

J. Uberos  
A. Muñoz Hoyos  
A. Molina  
A. Valenzuela  
E. Narbona  
J. A. Molina

## Comportamiento reológico de la sangre en recién nacidos a término y pretérmino. Un estudio en capilares de 380 $\mu\text{m}$

Departamento de Pediatría Hospital Universitario, Granada

**Correspondencia:**  
Dr. J. Uberos Fernández  
Avda Salobreña 37 Pta. 6-4º A  
Motil 18000 Granada

### RESUMEN

Durante el período neonatal precoz, las características hemorreológicas de la sangre del recién nacido van a depender de su menor viscosidad plasmática, resultado de una menor concentración de proteínas en plasma y de las especiales características de la masa eritrocitaria del recién nacido, fundamentalmente en lo referente a valor de hematocrito, volumen corpuscular medio (MCV) y hemoglobina corpuscular media (MCH). Además, el recién nacido tiene especiales características en su masa eritrocitaria, fundamentalmente en lo referente a valor de hematocrito, volumen corpuscular medio (MCV) y hemoglobina corpuscular media (MCH). En el presente estudio se evalúan las características viscositarias de la sangre de recién nacidos pretérmino y término utilizado para ello capilares de vidrio de 380  $\mu\text{m}$  de diámetro.

La viscosidad relativa aumenta progresivamente con la edad gestacional, debido fundamentalmente a un mayor hematocrito. En presencia de cambios mínimos en la viscosidad del plasma y volúmenes corpusculares, la viscosidad relativa en el recién nacido depende fundamentalmente del hematocrito tanto en recién nacidos a término como pretérmino.

### PALABRAS CLAVE

Viscosidad relativa; Reología sanguínea; Viscosidad; Recién nacido; Edad gestacional.

### ABSTRACT

*During the neonatal period of the premature infant, the hemorrheological characteristics of the neonate's blood derive from its diminished plasma viscosity, as a result of a lower plasma protein concentration as well as of the special characteristics of the newborn's erythrocyte mass, mainly as regards its hematocrit count, median corpuscular volume (MCV) and median corpuscular hemoglobin (MCH). Additionally, the newborn has special characteristics in its erythrocyte mass, fundamentally in reference to the hematocrit count, median corpuscular volume (MCV) and median corpuscular hemoglobin (MCH). In the present study we evaluate the blood viscosity estimated by Taylor's equation in full term and preterm neonates using glass capillaries of 380  $\mu\text{m}$  in diameter*

*The relative blood viscosity increases progressively with the gestational age, due, in our study group, to a*

326 *higher hematocrit count. In the presence of minimal changes in the plasma viscosity and corpuscular volumes, the relative viscosity in the newborn will depend mainly on the hematocrit value, both for full term and preterm newborn infants*

### KEY WORDS

*Relative viscosity; Blood rheology; Newborn; Delivery; Gestational age.*

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de hiperviscosidad neonatal es una causa de una disfunción en la microcirculación que se relaciona con enfermedades graves durante el período neonatal como son enterocolitis necrotizante<sup>(1)</sup> o fallo renal<sup>(2)</sup>. La hiperviscosidad neonatal puede deberse a un aumento del hematocrito por transfusión placentofetal, hipoxia crónica intraútero o hiperinsulinismo<sup>(3)</sup>. Situaciones menos habituales como aumento de la viscosidad plasmática, disminución de la deformabilidad eritrocitaria o aumento de su agregabilidad podrían también originar aumento de la viscosidad sanguínea<sup>(3,4)</sup>.

Durante el período neonatal precoz, las características hemorreológicas de la sangre del recién nacido van a depender de su menor viscosidad plasmática -resultado de una menor concentración de proteínas en plasma- y las especiales características de la masa eritrocitaria del recién nacido, fundamentalmente en lo referente al valor del hematocrito, volumen corpuscular medio (MCV) y hemoglobina corpuscular media (MCH).

