esta es variable debido a diversos factores. Exponemos algunos principios físicos que nos permitirán entender mejor esta dinámica de la viscosidad sanguínea, y su posible aplicación en algunos fenómenos hemodinámicos, así como la complejidad de su medición en la práctica clínica habitual.

Palabras clave: Viscosidad; Viscosidad Sanguínea; Reología; Adaptación Fisiológica (DeCS-BIREME)

ABSTRACT

Blood is a mixture of components that has its own identity. One of the physical properties that it acquires is its viscosity, which is the resistance it offers to move. Unlike its components (such as glucose, hemoglobin, cholesterol, etc.), blood does not have a single level of viscosity, but it is variable due to various factors. We present some physical principles that will allow us to better understand these dynamics of blood viscosity, and its possible application in some hemodynamic phenomena, as well as the complexity of its measurement in routine clinical practice.

Key words: Viscosity; Blood Viscosity; Rheology; Adaptation, Physiological (MeSH NLM)

INTRODUCCIÓN

En la práctica clínica, solemos evaluar los componentes de la sangre de forma diferenciada. Medimos hemoglobina, glucosa, proteínas, etc. y los comparamos con valores normales, y cuando estos se alejan de dichos parámetros, solemos tomar decisiones puntuales. No obstante, no se suele evaluar la sangre como una mezcla heterogénea que adquiere su propia identidad y que conlleva propiedades específicas, una de estas propiedades consiste en su viscosidad, es decir, la resistencia que tiene este fluido para desplazarse.

La viscosidad de la sangre suele mantenerse en valores a los cuales nos hemos adaptado y, por tanto, en esas condiciones podría tener poca implicancia clínica; pero en algunas enfermedades o en determinadas condiciones fisiológicas, como vivir en ciudades a gran altitud, la viscosidad de la sangre puede verse incrementada y afectar los mecanismos de autorregulación existentes. Exponemos el rol que tiene la viscosidad de la sangre en la fisiología humana, algunas enfermedades donde su importancia puede ser mayor y las dificultades para su medición.

FÍSICA DE LA SANGRE COMO FLUIDO

Los fluidos tienen la capacidad de deformarse por acción de fuerzas externas, ya que no posee rigidez, pero sí ofrecen una resistencia para fluir, la cual es conocida como “viscosidad”. La reología es la ciencia que estudia a los fluidos y su viscosidad, y se basa en los postulados de la “Ley de Viscosidad de Newton”, la cual establece que existe una relación lineal entre el esfuerzo cortante (“shear stress”) y la velocidad de corte (“shear rate”, s⁻¹); a mayor esfuerzo se tendrá una mayor velocidad, siendo la temperatura la única que podría modificar esta relación.^[1] Dependiendo si el fluido cumple o no con esta ley, se le cataloga como fluido newtoniano o no newtoniano, respectivamente.

Para que un fluido sea considerado newtoniano, generalmente debe estar compuesto por moléculas con similares formas y propiedades (moléculas isotrópicas). En estos fluidos, la viscosidad se mantiene constante sin importar la velocidad de corte.

La sangre, en cambio, constituye una mezcla heterogénea o suspensión, ya que está conformada por elementos que se encuentran inmersos dentro de una matriz líquida (plasma). Algunos de sus componentes tienden a separarse por diferencia de densidades. A todas luces, existe anisotropía en sus componentes. Por ello, la viscosidad de la sangre no sigue los postulados para los fluidos newtonianos, y deben ser analizada considerando estas variaciones físicas.^[2,3]

Los fluidos no newtonianos se caracterizan porque su viscosidad varía según diversos factores, por ejemplo, varían según su límite elástico, dependen de la velocidad de corte, de sus elementos para deformarse, la fuerza que se le aplique a ellos, entre otras características (Figura 1). De ahí que surgen diversos modelos



Figura 1. Ejemplo de la variación de la viscosidad en un fluido no newtoniano. A) Se intenta introducir un dedo a mínima velocidad y sin fuerza, el fluido no ejerce resistencia y se atraviesa sin problemas, en cambio, en B) se intenta golpear el mismo fluido pero este no se deforma, no es posible penetrarlo.

para el estudio de las dinámicas de fluidos como la sangre y su aplicación práctica en enfermedades vasculares.^[4] En concreto, un fluido no newtoniano no tiene una viscosidad constante.

