

**Contribución al estudio del equilibrio  
hemorreológico neonatal: Valoración en el  
recién nacido en situación de normalidad,  
pretérmino, acidótico y poliglobúlico.**

**D. José Uberos Fernández**

**Octubre de 1991**

---

**Indice temático**


---

1	Indice temático	3
I	DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS	5
2	Dedicatoria	7
3	Agradecimientos	9
II	DIRECCION Y CERTIFICACIONES	11
4	Certificaciones	13
III	ABREVIATURAS	17
5	Abreviaturas	19
IV	INTRODUCCION	23
6	Introducción a la reología.	25
1	Introducción a la reología. . . . .	25
2	Conceptos básicos: Viscosidad y fluidez. . . . .	25
7	Comportamiento reológico de la sangre.	31
1	La sangre: Un fluido viscoelástico. . . . .	31
2	Métodos de medida de la viscosidad. . . . .	32
3	Importancia de la fracción proteica sobre la viscosidad plasmática. . . . .	34
4	Evolución histórica del concepto de hiperviscosidad. . . . .	35
5	Papel del fibrinógeno y su concentración en la reología sanguínea. . . . .	37
6	Influencia de las globulinas sobre la viscosidad plasmática. . . . .	39
7	Importancia de la seroalbúmina y su concentración sobre la viscosidad plasmática. . . . .	40
8	Comportamiento hemorreológico de la fase globular sanguínea. . . . .	40
9	Reología de la sangre a bajas tasas de cizalladura. . . . .	42
9.1	Repercusiones de la deformabilidad y agregabilidad eritrocitaria sobre la viscosidad sanguínea a bajas tasas de cizalladura. . . . .	46

---

9.2	Repercusiones del hematocrito sobre la viscosidad sanguínea a bajas tasas de cizalladura. . . . .	46
10	Comportamiento reológico de la sangre a altas velocidades de deformación. . . . .	48
10.1	Concepto de tixotropismo. . . . .	49
11	Influencia de la temperatura sobre la viscosidad. Ley de Arrhenius.	50
12	Influencia de la dieta y otros factores ambientales sobre la reología sanguínea. . . . .	51
13	Modificaciones hemorreológicas mediadas por enzimas. . . . .	51
14	Importancia de la serie blanca y plaquetaria en el síndrome de hiperviscosidad. . . . .	52
15	Anión GAP: Concepto y aplicaciones. . . . .	54
15.1	Utilidad clínica y de laboratorio de anión GAP. . . . .	54
16	Osmolalidad y osmolalal GAP: Concepto y aplicaciones. . . . .	55
<b>8</b>	<b>Morfología eritrocitaria. . . . .</b>	<b>57</b>
1	Modificaciones morfológicas de los hematíes. . . . .	57
2	Viscoelasticidad de la membrana. . . . .	59
2.1	Modelo de membrana celular: Bases físicas y bioquímicas.	60
2.2	Fluidez de las membranas celulares: Factores moduladores.	63
3	Viscoelasticidad del medio interno. . . . .	66
4	Deformabilidad eritrocitaria y flujo sanguíneo. . . . .	67
4.1	Micro y macrocirculación. Factores condicionantes del flujo. . . . .	68
5	Agregabilidad eritrocitaria y viscosidad de la sangre. . . . .	70
<b>9</b>	<b>Hemorreología y patología neonatal. . . . .</b>	<b>73</b>
1	Poliglobulia e hiperviscosidad. . . . .	73
2	Adaptación fisiológica a la hiperviscosidad. . . . .	77
3	Adaptación neurológica y cardiovascular a la hiperviscosidad. . .	77
4	Adaptación pulmonar a la hiperviscosidad . . . . .	78
5	Aparato digestivo e hiperviscosidad. . . . .	79
6	Hiperviscosidad y repercusiones renales. . . . .	80
7	Alteraciones hematológicas e hiperviscosidad. . . . .	80
<b>V</b>	<b>JUSTIFICACION Y OBJETIVOS . . . . .</b>	<b>81</b>
<b>10</b>	<b>Justificación y Objetivos . . . . .</b>	<b>83</b>
<b>VI</b>	<b>MATERIAL Y METODOS . . . . .</b>	<b>87</b>
<b>11</b>	<b>Material . . . . .</b>	<b>89</b>
1	Material de estudio. . . . .	89
1.1	Definición de variables. . . . .	90
2	Material de laboratorio. . . . .	100

<b>12 Métodos</b>	<b>101</b>
1 Método clínico. . . . .	101
2 Método analítico. . . . .	102
2.1 Recogida y conservación de las muestras. . . . .	102
2.2 Método de medida de la viscosidad plasmática. . . . .	103
2.3 Método de medida de la viscosidad intraeritrocitaria. . . . .	106
2.4 Medida de las seroproteínas por electroforesis en gel de agarosa. . . . .	106
2.5 Determinaciones hematocitométricas. . . . .	108
2.6 Determinación de electrolitos. . . . .	108
2.7 Determinación de la osmolalidad. . . . .	108
2.8 Cálculo del Osmolal GAP. . . . .	112
2.9 Determinación de gases y estudio ácido-base. . . . .	112
2.10 Cálculo del anión GAP. . . . .	112
3 Investigación documental. . . . .	113
3.1 Empleo de referencias bibliográficas. . . . .	114
4 Aplicaciones estadísticas. . . . .	114
4.1 Medidas de centralización. . . . .	114
4.2 Medidas de dispersión. . . . .	115
4.3 Medidas de forma. . . . .	115
4.4 Test de comparación de varias varianzas (Test de Barlett). ( $H_0 = \sigma_1^2 = \dots = \sigma_k^2$ ) . . . . .	116
4.5 Test de Kruskal-Wallis. . . . .	117
4.6 Comparaciones múltiples de parejas de muestras. Test de Bonferroni. . . . .	118
4.7 Recta de regresión y coeficiente de correlación. . . . .	119
4.8 Regresión múltiple. . . . .	120
4.9 Contraste de la diferencia entre coeficientes de correlación (transformación Z de Fisher). . . . .	120
4.10 Ajuste de curvas. . . . .	121
5 Anexo. . . . .	121
5.1 Reactivo de Dravkin: . . . . .	121
5.2 Gel SPE: . . . . .	121
5.3 Tampón barbital B-2: . . . . .	122
5.4 Teñidor azul: . . . . .	122
5.5 Solución ácido acético 5 %: . . . . .	122
5.6 Solución alcohol-ácido: . . . . .	122