Aunque los hematíes neonatales poseen mayor tamaño que los hematíes del sujeto adulto ello no origina mayor dificultad para el flujo cuando el diámetro del capilar es superior al calibre crítico (3,3  $\mu\text{m}$ ), ya que el mayor tamaño del hematíe se ve compensado por la menor viscosidad plasmática del neonato<sup>(5,6)</sup>. En vasos de más de 500  $\mu\text{m}$  de diámetro el flujo sanguíneo depende fundamentalmente de los factores recogidos en la ley de Hagen-Poiseuille; en capilares finos de 3-6  $\mu\text{m}$  de diámetro el flujo se ve menos influido por el hematocrito e intervienen otros factores contemplados por el efecto de Fahreus y de Fahreus-Linqvist<sup>(7)</sup>.

Estudios realizados en capilares de vidrio han permitido comprobar que la viscosidad de la sangre dismi-

nuye en relación a la disminución del diámetro del capilar (efecto de Fahreus-Lindqvist) y de forma no proporcional a las reducciones del hematocrito<sup>(7)</sup>, esta observación relacionada con la interacción entre membranas biológicas, la mayor o menor tendencia a la agregación celular y el mayor volumen eritrocitario en el recién nacido, puede hacernos asumir que las mismas propiedades reológicas de la sangre conducen a diferentes efectos bajo condiciones de flujo distintas. En el presente estudio evaluamos las características viscositarias del fluido inraeritrocitario y plasmático con capilares de vidrio de 380  $\mu\text{m}$  en recién nacidos pretérmino y al término de la gestación.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudia a 79 recién nacidos, se escogieron aleatoriamente entre los nacidos en nuestra maternidad en el período de 1989 a 1990. Se analizan muestras sanguíneas obtenidas durante el primer día de vida después del parto. En un primer grupo (n=41) los recién nacidos tuvieron una edad gestacional de  $277 \pm 9$  días y un peso al nacimiento de  $3146 \pm 502$  g. En un segundo grupo de recién nacidos (n=38) la edad gestacional fue inferior a 37 semanas ( $234 \pm 19$  días) con un peso de  $2050 \pm 585$  g. El proyecto de estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital y se obtuvo el consentimiento informado del padre o tutor del recién nacido.

*Procesamiento de las muestras de sangre.* Según las líneas generales descritas en anteriores estudios<sup>(8)</sup>, en los 79 recién nacidos se recogieron 3 ml de sangre de la vena antecubital del brazo en EDTA (1 mg/ml). Los hematíes fueron separados por centrifugación a 2000 rpm durante 10 minutos y se decanta el plasma. Posteriormente se resuspende el paquete globular en 3 ml de Solución de Ringer y se centrifuga nuevamente a 2000 rpm durante 10 minutos, desechándose la fase sobrenadante, se repite esta operación tres veces. Al paquete globular seco se le añade igual volumen de tolueno (Sigma Chem., Co.) y se agita vigorosamente durante 10 minutos. Se traspa el hemolizado a tubos de nitrato de celulosa y se centrifuga a 30.000 rpm durante 30 minutos. Después de desechar el tolueno se congelan las muestras a  $-20^\circ\text{C}$ , se descongelan lentamente a temperatura ambiente y se aspira con un capilar de vidrio el contenido de la fase inferior.

*Técnicas varias.* El recuento de hematíes, volúmenes corpusculares y concentración de hemoglobina se de-

terminó con un Coulter Counter (Coulter Electronics, Heits, UK). Las fracciones proteicas se determinaron por electroforesis en gel. En nuestro estudio y debido a la disponibilidad de escaso volumen de sangre no pudo determinarse fibrinógeno.

**Medidas de la viscosidad.** El sistema de medida de la viscosidad ( $\eta$ ) sigue las líneas generales descritas previamente por Stadler y cols.<sup>(6)</sup>. El capilar de vidrio se carga con la muestra manteniéndose el sistema horizontal a una temperatura de 37°C, se conecta a un sistema de aspiración por vacío ajustado a una presión (P) de 100 kPa o 1.000 cm de H<sub>2</sub>O. Los capilares de vidrio poseen una longitud (L) de 20 cm y un diámetro interno (D) de 380 µm. La tasa de cizalladura aplicada fue de 0,475 Pa (4,75 dinas/cm<sup>2</sup>), calculado según la expresión:

$$\text{Tasa cizalladura} = \frac{0,25 \cdot P \cdot D}{L} \quad (\text{dinas / cm}^2) \quad [1]$$