Si bien la sangre es una mezcla de elementos, a altas tasas de corte, los hematíes se comportarían como una emulsión similar a las gotas de aceite al contacto con el agua. Mientras que, si se mantiene una tasa de corte constante, se comporta como un fluido tixotrópico. A tasas de corte mayores que 100 s⁻¹, la viscosidad de la sangre alcanza un valor de 3 a 5 centipoises (cP), y una característica específica de este fluido no newtoniano, es que la viscosidad ya no varía con incrementos posteriores de tasas de corte.^[5-7]

ELEMENTOS QUE MODIFICAN LA VISCOSIDAD DE LA SANGRE

Para entender el nivel de viscosidad de un fluido debemos recordar que la viscosidad del agua destilada a 25°C es de 1cP. En cambio, la viscosidad de la sangre normal se encuentra entre 3 a 5cP.^[8,9] Los elementos más grandes y que incrementan la viscosidad son los eritrocitos, aunque no es el único. Otros elementos son los leucocitos, plaquetas, proteínas, globulinas, colesterol, etc. Los eritrocitos constituyen las células más abundantes (4-5x10⁶/ml), su tamaño promedio es de 7-8µm, por lo que su cantidad juega un rol importante en determinar la viscosidad.^[10] Mientras que, los glóbulos blancos y las plaquetas poseen un tamaño muy pequeño, por lo que su rol en la viscosidad sanguínea es menor.

El plasma constituye el componente más abundante de la sangre, en personas que viven a nivel del mar representa aproximadamente el 55 % del volumen sanguíneo total, está formado en un 90-92 % por agua y 8 % por solutos como proteínas (fibrinógeno, albúmina), lípidos, glúcidos y electrolitos^[11], por lo que su rol en la viscosidad sanguínea es la de dilución, salvo determinadas condiciones.

IMPACTO DE LA VISCOSIDAD EN CIERTAS ENFERMEDADES

Nuestra fisiología ha desarrollado mecanismos compensatorios en torno a viscosidades elevadas, sin embargo, los mecanismos de compensación no son perfectos. Por ejemplo, el estudio realizado por Grotta J. et al^[12], mostró que existen incrementos en la resistencia del flujo sanguíneo cerebral debido a variaciones en la viscosidad, lo cual nos indica que la autorregulación no es suficiente para disminuir el impacto de la viscosidad.

En medicina es bien conocida la triada de Virchow (estasis sanguíneo, daño endotelial e hipercoagulabilidad), una asociación de varias condiciones que predisponen a estados procoagulantes y por consiguiente a la formación de émbolos y trombos^[13,14]; dichas condiciones están estrechamente relacionadas con situaciones de hiperviscosidad, motivo por el cual en el presente artículo comentamos algunas enfermedades que están condicionadas por viscosidades elevadas o que condicionan cambios en la viscosidad.

A. VISCOSIDAD ELEVADA

Enfermedad cardiovascular: La viscosidad sanguínea elevada afecta en dos momentos a esta enfermedad, el primero es durante la formación de la placa aterosclerótica por la alteración del flujo laminar de la sangre, lo que lleva a un estado de estasis sanguínea y daño endotelial al producir un flujo turbulento de la sangre que somete al vaso sanguíneo a mayor estrés cortante^[15]; el segundo momento es durante la formación del coágulo propiamente dicho, ya que al existir un flujo más lento y con mayor resistencia, el aporte de oxígeno y nutrientes se ve seriamente reducido en comparación al de una persona que pudiera presentar una viscosidad normal, afectando esto la cantidad de miocardio que pueda verse afectado.^[14,16]

Enfermedad cerebrovascular (ECV): Los pacientes con niveles de hematocrito elevados tienen predisposición a desarrollar ECV isquémicos^[17], en especial infartos lacunares.^[18,19] También se ha visto que la alteración de la viscosidad se asocia a cambios en la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral, generando una mayor resistencia para un mismo flujo.^[12]