**VII RESULTADOS** **123**

<b>13 Resultados</b>	<b>125</b>
1 Estadística descriptiva y presentación de los datos. . . . .	125
1.1 Medidas de tendencia central. . . . .	125
1.2 Medidas de dispersión. . . . .	125
1.3 Medidas de forma. . . . .	126
2 Inferencia estadística. . . . .	206

101	2.1	Análisis univariante. . . . .	206
101	2.1	Análisis univariante. . . . .	233
201	2.2	Análisis multivariante. . . . .	273
 <b>VIII DISCUSION</b>			<b>295</b>
<b>13 Discusión</b>			<b>297</b>
1		Consideraciones metodológicas . . . . .	297
2		Síndrome de hiperviscosidad . . . . .	299
	2.1	Generalidades. . . . .	299
3		Análisis de situaciones concretas. . . . .	302
	3.1	Variaciones hemorreológicas en muestras de cordón umbilical de recién nacido con y sin S.F.A. . . . .	302
	3.2	Evaluación hemorreológica en recién nacidos a término y en pretérminos. . . . .	310
	3.3	Variaciones hemorreológicas en sangre periférica de recién nacido con y sin S.F.A. . . . .	313
 <b>IX CONCLUSIONES</b>			<b>319</b>
<b>14 Conclusiones</b>			<b>321</b>
 <b>X BIBLIOGRAFIA</b>			<b>323</b>
<b>15 Bibliografía</b>			<b>325</b>

---

## Dedicatoria

---

A mi esposa *Ana María*, en recuerdo de horas pasadas, antesala de nuestro presente y nuestro futuro.

A *Héctor y Jorge*.

*"El conocimiento es de un orden más alto que los sentimientos; la conciencia de la vida es de un orden más alto que la vida. La ciencia nos dará sabiduría, la sabiduría nos revelará las leyes de la naturaleza, y el conocimiento de las leyes de la naturaleza nos conferirá una felicidad más allá de la felicidad".*

*F. Dostoyevsky.*

---

## Agradecimientos

---

Deseo expresar mi agradecimiento a un grupo de personas que de una forma u otra han hecho posible este trabajo.

Mi más sincero agradecimiento a la **Sección de Neonatología de la A.E.P.** por el apoyo moral y material que brindó a este proyecto de investigación en la XII Reunión Nacional de Medicina Perinatal celebrada en Valencia en Octubre de 1990.

Deseo además hacer público el reconocimiento de máximo agradecimiento:

Al **Prof. D. Juan Antonio Molina Font**, maestro y guía profesional para cuantos estamos vinculados al Departamento de Pediatría y hemos tenido ocasión de comprobar su labor diaria.

Al **Prof. D. Antonio Muñoz Hoyos**, Profesor Titular de Pediatría de la Facultad de Medicina e Investigador principal del Grupo de Investigación 114, pero sobre todo colaborador y amigo que ha sabido contagiar a cuantos con él trabajamos su entusiasmo y bien hacer.

Al **Prof. D. Eduardo Narbona López**, por su continua ayuda y buena disposición en las tareas clínicas e investigadoras.

Al **Prof. D. Jesús Nuñez del Carril**, Por haber puesto a nuestra disposición el Laboratorio de Investigaciones que tan acertadamente dirige.

Al **Prof. D. Antonio Molina Carballo**, Profesor Asociado de Pediatría y miembro investigador del Grupo de Investigación 114, que ha sabido transmitir constancia y entusiasmo a quienes comparten con él labores clínicas e investigadoras.

Al **Prof. D. Jesús Thomas Gómez**, Catedrático de Físico-química de la Facultad de Farmacia, que orientó con sabios consejos el desarrollo metodológico de este estudio.

A las **Dras. Rosa Sanchez y Antonia Blazquez** del departamento de bioquímica por su desinteresada ayuda en el desarrollo del proyecto.

A todo el personal de enfermería que de una forma u otra han participado en este trabajo. Y como no expresar mi reconocimiento en este punto a todos los compañeros y amigos del Departamento de Pediatría.



## Introducción a la reología.

### 1 Introducción a la reología.

Inicialmente el término "*biorreología*", se utilizó para referirse al comportamiento físico de la materia de los seres vivos, que desde un prisma estrictamente físico, estarían constituidos por un conjunto de medios viscoelásticos [1]. La biorreología, disciplina desarrollada inicialmente por Copley [2], traslada a los fluidos biológicos aquellas leyes del comportamiento de fluidos, conocidas entonces y que mucho antes enunciara Poiseuille (1797-1869). La ley de Poiseuille formula la relación existente entre un caudal circulante y el diámetro del tubo capilar a través del cual fluye; en esta ley se crean las bases de la física de fluidos actual, fundamento de la "*hemorreología*" o "*biorreología*".