**Cálculos.** La viscosidad de los fluidos Newtonianos en capilares viene expresada por la Ley de Hagen-Poiseuille:

$$\eta = \frac{P \cdot r^4 \cdot \pi}{8 \cdot Q \cdot L} = \frac{0,39 \cdot P \cdot r^4 \cdot t}{V \cdot L} \quad [2]$$

donde P es la presión ejercida al fluido; V es el volumen y t es el tiempo de flujo (Q=V/t). Tanto P y V son constantes por lo que la expresión anterior puede resumirse de la siguiente forma:

$$n = C \cdot t \quad [3] \quad 327$$

donde C es una constante que equivale a la viscosidad de la solución utilizada como patrón (ClNa 36 g/dl) a 37°C. La viscosidad del fluido intracitocitario ( $\eta_{hb}$ ) puede ser calculada:

$$\eta_{hb} = 0,73 \cdot \frac{t_{hb}}{t_{ref}} \quad [4]$$

La viscosidad relativa la calculamos según la siguiente ecuación propuesta por Taylor<sup>(9)</sup>:

$$\eta_r = [1 - Ht \cdot T]^{2,5} \quad [5]$$

donde Ht es el volumen del paquete globular y T el coeficiente de Taylor, que se calcula en base a la siguiente expresión:

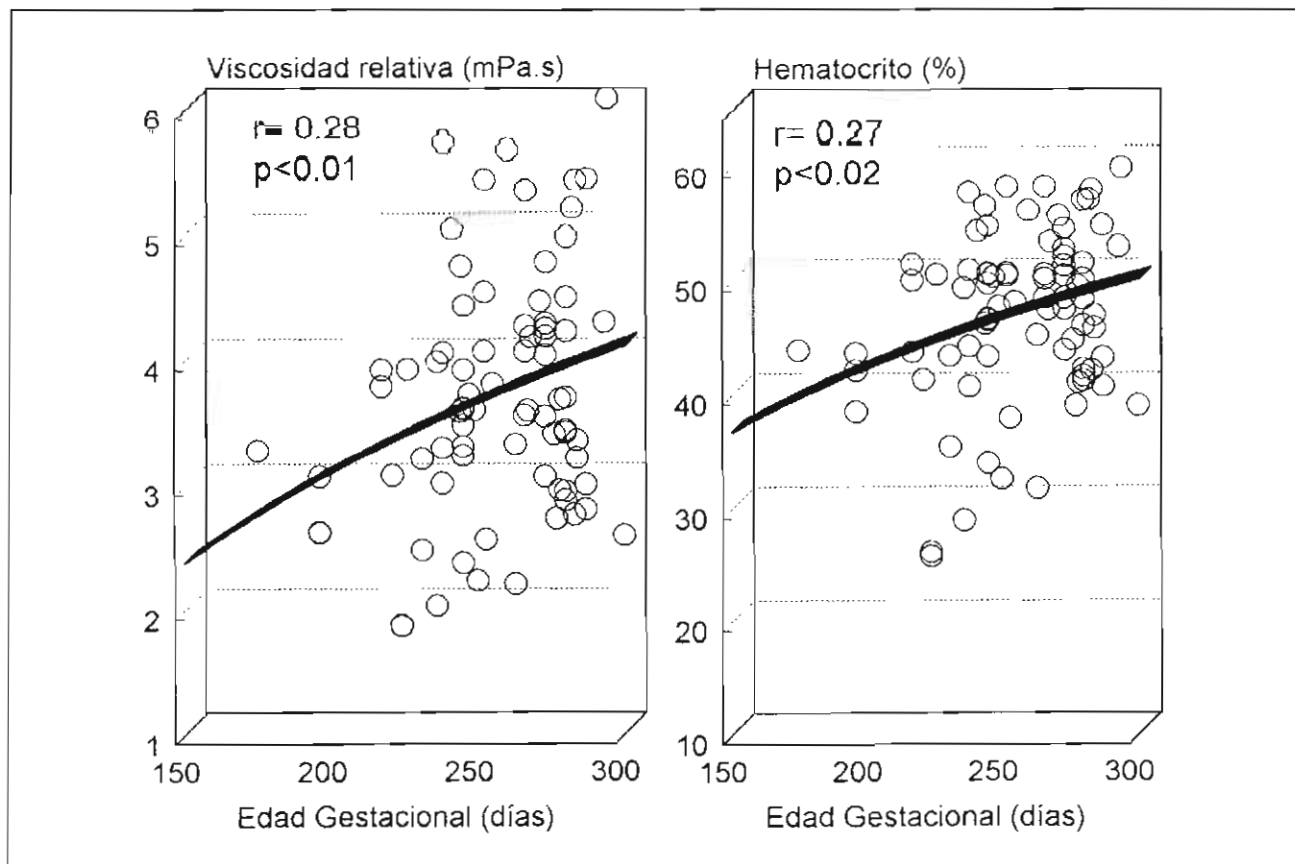
$$T = \frac{p + 0,4}{p + 1}; \quad \text{donde} \quad p = \frac{\eta_{hb}}{\eta_{plasma}} \quad [6]$$