Enfermedades crónicas: Pacientes con enfermedades crónicas como el cáncer o enfermedad renal crónica muestran valores más elevados de viscosidad sanguínea debido a la presencia de mediadores proinflamatorios en la sangre y sustancias que afectan la fluidez de esta, así como la maleabilidad de los hematíes. Estos presentan una gran capacidad de adaptación de su forma debido a la composición de su citoesqueleto, pero en enfermedades donde existe estrés constante, se liberan una gran cantidad de especies reactivas de oxígeno (EROS), que alteran la capacidad de deformación del eritrocito, aumentando así la resistencia vascular y la viscosidad sanguínea. Además, en situaciones normales existe óxido nítrico en la sangre que tiene un efecto vasodilatador y también regulador de la morfología

eritrocitaria, pero en enfermedades crónicas este se ve reducido.^[20,21]

Otras enfermedades: En ciertas enfermedades existen exceso de proteínas plasmáticas en sangre, condicionando estados de hiperviscosidad. Varias de estas enfermedades son de causa autoinmune, aunque también se incluyen algunas formas de neoplasias, y están asociadas a una sobreproducción de distintas proteínas o reactantes inflamatorios, como el lupus, mielomas, gammaglobulinemias, síndrome antifosfolípido, etc.^[22,23]

B. VISCOSIDAD REDUCIDA

Enfermedades infecciosas: en ciertas enfermedades, como la malaria, se produce una anemia inducida por la destrucción de los hematíes que condicionan a disminución en la viscosidad sanguínea, en estos casos se ha visto que el mecanismo compensatorio que desarrolla el cuerpo es la hemoconcentración mediante fenómenos de redistribución de los líquidos corporales.^[20]

Anemia como un mecanismo compensatorio: en patologías crónicas en las que existe tendencia a estados procoagulantes, la anemia ha demostrado ser no solo un efecto secundario de estas enfermedades sino también un mecanismo compensatorio. En patologías autoinmunes, crónicas u oncológicas existe una tendencia a la hiperviscosidad, al cual el organismo responde con una disminución de la producción de eritropoyetina y la consiguiente anemia, aunque esta disminución del hematocrito muchas veces no es suficiente para compensar niveles tan altos de niveles de proteínas plasmáticas.^[13]

MEDICIÓN DE LA VISCOSIDAD SANGUÍNEA

Existen métodos de medición de viscosidad indirectos, por ejemplo, determinar el nivel de hemoglobina o medir la velocidad de sedimentación corpuscular y deducir el nivel de viscosidad; no obstante, ello no permite determinar la viscosidad dinámica de la sangre. Para medir la viscosidad de forma directa, se emplean los viscosímetros.^[24] Si bien existen viscosímetros capilares que también evalúan la resistencia al movimiento^[16,25], la mayoría de los equipos que miden viscosidad en sangre evalúan dicha resistencia a través de mecanismos rotacionales, dentro de los cuales se tiene a los viscosímetros de tipo cilindro en cilindro, plato cóncavo, etc.^[26] la mayoría de ellos funcionan a velocidades de corte constantes.

El proceso de medir la viscosidad consiste en colocar la muestra a evaluar entre dos superficies concéntricas, una de ellas gira y la otra no, la resistencia al giro (torque) está determinada por la viscosidad. Por ejemplo, en los viscosímetros cono/plato la resistencia a la rotación del cono provoca un torque proporcional al esfuerzo de corte aplicado al fluido. Estos viscosímetros poseen un plato removible con fondo cóncavo para depositar la muestra (0,5 a 2,0 mL).