Aunque, inicialmente la hemorreología centra su estudio en el conocimiento de la viscosidad y deformabilidad de los elementos sanguíneos. Hace apenas unas décadas empiezan a considerarse otros aspectos de interés en hemorreología, como "*agregabilidad*", "*viscosidad relativa*" y "*tasa de cizalladura*"; que, como se tratará mas adelante tienen interés para la comprensión y formulación de modelos hemorreológicos tanto en situación de normalidad como patológica.

### 2 Conceptos básicos: Viscosidad y fluidez.

Los líquidos, al igual que los gases, muestran una resistencia al flujo que se conoce como "*viscosidad*". Esta propiedad que se opone al movimiento relativo de moléculas contiguas del líquido o gas, puede considerarse para todos los efectos como "*rozamiento interno*" [3].

La comprensión teórica de las nociones de viscosidad y fluidez, requiere detenerse antes en los conceptos de "*deformación*", "*tensión*" y "*velocidad de deformación*".

Si suponemos una barra cilíndrica de longitud "L" y sección "S", como la que se muestra en la *Fig. 1*, y aplicando una fuerza "F" de dirección perpendicular a la sección "S", se dice que sobre la barra actúa una tensión normal " $\sigma$ ", que se define como la fuerza aplicada por unidad de sección; siendo sus unidades en el sistema CGS,  $\frac{\text{dinas}}{\text{cm}^2}$ .

$$\sigma = \frac{F}{S}$$

Si, por efecto de la fuerza "F" la barra pasa a tener una longitud mayor a la inicial (L +  $\Delta L$ ), por sufrir un alargamiento, hablaremos de "*deformación unitaria*" ( $\epsilon$ ), siendo este parámetro adimensional.

$$\epsilon = \frac{\Delta L \times L}{L}$$

Aquellos materiales que cuando se les aplica una fuerza sufren una deformación se les denomina "elásticos". Según de que material se trate la relación entre tensión y deformación será mayor o menor, siendo esta variabilidad característica propia del tipo de material en cuestión.

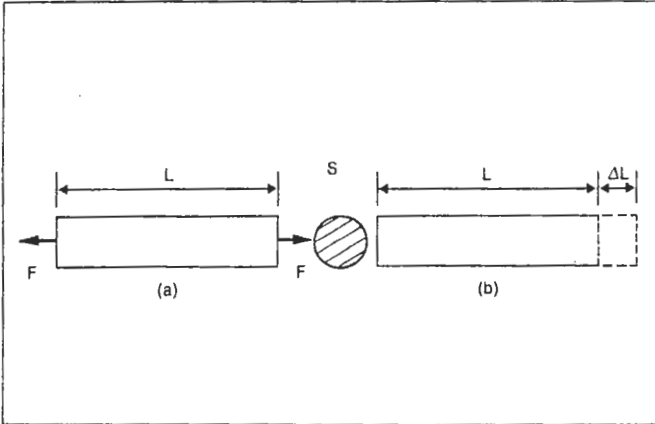


Fig. 1.- Ensayo de tracción.

Existen numerosos materiales en los que esta relación ( $\sigma - \epsilon$ ) es de proporcionalidad directa, siendo la constante de esta relación que se conoce como "módulo de elasticidad" ( $E$ ), diferente para cada material:

$$\sigma = E\epsilon$$

Consideremos ahora, una fuerza "F" que se aplica sobre la superficie del material, tal y como vemos en la Fig. 2; en este caso decimos que sobre el material en cuestión actúa una tensión tangencial o "tensión de cizalladura" ( $\tau$ ), definida como sigue:

$$\tau = \frac{F'}{S'}$$

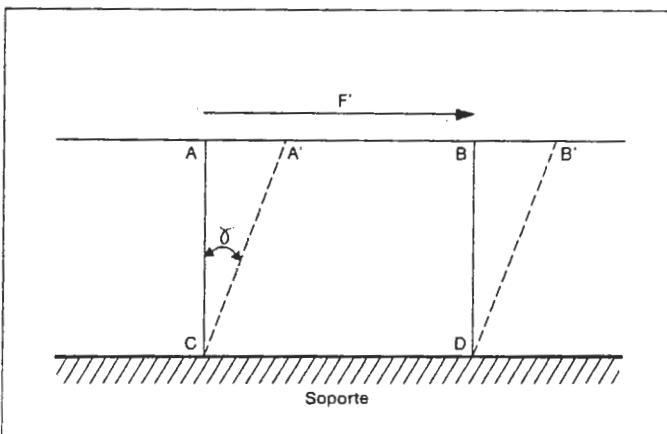


Fig. 2.- Ensayo de cizalladura.

Las unidades de la tensión de cizalladura, lo mismo que veíamos para la tensión normal, son  $\frac{\text{dinas}}{\text{cm}^2}$ . Por efecto de la fuerza  $F'$ , o de la tensión de cizalladura " $\tau$ " aplicada, el material sufre una deformación que se mide por el ángulo " $\alpha$ ".