donde p equivale al cociente entre la viscosidad interna y la viscosidad del plasma.

**Estadística.** Se realizó inicialmente un test de normalidad de Shapiro y Wilk's, análisis de correlación y regresión y test de comparación de medias no pareadas, con el BMDP Statistical Software (University California Press, Berkeley).

**Tabla 1** Parámetros hematológicos y reológicos en recién nacidos a término y pretérmino

	RN a término (n=41)	RN Pretérmino (n=38)	t	P
Viscosidad plasmática (mPa.s)	0,91 ± 0,06	0,92 ± 0,11	0,50	0,30
Viscosidad interna hematíe (mPa.s)	2,75 ± 0,77	2,67 ± 0,55	0,48	0,31
Viscosidad relativa (mPa.s)	3,91 ± 0,93	3,48 ± 0,91	2,03	0,02
Coficiente de Taylor	0,84 ± 0,02	0,84 ± 0,02	0,38	0,35
Osmolaridad (mOsm/Kg)	283 ± 22	286 ± 14	0,62	0,26
γ-globulina (g/dl)	0,79 ± 0,23	0,62 ± 0,23	3,10	0,001
β-globulina (g/dl)	0,65 ± 0,17	0,52 ± 0,21	2,83	0,002
α <sub>1</sub> -globulina (g/dl)	0,23 ± 0,06	0,21 ± 0,06	1,50	0,06
α <sub>2</sub> -globulina (g/dl)	0,46 ± 0,11	0,39 ± 0,12	2,52	0,006
Albúmina (g/dl)	3,51 ± 0,52	3,29 ± 0,59	2,39	0,009
Hematocrito (%)	48,63 ± 6,32	45,25 ± 8,21	2,05	0,02
MCHC (g/dl)	33,82 ± 1,94	32,95 ± 2,81	1,60	0,05
MCH (pg)	36,37 ± 2,51	36,95 ± 11,25	0,32	0,37
MCV (fl)	108,1 ± 5,5	105,7 ± 10	1,35	0,08
pH	7,34 ± 0,05	7,28 ± 0,10	3,42	0,000



**Figura 1.** La viscosidad relativa del recién nacido (a) se incrementa proporcionalmente a su edad gestacional al nacimiento. El hematocrito del recién nacido (b) se incrementa igualmente conforme la edad gestacional es mayor.

## RESULTADOS

Como se muestra en la tabla 1 no existen diferencias significativas en la viscosidad plasmática de recién nacidos pretérmino y a término, ello a pesar de que la concentración de albúmina es significativamente mayor en el grupo de recién nacidos a término. La viscosidad intracitocitaria tampoco difiere entre los dos grupos estudiados, siendo la concentración media de hemoglobina similar en ambos grupos. En la figura 1 se muestra la regresión de la edad gestacional frente a la viscosidad relativa al recién nacido, superponible a la regresión observada frente al hematocrito. Encontramos una relación significativa de la viscosidad relativa con la edad gestacional ( $r=0,28$ ;  $p<0,01$ ), con viscosidades relativas significativamente mayores en recién

nacidos al término de la gestación. De forma similar, encontramos coeficientes de correlación entre viscosidad relativa y hematocrito ( $r=0,27$ ;  $p<0,02$ ). El pH oscila desde 7,28 a 7,4 en los recién nacidos a término y desde 7,17 a 7,38 en los nacidos antes del término; no se observó en ningún caso coeficientes de correlación con nivel de significación estadística entre pH y viscosidad plasmática, interna del hematíe o relativa en los grupos analizados.