Al momento de realizar la medición pueden ocurrir complicaciones, por lo cual se debe tener algunas consideraciones. Dentro de ellas, por ejemplo, las proteínas plasmáticas son tensoactivas y forman una película semirrígida en las interfaces fluido-aire con resistencia mecánica, lo cual puede alterar la viscosidad plasmática. También, los eritrocitos son más densos que el plasma y a velocidades de corte bajas, los eritrocitos tienden a sedimentar, formándose una capa superior pobre en células de viscosidad baja y muy alta en la parte inferior. Las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Hematología Clínica para medir la viscosidad sanguínea y plasmática son^[26]:

- a. Tiempo y condiciones para la toma de muestra: La viscosidad puede verse afectada por varios factores como el lugar de la toma, hidratación y actividad física del paciente, medicamentos, y otros; por lo que se recomienda tomar la muestra en un ambiente tranquilo, con el paciente descansado por lo menos 10 minutos. La muestra debe colectarse dentro de 90 segundos después de aplicarse el torniquete, con una aguja 21G y tubos con EDTA.^[27] Una aguja con calibre menor puede alterar propiedades mecánicas de los eritrocitos y romper sus membranas; el EDTA se prefiere sobre la heparina.^[28]
- b. Almacenamiento y manejo de la muestra: la temperatura de almacenamiento puede alterar la viscosidad sanguínea, por lo que, si las muestras no pueden procesarse al instante o dentro de una hora, deben almacenarse a 4°C por no más de 4 horas (no congelarse) y calentarse hasta la temperatura de medición deseada, considerar que las variaciones de temperatura pueden activar a las plaquetas.^[29]

La viscosidad del plasma se mantiene dentro de las 24 horas a la toma de muestra si la sangre no se altera, pero aumenta si la muestra se vuelve a mezclar. Si la muestra llega después de 6 horas, se debe centrifugar y separar el plasma (1500rpm por 5 minutos), si se procesa ese mismo día pueden dejarse el plasma y hematíes en contacto, si es después de una noche se sugiere separar el plasma en un recipiente con tapón y puede almacenarse a temperatura ambiente por una semana.^[30]

- c. Medición de la viscosidad plasmática (η_P): El plasma es un fluido newtoniano y se procesa a una velocidad de corte moderada; a una tasa alta se forma un flujo secundario elevando erróneamente las lecturas; debe procesarse a 37°C ya que la η_P varía aproximadamente un 2 % por cada grado centígrado.
- d. Medición de la Viscosidad Sanguínea (η_S): Cuando se procesa a bajas velocidades de corte, los hematíes se agregan y sedimentan generando resultados erróneos, por ello la muestra debe ser homogenizada antes de ser procesada y trabajarla de inmediato.^[31] La η_S varía inversamente a la temperatura, y se debe procesar a 37°C. Estos resultados deben expresarse en miliPascal-segundo (mPa-s) o centipose (cP), las cuales son equivalentes, y describir la velocidad de corte sobre la cual fue procesada.

CONSIDERACIONES PARA LA MEDICIÓN DE LA VISCOSIDAD

Teniendo en cuenta los aspectos previos, para medir de forma objetiva la viscosidad se recomienda el uso de un viscosímetro rotacional. En nuestra experiencia, hemos empleado el de la marca Brookfield Ametek, modelo DV2T LV CP (placa cónica). Este viscosímetro tiene parámetros de confiabilidad muy altos, su precisión es de +/- 1 %, puede evaluar viscosidades en rangos de 0.2 a 3000cP, y su uso ha sido demostrado en otros estudios en salud que evaluaban viscosidad sanguínea, cumpliendo con las recomendaciones de las guías internacionales.^[25,26,32]

Para evaluar los valores dinámicos de la viscosidad, se ha propuesto el uso de rotaciones diferenciadas para calcular la viscosidad sanguínea diastólica y sistólica.^[33] Aunque la propuesta original fue emplear 1 y 300 sec-1 como *share rate* (velocidad de corte), para ello se requiere un ajuste de las revoluciones por minuto (RPM) y su normalización según el *share rate* del *spindle* (cono-plato) que se emplea. Sin embargo, el inconveniente de este procedimiento es que velocidad de corte bajas dan niveles de viscosidad muy elevados con amplios intervalos de confianza, mientras que velocidades altas solo evalúan intervalos de viscosidades muy bajas y los viscosímetros suelen dar "error" como resultado si la viscosidad es superior a 8cP. Por ello, y luego de haber realizado las pruebas correspondientes de estandarización en muestras de sangre total, nuestra propuesta consiste en incluir varios análisis a niveles crecientes de RPM (10, 20, 30 y 40), que equivalen a 75, 150, 225 y 300 sec-1; representando los extremos a los valores de viscosidad sistólicos y diastólicos, mientras que los valores intermedios permitirán dar la confiabilidad a las mediciones al apreciar una dosis creciente en sus mediciones.