El comportamiento de los materiales fluidos a los que se les aplica una tensión de cizalladura tiene unas connotaciones especiales; así, vemos que la deformación de los fluidos no es finita, como sería el caso de los materiales elásticos, sino continua; es decir, no se alcanza una deformación dada tras la aplicación de la fuerza ( $F'$ ), sino que, mientras se mantenga la fuerza la deformación va a ir aumentando con el tiempo. Ésta circunstancia, que nos sirve para definir a un material fluido, nos indica que la respuesta de un fluido a la tensión de cizalladura se analiza observando como se deforma el material en relación al tiempo. Surge de esta forma el concepto de "*velocidad de deformación*" ( $\dot{\gamma}$ ), definida como la variación de la deformación con el tiempo.

$$\dot{\gamma} = \frac{d\gamma}{dt}$$

Un fluido queda definido pues, como aquel material que al someterse a una tensión de cizalladura dada, sufre una deformación continua, a la vez que muestra una relación entre la tensión de cizalladura y la velocidad de deformación. Así, a una determinada tensión de cizalladura, los fluidos responden con una velocidad de deformación característica para cada tipo de fluido. Considerándose como fluidos de comportamiento "newtoniano" aquellos en los que la relación entre tensión de cizalladura " $\tau$ " y velocidad de deformación " $\dot{\gamma}$ " es de proporcionalidad directa; definiéndose en este caso la constante de proporcionalidad del fluido como la "viscosidad" ( $\eta$ ):

$$\eta = \frac{\tau}{\dot{\gamma}}$$

La viscosidad, que se define como la resistencia de un fluido a su deslizamiento, se debe a la fricción interna generada por capas adyacentes del fluido, las cuales se mueven unas en relación con otras [3]. Al recíproco del coeficiente de viscosidad se denomina "fluidez" ( $\phi$ ):

$$\eta = \frac{\tau}{\dot{\gamma}} \left( \frac{1}{\phi} \right)$$

A partir de las unidades de medida de  $\tau$  en el sistema C.G.S. ( $\frac{\text{dinas}}{\text{cm}^2}$ ; y de  $\dot{\gamma}$  ( $\frac{1}{\text{seg}}$ ), surge la unidad de medida de la viscosidad, el poise (ps):

$$1\text{ps} = \frac{\text{dina/cm}^2}{1/\text{seg}}$$

La relación entre  $\tau$  y  $\dot{\gamma}$  (Fig. 3), se representa gráficamente en forma de reogramas, donde la velocidad de deformación ( $\dot{\gamma}$ ), figura en abscisas y la tensión de cizalladura ( $\tau$ ), en ordenadas. Los fluidos newtonianos, (Fig. 3), muestran un reograma que característicamente consiste en una línea recta; donde la viscosidad ( $\eta$ ), viene representada por la pendiente ( $\alpha$ ):

$$\eta = \text{tg}\alpha = \frac{\tau}{\dot{\gamma}}$$

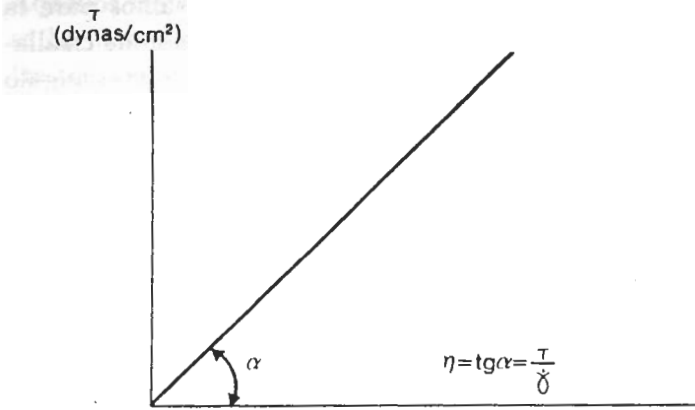


Fig. 3.- Reograma de un fluido newtoniano.  $\eta$  = viscosidad.

Diversos líquidos biológicos, en especial aquellos pertenecientes a los denominados fluidos multifásicos, muestran un comportamiento no newtoniano, que a diferencia de los fluidos newtonianos, no se pueden definir indicando sólo su viscosidad, sino que además, en los fluidos no newtonianos es preciso conocer, en cada caso: el tipo de comportamiento del fluido (TABLA I), la tensión de cizalladura y el valor de viscosidad. De ésta forma, el concepto de viscosidad que veíamos para los fluidos newtonianos se ve reemplazado por el de "viscosidad aparente" ( $\eta_{ap}$ ), o relación entre  $\tau$  y  $\dot{\gamma}$ :

$$\eta_{ap} = \frac{\tau}{\dot{\gamma}}$$

Según se muestra en la Fig. 4, la viscosidad aparente se modifica con la velocidad de deformación, al contrario de lo que ocurre en los fluidos newtonianos, donde la viscosidad aparente es constante.

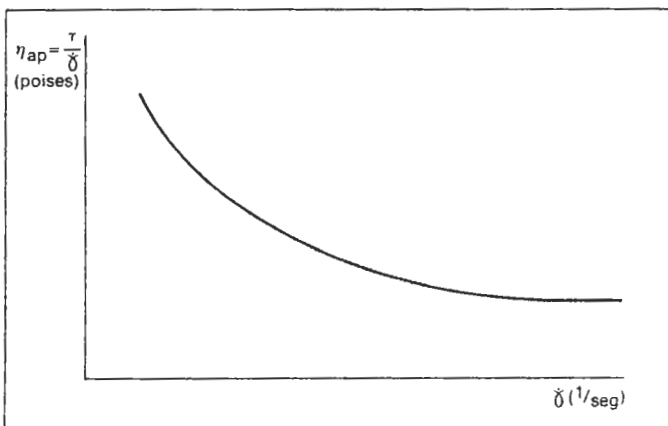


Fig. 4.- Relación viscosidad aparente ( $\eta_{ap}$ ) / velocidad de deformación ( $\dot{\gamma}$ ).