## DISCUSIÓN

La relación entre la viscosidad sanguínea global y la viscosidad del plasma se conoce como viscosidad relativa, la cual nos indica el resultado de la interacción

entre el plasma y las células eritrocitarias en suspensión<sup>(3)</sup>. Nuestros valores de viscosidad fueron menores que los referidos en la literatura<sup>(5,19-22)</sup> aunque similares a los referidos por Stadler y Linderkamp<sup>(12)</sup> utilizando viscosímetros de tipo capilar.

Nuestros resultados muestran cómo la viscosidad relativa de la sangre aumenta de forma significativa en el recién nacido en función de la edad gestacional, como ya ha referido Linderkamp y cols.<sup>(14)</sup>, estas diferencias podrían deberse a la influencia del hematocrito. El hematocrito aumenta progresivamente durante la vida fetal hasta el parto, como han referido Welch y cols.<sup>(15)</sup>. La viscosidad del plasma depende fundamentalmente de su composición proteica<sup>(16-18)</sup>. Nuestros resultados muestran valores de albúmina, alfa-2, beta y gamma globulinas significativamente mayores al término de la gestación, de forma similar a lo referido por otros autores<sup>(15,19,20)</sup>. Pese a ello, nuestros valores de viscosidad plasmática medida con capilares de 380 µm no difieren significativamente entre recién nacidos a término y pretérmino. Brodersen y Honoré<sup>(21)</sup> refieren una mayor proporción de albúmina acetaldehído en el feto y este hallazgo lo relacionan con una diferente afinidad de esta albúmina a medicamentos, hasta el presente no disponemos de información que nos permita relacionar la diferente proporción de albúmina acetaldehído del plasma fetal con las diferencias reológicas del plasma detectadas, sin embargo pensamos que ésta puede ser una hipótesis atractiva que debe comprobarse en próximos estudios. Por otro lado, la actividad fibrinolítica, detectable en el feto a partir de la

15 semana de gestación, junto con los niveles de plasminógeno en ascenso durante la gestación<sup>(22,23)</sup>, han llevado a algunos autores a hablar de disfunción del plasminógeno fetal<sup>(22)</sup>, lo que podría justificar mayores valores de viscosidad plasmática en el pretérmino de los esperados para su menor concentración de fibrinógeno.

La viscosidad interna del hematíe, dependiente fundamentalmente de la concentración eritrocitaria de hemoglobina<sup>(26,27)</sup>, no es significativamente diferente entre los dos grupos de recién nacidos. Esta observación la podemos hacer extensiva a los índices corpusculares MCV, MCH y MCHC (Tabla 1).

Podemos concluir en base a nuestros hallazgos que: 1) la viscosidad relativa de la sangre se incrementa de forma progresiva con la edad gestacional, siendo el valor del hematocrito responsable en nuestra serie de este incremento; 2) en presencia de mínimos cambios en la viscosidad del plasma y volúmenes corpusculares, la viscosidad relativa en el recién nacido va a depender fundamentalmente del valor del hematocrito, tanto en recién nacidos pretérmino como a término.

## AGRADECIMIENTOS

Este estudio ha sido realizado con el apoyo de la Sección de Neonatología de la A.E.P. «Mi agradecimiento a quienes todo lo censuran, todo lo critican e intentan inundarlo todo de rutina; su actitud negativa ante la vida me marca día a día cual no es el camino».