Por ello, no se obtendría un solo nivel de viscosidad de sangre por cada muestra, sino que se podrían obtener hasta cuatro resultados los cuales permitirían ver el dinamismo de la viscosidad a diferentes niveles de estrés rotacional. A diferencia, para la viscosidad de plasma no es necesario, ya que su comportamiento es similar a un fluido newtoniano y se podrá mantener estable a diferentes niveles de estrés.

LIMITACIONES DE MEDICIÓN DE LA VISCOSIDAD EN EL AMBIENTE CLÍNICO

La medición de la viscosidad plasmática ya se emplea en algunas enfermedades oncológicas, ello gracias a que su procesamiento es sencillo al comportarse como un fluido newtoniano. En cambio, la viscosidad de la sangre no se suele medir, en cambio se suele emplear otros indicadores indirectos o individuales para valorar un potencial daño. Ello quizá por la falta de instrumentos que la midan de manera directa y práctica, de momento se disponen de equipos manuales y cuyo tiempo de procesamiento es amplio. En nuestra práctica, el tiempo promedio para procesar

manualmente una muestra es de aproximadamente 45min, lo cual lo torna poco práctico en ambientes automatizados.

También, existen dificultades para su interpretación, pues no es fácil comprender un fenómeno dinámico. Los médicos usualmente pedimos un examen y esperamos un resultado, en cambio, con la viscosidad recibimos un conjunto de resultados y no es sencillo analizar valores que variarán en diversos contextos o entornos. Por ejemplo, no podemos valorar cuál es la viscosidad que presenta el paciente en sístole o diástole, tampoco la viscosidad que se presenta en determinado órgano donde los factores externos o diámetros vasculares podrían haberla hecho cambiar. Por tanto, fuera de los ambientes de investigación, aún precisamos mejoras en la metodología y valorar su real importancia clínica, para utilizarlo en ambientes clínicos.

CONCLUSIONES

El estudio de la viscosidad en sangre implica conocer sus propiedades físicas y fisiológicas, no es tan sencilla de calcular como lo son otros indicadores hematológicos, pero representa en mejor medida el comportamiento del global de la sangre como un tejido que varía de forma dinámica. Sí tiene implicancias en algunas enfermedades y podría ayudar a entender mejor la fisiopatología de estas. No obstante, existen varias limitaciones prácticas para realizar su correcta medición y aún se requiere más investigación en ciencias básicas para comprender su alcance clínico.

Contribuciones de autoría: Todos los autores han participado en la concepción del artículo, su redacción y aprobación de la versión final. CH obtuvo el financiamiento para el artículo.

Conflictos de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento: Este artículo se desarrolló como parte del convenio 146-2018- FONDECYT-BM-IADT-SE, financiado por el Fondo Nacional de Desarrollo Científico, Tecnológico y de Innovación Tecnológica (FONDECYT – Perú) y el Banco Mundial