Los tipos principales de fluidos no newtonianos son: los fluidos plásticos y los pseudoplásticos (TABLA I). Los fluidos plásticos se caracterizan porque

precisan de una tensión umbral para comenzar a fluir; el reograma de un fluido plástico va a ser diferente del reograma de un fluido newtoniano, como se muestra en la Fig 5; precisándose de una tensión de cizalladura prefijada y propia de cada fluido para que puedan fluir. Si la tensión aplicada es inferior a " $\tau_0$ ", el valor de la velocidad de deformación es nulo y por tanto, el material no fluye.

De los modelos plásticos que figuran en la TABLA I, el modelo de Casson es el mas empleado en el estudio del comportamiento no newtoniano de la sangre. Los materiales pseudoplásticos no poseen tensión umbral y la viscosidad aparente ( $\eta_{ap}$ ), disminuye con la velocidad de deformación; de tal forma, que su viscosidad es menor cuando fluyen con mayor rapidez. Algunos fluidos orgánicos, tal es el caso del líquido cefalorraquídeo, tienen un comportamiento no newtoniano de éste tipo [4];

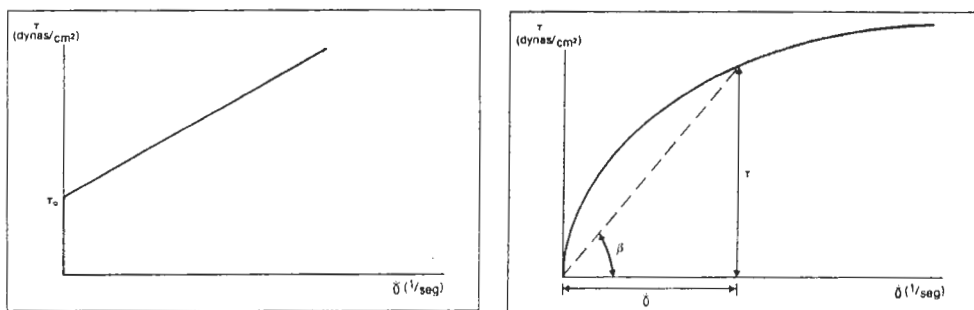


Fig. 5.- Reograma de un plástico de Bingham (izquierda) y de un fluido pseudoplástico (derecha)

TABLA I: Principales tipos de comportamiento fluido		
Tipo de comportamiento	Ecuación	Parámetros
Newtoniano	$\tau = \eta \dot{\gamma}$	$\eta$ (viscosidad)
No newtoniano		
Plástico de Bingham	$\tau = \tau_0 + \eta_p \dot{\gamma}$	$\tau_0, \eta_p$
Plástico de Casson	$\sqrt{\eta} = \sqrt{\eta_0} + \sqrt{\eta_c} \sqrt{\dot{\gamma}}$	$\tau_0, \eta_c$
Pseudoplástico	$\tau = K \dot{\gamma}^n$	$K, n$

---

## Comportamiento reológico de la sangre.

---

### 1 La sangre: Un fluido viscoelástico.

La sangre, como todos los fluidos viscoelásticos, debe considerarse bajo dos aspectos: flujo y deformabilidad. Ambos factores, debidamente interrelacionados deben permitirnos explicar tanto el comportamiento como la funcionalidad sanguínea [5].

Existen distintos tipos de fluidos dependiendo de si, en atención a su estado físico, consideramos el número de fases que los componen. De ésta forma, la sangre la podemos encuadrar dentro del grupo de los denominados fluidos multifásicos, con una fase sanguínea dispersa en suspensión y otra continua o plasmática. La fase, considerada dispersa, podemos encontrarla de dos formas: en estado de dispersión total y en estado de agregación. Diversos elementos de la fase continua interactúan con elementos de la fase dispersa y determinan un estado de mayor o menor agregabilidad, y por tanto, de mayor o menor viscosidad sanguínea [6] [7]. El plasma o fase continua, puede encontrarse, de igual forma, disperso o peptidizado; determinado éste, por un estado de mayor o menor agregabilidad molecular. Las macromoléculas que componen el plasma muestran una transición continua de una fase a otra [8].

Una de las propiedades mas llamativas de la sangre es la de fluir con una viscosidad no muy superior a la del plasma, pese a estar constituida en la mayor parte de los casos por un volumen celular superior al 50 %; es decir, la viscosidad sanguínea final, no es proporcional a las viscosidades plasmáticas e intraeritrocitarias. Éste efecto, descrito en su día por Fahreus y Linqvist [8], parece estar determinado por la deformabilidad de la membrana del hematíe y su viscosidad interna, aunque carecemos de información sobre la importancia relativa de cada uno de estos factores.

El flujo sanguíneo en capilares de vidrio de  $13 \mu$  de diámetro se comporta de forma diferente en función del diámetro del capilar. La razón de éste hecho es que a diámetros de  $9 \mu$  el flujo discurre en una sola fila de hematíes, en tanto a diámetros de  $20 \mu$  o mayores, el flujo discurre en varias filas. Se considera como punto crítico, intermedio entre estas dos situaciones, el diámetro de  $12.5 \mu$ . El efecto de Fahreus se aprecia de forma máxima cuando el diámetro del capilar esta comprendido entre  $10$  y  $20 \mu$  [9].