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Leblanc MH, D'Cruz C, Pate K. Necrotizing enterocolitis can be caused by polycythemic hyperviscosity in the newborn dog. *J Pediatr* 1984;105:804-809.
- 2 Kotagal UR, Kleinman LI. Effect of acute polycythemia on newborn renal hemodynamics and function. *Pediatr Res* 1982;16:148-151.
- 3 Black V. Neonatal hyperviscosity syndromes. *Curr Probl Pediatr* 1987;17:73-130.
- 4 Forconi S, Pieragalli D, Guerrini M, Galligani C, Capelli R. Primary and secondary blood hyperviscosity syndromes and syndromes associated with blood hyperviscosity. *Drugs* 1987;3(2):19-26.
- 5 Stadler A, Linderkamp O. Flow behavior of neonatal and erythrocytes in narrow capillaries. *Microvasc Res* 1989;37:267-279.
- 6 Stadler A, Zilow EP, Linderkamp O. Blood viscosity and optimal hematocrit in narrow tubes. *Biorheology* 1990;27:779-788.
- 7 Gaehtgens P. Rheological properties and blood flow behavior in tube flow and vascular networks. *Monogr Atheroscler* 1990;15:160-169.
- 8 Uberos J, Muñoz A, Valenzuela A, Molina A, Ruiz C, Galdó G. Rheological behaviour of neonates blood at term with or without polycythemia. *Clin Hemorheol* 1994;14:585-590.
- 9 Taylor GI. The formation of emulsions in definable fields of flow. *Proc R Soc* 1934;146:501-519.
- 10 Linderkamp O, Ozanne P, Wu PYK, Meiselman HJ. Red blood cell aggregation in preterm and term neonates and adults. *Pediatr Res* 1984;18:1356-1360.
- 11 Foley ME, Isherwood DM, Menical GP. Viscosity, haematocrit, fibrinogen and plasma proteins in maternal and cord blood. *Br J Obst Gynaecol* 1978;85:500-504.

- 12 Reinhart WII, Danoff SJ, King RG, Chien S. Rheology of fetal and maternal blood. *Pediatr Res* 1985;19:147-153.
- 13 Riopel L, Fournon JC, Bard HA. A comparison of blood viscosity between the adult sheep and newborn lamb. The role of plasma and red blood cell type. *Pediatr Res* 1983;7:452-455.
- 14 Linderkamp O, Nelle M, Kraus M, Zilow EP. The effect of early and late cord-clamping on blood viscosity and other hemorheological parameters in full-term neonates. *Acta Paediatr* 1992;81:745-750.
- 15 Welch CR, Rampling MW, Anwar MA, Talbert DG, Rodeck CH. Gestational reference ranges for fetal haemorheological parameters. *Clin Hemorheol* 1994;14:93-103.
- 16 Chien S. Shear dependence of effective volume as a determinant of blood viscosity. *Science* 1970;168:977-978.
- 17 Riopel L, Fournon JC, Bard HA. Comparison of blood viscosity between the adult sheep and newborn lamb. The role of plasma and red blood cell type. *Pediatr Res* 1983;17:452-455.
- 18 Uberos J, Muñoz A, Valenzuela A, Bonillo A, Molina A, Rodríguez T, Molina JA. Valoración de la viscosidad del plasma en situaciones que cursan con un desbalance hídrico. *Arch Pediatr* 1993;44:124-128.
- 19 Boulot P, Brun JF, Fons C, El Bouhmedi A, Hedon MN, Viala JL, Orsetti A. Caractéristiques hémorhéologiques du sang foetal prélevé in utero par cordocentèse. *Rev Fr Gynecol Obstét* 1991;6(2 bis):154-157.
- 20 Muñoz A, Uberos J, Bonillo A, Valenzuela A, Puertas A, Narbona E, Sánchez R, Molina JA. Plasma and internal erythrocyte viscosity in umbilical artery and vein of premature infants with and without acute asphyxia. *Clin Hemorheol* 1994;14:75-82.
- 21 Brodersen R, Honoré B. Drug binding properties of neonatal albumin. *Acta Paediatr Scand* 1989;78:342-346.
- 22 Ambrus CM, Ambrus JL, Choi TS. The fibrinolytic system and its relationship to disease in the newborn. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1979;1:251.
- 23 Andrew M, Bhogal M, Karpatkin M. Factors XI and XII and prekallikrein in sick and healthy premature infants. *N Engl J Med* 1981;305:1130-1133.
- 24 Karitzki D, Pringsheim W, Kunzer W. Fibrinogen and fibrinolysis in the respiratory distress syndrome; observations during the first day of life. *Acta Paediatr Scand* 1970;59:281-287.
- 25 Escobedo A, Aznar J, Gilabert J, Parrillo JJ. Dysfunctional plasminogen in full term newborns. *Pediatr Res* 1980;14:1180-1185.
- 26 Chin S, King RG, Kaperonis AA, Usami S. Viscoelastic properties of sickle cells and hemoglobin. *Blood Cells* 1982;8:53-64.
- 27 Pfafrotf C, Wenby R, Meiselman IJ. Morphologic and internal viscosity aspects of RBC rheologic behavior. *Blood Cells* 1982;8:65-78.