ORCID

Charles Huamani, <https://orcid.org/0000-0003-2090-6531>
Luz Cruz-Huanca, <https://orcid.org/0000-0001-9567-9922>
Renzo Herrera-Aedo, <https://orcid.org/0000-0002-5185-2065>
Paulina Damian-Saavedra, <https://orcid.org/0000-0002-8424-8526>
Raúl Marmanillo-Valenza, <https://orcid.org/0000-0003-0530-1112>
Darío Antonio, <https://orcid.org/0000-0002-8317-6559>
Jesús De La Jara, <https://orcid.org/0000-0003-0477-9827>
Iván Hancco, <https://orcid.org/0000-0002-4491-1004>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Franco JM, Partal P. The Newtonian fluid. *Rheology* 2010; **1**: 74-95. <https://www.eolss.net/sample-chapters/c06/E6-197-03-00.pdf>.
2. Frolov SV, Sindeev SV, Liepsch D, et al. Newtonian and non-newtonian blood flow at a 90°-bifurcation of the cerebral artery: a comparative study of fluid viscosity models. *Journal of Mechanics in Medicine and Biology* 2018; **18**(05): 1850043. <https://doi.org/10.1142/S0219519418500434>.
3. Mehri R, Mavriplis C, Fenech M. Red blood cell aggregates and their effect on non-Newtonian blood viscosity at low hematocrit in a two-fluid low shear rate microfluidic system. *PLOS ONE* 2018; **13**(7): e0199911. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199911>.
4. Abbasian M, Shams M, Valizadeh Z, Moshfegh A, Javadzadegan A, Cheng S. Effects of different non-Newtonian models on unsteady blood flow hemodynamics in patient-specific arterial models with in-vivo validation. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 2020; **186**: 105185. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2019.105185>.
5. Popel AS, Johnson PC. Microcirculation and Hemorheology. *Annu Rev Fluid Mech* 2005; **37**: 43-69. doi: 10.1146/annurev.fluid.37.042604.133933.
6. Murata T. Theory of non-Newtonian viscosity of blood at low shear rate--effect of rouleaux. *Biorheology* 1976; **13**(5): 287-96. doi:10.3233/BIR-1976-13504.
7. Bishop JJ, Popel AS, Intaglietta M, Johnson PC. Rheological effects of red blood cell aggregation in the venous network: a review of recent studies. *Biorheology* 2001; **38**(2-3): 263-74.
8. Ciancaglini Carlos. Hidrodinamia de la circulación vascular periférica normal y patológica. *Rev. costarric. cardiol* [Internet]. 2004 May [cited 2023 June 26] ; 6(2): 43-61. Available from: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-41422004000200006&lng=en.
9. Lowe G, Barbenel J. Plasma and blood viscosity. *Clinical blood rheology*: CRC Press; 2019: 11-44. <https://doi.org/10.1201/9780429261176>.
10. Moggi L. Hemorreología y microcirculación. *Rev argent anestesiol* 2011; **1**: 61-84. https://www.anestesia.org.ar/search/articulos_completos/1/1/1427/c.pdf.
11. Mathew J, Sankar P, Varacallo M. Physiology, Blood Plasma. 2023 Apr 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30285399.
12. Grotta J, Ackerman R, Correia J, Fallick G, Chang J. Whole blood viscosity parameters and cerebral blood flow. *Stroke*. 1982 May-Jun; **13**(3):296-301. doi: 10.1161/01.str.13.3.296.
13. Chen G, Zhao L, Liu Y, Liao F, Han D, Zhou H. Regulation of blood viscosity in disease prevention and treatment. *Chinese Science Bulletin* 2012; **57**(16): 1946-52. <https://doi.org/10.1007/s11434-012-5165-4>.
14. Celik T, Balta S, Ozturk C, Iyisoy A. Whole Blood Viscosity and Cardiovascular Diseases: A Forgotten Old Player of the Game. *Medical Principles and Practice* 2016; **25**(5): 499-500. <https://doi.org/10.1159/000446916>. <https://doi.org/10.1159/000446916>.
15. Cekirdekci EI, Bugan B. Whole blood viscosity in microvascular angina and coronary artery disease: Significance and utility. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2020 Jan; **39**(1):17-23. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.repc.2019.04.008.
16. Cowan AQ, Cho DJ, Rosenson RS. Importance of blood rheology in the pathophysiology of atherothrombosis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2012 Aug; **26**(4):339-48. doi: 10.1007/s10557-012-6402-4.