Esencialmente se dispone de dos métodos electroforéticos para el estudio y separación de las proteínas del plasma. El primero de ellos es la "electroforesis libre de frente móvil", ampliamente revisado por Longswoth en 1942 [10]; el segundo es la electroforesis en gel de almidón o papel, ampliamente utilizado en nuestros días. El conocimiento de los constituyentes proteicos del plasma deriva de otros métodos de fraccionamiento como los desarrollados inicialmente por

Cohn en 1950 [11]. El plasma esta constituido por una suspensión macromolecular de proteínas y una solución diluida de sales, además de una muy pequeña cantidad de otras sustancias, como pueden ser hormonas y otros productos de importancia metabólica.

En líneas generales y siguiendo las directrices del Comité Internacional para Estandarización Hematológica [12], el plasma puede considerarse para todos los efectos como un fluido con un comportamiento reológico de tipo newtoniano; es decir, la relación entre la tensión de cizalladura ( $\tau$ ), y la velocidad de deformación ( $\dot{\gamma}$ ), es de tipo lineal; por lo que, desde un punto de vista puramente reológico, ésta fase sanguínea queda definida por el valor de su viscosidad [3]. Este hecho, hace que la valoración de la viscosidad plasmática se realice de forma mas fiable con viscosímetros del tipo capilar [12][13]. No obstante se han utilizado también viscosímetros de tipo cono-plato y cilíndricos o coaxiales [14][15].

## 2 Métodos de medida de la viscosidad.

El estudio de la viscosidad plasmática se inicia en el presente siglo con los trabajos de Hess [16], quien desarrolló un modelo de viscosímetro capilar que luego sería utilizado durante bastante tiempo.

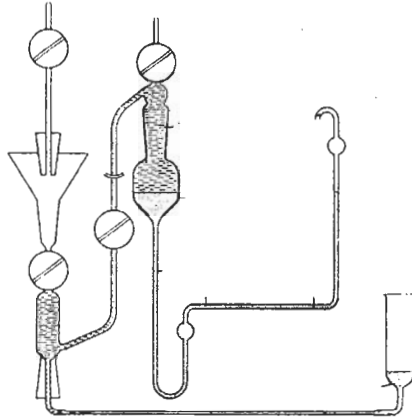


*Fig. 6.- Viscosímetro de Ostwald.*

El viscosímetro de Ostwald, de características similares y que se muestra en la *Fig 6.*, presenta como contrapartida a su facil manejo y alta fiabilidad, requerir volúmenes de muestra excesivamente elevados como para efectuar medidas rutinarias con fluidos biológicos. Algunos años mas tarde se desarrolla un normograma que permite calcular la relación albúmina/globulina a partir de los valores de viscosidad plasmática [17]. Pese a que se descubren algunas correlaciones de interés clínico entre las enfermedades infecciosas e inflamatorias habituales y viscosidad plasmática; hecho que ha podido ser ratificado mas recientemente [13]; sería el método de la velocidad de eritrosedimentación, desarrollado por Fahreus [18], el que se impone y goza de mayor difusión. El

estudio de la viscosidad plasmática no logra implantarse en clínica al no existir una adecuada estandarización del método.

Harkness [19], ya en 1963, sistematiza la técnica y diseña un modelo de viscosímetro que goza de gran difusión, siendo el modelo de viscosímetro capilar utilizado en nuestros días para estudios en fluidos orgánicos. El diagrama original de este viscosímetro, publicado inicialmente en la revista *Lancet* en 1963, se muestra en la *Fig. 7*.



*Fig. 7.- Esquema del viscosímetro de Harkness. (Reproducción del esquema original publicado en la revista Lancet en 1963, Vol 10, pág 280 [19]).*

En general, los viscosímetros utilizados para los estudios reológicos pueden agruparse en dos grandes tipos:

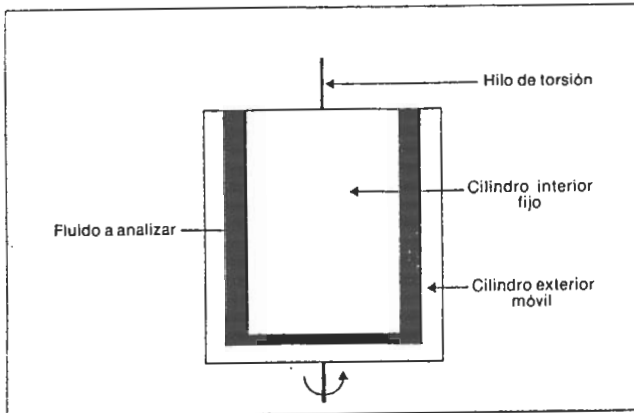
- (a) Viscosímetros capilares en los que se hace pasar el fluido por un tubo.
- (b) Viscosímetros de tipo rotatorio en los que la parte móvil del viscosímetro gira en torno a un eje.

Los viscosímetros de tipo capilar suelen emplearse únicamente para el estudio de aquellos fluidos con comportamiento newtoniano. Además de los tipos ya descritos, existen otros de menor predicamento como el de Cannon, Fenske y el primitivo de Hess. El funcionamiento de los viscosímetros capilares se basa en la ley de Poiseuille a la que ya hemos hecho alusión en apartados anteriores. Los viscosímetros de tipo rotatorio pueden ser de dos clases:

- (a) Viscosímetros de cilindros coaxiales.
- (b) Viscosímetros de tipo cono-plato.

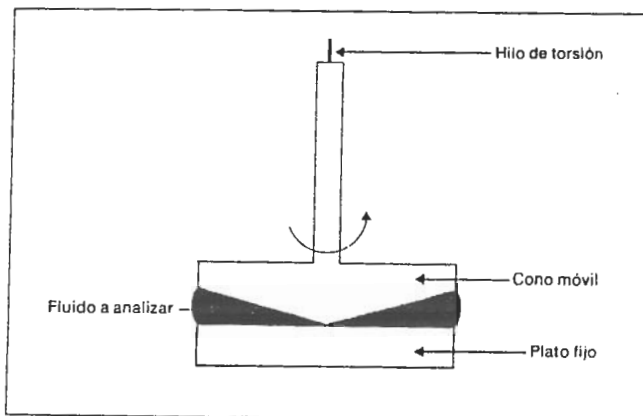
Los modelos de cada uno de éstos viscosímetros se muestran en la *Fig. 8* y *Fig. 9*. En los viscosímetros de cilindros coaxiales se coloca la muestra que hay que analizar entre dos cilindros concéntricos, uno de los cuales es giratorio. Modificando la rapidez de rotación, se pueden aplicar al fluido diferentes velocidades de deformación ( $\dot{\gamma}$ ); el cilindro central es fijo y a través de un hilo de torsión se miden las resultantes de las tensiones de cizalladura ( $\tau$ ).





*Fig. 8.- Viscosímetro de cilindros coaxiales.*

Los viscosímetros de tipo cono-plato constan de un plato fijo y de un cono móvil al que se le pueden imprimir diferentes velocidades de rotación, lo que determina que sobre el fluido interpuesto entre cono y plato, actúen también las correspondientes velocidades de deformación.



*Fig. 9.- Viscosímetro cono-plato.*

### 3 Importancia de la fracción proteica sobre la viscosidad plasmatica.

Aparte de sus funciones específicas, las proteínas plasmáticas desempeñan algunas funciones generales; así, mantienen el volumen plasmático y con él regulan la viscosidad de la sangre, ejerciendo una presión oncótica que tiende a recuperar fluido tisular para llevarlo de nuevo a la sangre.

Entre los componentes de la sangre figuran dos de los mecanismos de defensa mas importantes del organismo: los anticuerpos y el sistema de coagulación de la sangre. Además, es bien sabida su función nutritiva con respecto a los tejidos,

ya que las proteínas plasmáticas se incluyen en la reserva general metabólica de aminoácidos del organismo. Las proteínas poseen importancia adicional en el transporte de un gran número de materiales como lípidos, fármacos, metales, etc.

Las proteínas son macromoléculas constituidas por muchos restos de aminoácidos unidos por enlaces peptídicos entre sus grupos  $\alpha$ -amino y carboxilo. Serán, por tanto, portadores de cargas eléctricas en sus grupos terminales amino y carboxilo, y también en mayor medida, sobre los grupos ácidos y básicos de sus cadenas laterales. Dependiendo del pH de la disolución, el segundo grupo carboxilo de los restos de ácido aspártico y glutámico se cargará o no negativamente, igual que los sulfhidrilos de las cisteínas y los hidroxilos de las tiroxinas. A la inversa, los grupos básicos de arginina, lisina e histidina pueden transportar cargas positivas. Por tanto, a bajo pH habrá mas restos cargados positiva que negativamente. Este hecho aislado puede explicar la diferente tendencia de las proteínas a agregarse en función de los cambios físicos de su entorno, en especial del pH.

#### 4 Evolución histórica del concepto de hiperviscosidad.

La asociación de una elevada hiperviscosidad sérica con una marcada hiper-gammaglobulinemia fue reconocida hace ahora casi 50 años [20]. Entre los años 1932 y 1937, diversos autores entre los que figuran Reismann, Magnus-Levy, y Albers, refieren un incremento de la viscosidad sérica en pacientes con mieloma múltiple.

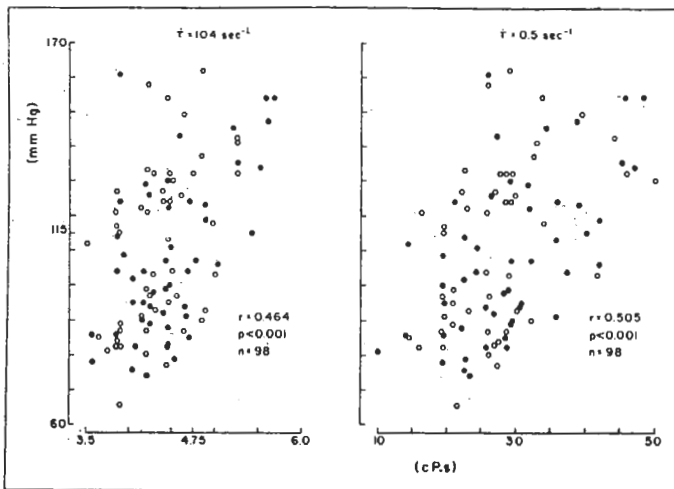


Fig. 10.- Relación viscosidad sanguínea ( $\eta$ ) y tensión arterial en sujetos sanos y con hipertensión arterial no tratada; para altas (izquierda) y bajas (derecha) tensiones de cizalladura ( $\tau$ ). Círculos: con hematocritos iguales; puntos con hematocritos diferentes.