17. Arauz Antonio, Ruíz-Franco Angélica. Enfermedad vascular cerebral. *Rev. Fac. Med. (Méx.)* [revista en la Internet]. 2012 Jun [citado 2023 Jun 26] ; 55(3): 11-21. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422012000300003&lng=es.
18. Furukawa K, Abumiya T, Sakai K, Hirano M, Osanai T, Shichinohe H, Nakayama N, Kazumata K, Hida K, Houkin K. Increased Blood Viscosity in Ischemic Stroke Patients with Small Artery Occlusion Measured by an Electromagnetic Spinning Sphere Viscometer. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016 Nov;25(11):2762-2769. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.07.031.
19. Song SH, Kim JH, Lee JH, Yun YM, Choi DH, Kim HY. Elevated blood viscosity is associated with cerebral small vessel disease in patients with acute ischemic stroke. *BMC Neurol.* 2017 Jan 31;17(1):20. doi: 10.1186/s12883-017-0808-3.
20. Sloop GD, De Mast Q, Pop G, Weidman JJ, St Cyr JA. The Role of Blood Viscosity in Infectious Diseases. *Cureus* 2020; **12**(2): e7090-e. doi: 10.7759/cureus.7090.
21. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med.* 2011 Jul 14;365(2):147-56. doi: 10.1056/NEJMra1011170.
22. Abeykoon JP, Zanwar S, Ansell SM, Winters J, Gertz MA, King RL, Murray D, Habermann T, Dingli D, Muchtar E, Go RS, Leung N, Inwards DJ, Buadi FK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Lin Y, Gonsalves WI, Kourelis T, Witzig TE, Thompson C, Vincent Rajkumar S, Kyle RA, Kumar S, Kapoor P. Predictors of symptomatic hyperviscosity in Waldenström macroglobulinemia. *Am J Hematol.* 2018 Nov;93(11):1384-1393. doi: 10.1002/ajh.25254.
23. Costedoat-Chalumeau N, Morel N. Síndrome antifosfolipídico. *EMC - Aparato Locomotor* 2019; **52**(2): 1-16. <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/08/1009158/421-811-1-sm.pdf>.
24. Viswanath DS, Ghosh TK, Prasad DH, Dutt NV, Rani KY. Viscosity of liquids: theory, estimation, experiment, and data. Dordrecht: Springer; 2007.
25. Kovacs D, Totsimon K, Biro K, Kenyeres P, Juricskay I, Kesmarky G, Toth K, Toth A. Viscometer validation studies for routine and experimental hemorheological measurements. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2018;69(3):383-392. doi: 10.3233/CH-170301.
26. Baskurt OK, Boynard M, Cokelet GC, et al. New guidelines for hemorheological laboratory techniques. *Clin Hemorheol Microcirc* 2009; **42**(2): 75-97.
27. Connes P, Nemeth N, Meiselman HJ, Baskurt OK. Effect of tourniquet application during blood sampling on RBC deformability and aggregation: is it better to keep it on? *Clin Hemorheol Microcirc.* 2009;42(4):297-302. doi: 10.3233/CH-2009-1196.
28. Keidan AJ, Marwah SS, Stuart J. Evaluation of phosphate and HEPES buffers for study of erythrocyte rheology. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 1987; **7**: 627-35. doi: 10.3233/CH-1987-7408.
29. Bartoli V, Albanese B, Manescalchi PG, Mannini L, Pasquini G. Influence of blood storage conditions and anticoagulants on results of blood cell filtration test. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 1986; **6**: 137-49. doi: 10.3233/CH-1986-6208.
30. Breddin K, Ziemer M, Bauer O, Herrmann W, Schaudinn L, Schlosser U, Winterhagen A, Krzywanek HJ. Time and temperature dependent changes of ADP - and collagen-induced and "spontaneous" aggregation. *Thromb Res.* 1980 Aug 15-Sep 1;19(4-5):621-38. doi: 10.1016/0049-3848(80)90034-1.
31. Moreno L, Calderas F, Sanchez-Olivares G, Medina-Torres L, Sánchez-Solís A, Manero O. La sangre humana desde el punto de vista de la reología. *Materiales Avanzados* 2013: 33-7.
32. Potanin A, Marron G. Rheological Characterization of Yield-Stress Fluids with Brookfield Viscometer. *Applied Rheology.* 2021;31(1): 1-9. <https://doi.org/10.1515/arh-2021-0001>.
33. Kim H, Cho YI, Lee DH, Park CM, Moon HW, Hur M, Kim JQ, Yun YM. Analytical performance evaluation of the scanning capillary tube viscometer for measurement of whole blood viscosity. *Clin Biochem.* 2013 Jan;46(1-2):139-42. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.10.015.