(Tomado de American Journal of Medicine 19881; Vol 70, pág 1199 [21])

En 1944, Waldenström refiere un aumento de la viscosidad en pacientes con macroglobulinemia. Mas recientemente, se ha referido un incremento tanto en la viscosidad sanguínea, como plasmática en sujetos hipertensos no tratados, que parece deberse en gran medida, al incremento de la concentración plasmática de fibrinógeno, y al aumento del hematocrito.

La magnitud de las diferencias de viscosidad entre sujetos normales e hipertensos se incrementa conforme es menor la aceleración aplicada al fluido o "tasa de cizalladura" (Fig. 10); éstas modificaciones se han querido explicar en función de los cambios de hematocrito ocurridos en éstos pacientes y en sujetos normales [21]. Lo cierto es que, comparando las viscosidades sanguíneas en sujetos hipertensos y normales, y para un mismo valor de hematocrito, no parece que la diferencia de los valores de hematocrito sea un factor crítico a la hora de explicar éstos cambios [21] [22].

Situaciones hematológicas especiales, tal es el caso de la drepanocitosis, suponen modificaciones morfológicas que indudablemente significan cambios importantes en la reología sanguínea. El fibrinógeno, según se ha comunicado en diversos trabajos [23] [24], podría jugar un importante papel en las crisis de drepanoformación. Estos mismos autores sugieren que la anormal reología sanguínea durante las crisis drepanocíticas, no sería mas que el resultado de una anormal relación entre las proteínas de membrana eritrocitaria y las proteínas plasmáticas, en especial el fibrinógeno. El suero sanguíneo, después de separada la fibrina, contiene varias proteínas que son separables por diversas técnicas [25] y que trataremos seguidamente.

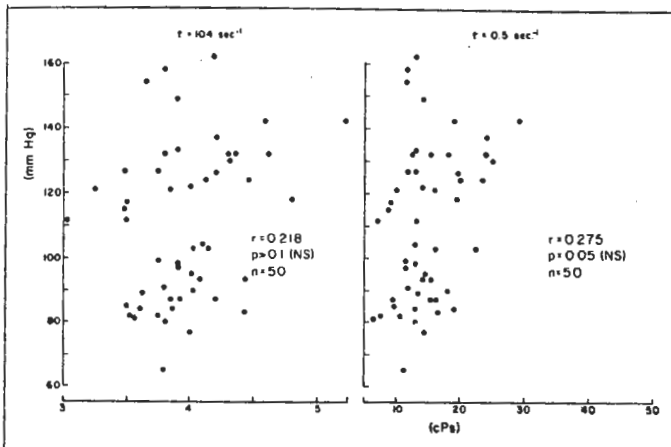
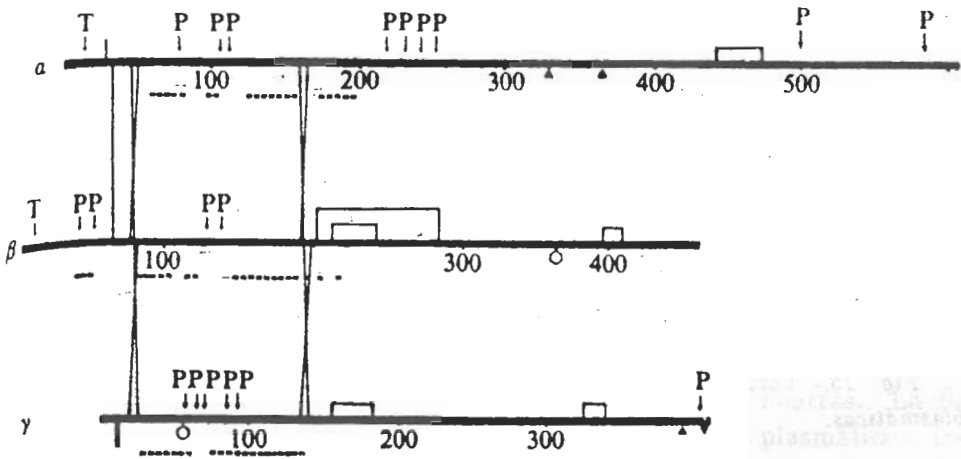


Fig.11.- Relación entre viscosidad sanguínea ( $\eta$ ) y tensión arterial en sangre desfibrinada de sujetos sanos y con hipertensión arterial para valores constantes de hematocrito [21].

## 5 Papel del fibrinógeno y su concentración en la reología sanguínea.

El plasma sanguíneo contiene en solución coloidal una cantidad de proteínas que puede modificarse según la edad. Así, mientras en un adulto oscila entre 7 y 8 g/dl, el recién nacido muestra durante las primeras horas de vida una cantidad de proteínas ostensiblemente menor: 4.5 a 8 g/dl.

Durante el proceso de coagulación sanguínea se separa fibrinógeno del plasma, al transformarse en fibrina. El fibrinógeno es una molécula de unos 340.000 daltons, lo que se corresponde con aproximadamente unos 3000 aminoácidos. La arquitectura de ésta molécula, la hace susceptible de un tipo de hidrólisis independiente del enzima y por tanto dependiente sobre todo de la vulnerabilidad del sustrato [26]. Como se muestra en la *Fig. 12*, la molécula de fibrinógeno consta de dos grupos de tres cadenas distintas conectadas por puentes disulfuro; éstas cadenas se denominan:  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ . El estudio de las secuencias que separan los anillos disulfuro demuestra que los aminoácidos con cadenas hidrofóbicas se repiten periódicamente; lo que sugiere una disposición en hélice alfa. Estas secuencias parecen conducir a la formación de una fibra de tres hebras, en la que todos los grupos laterales de naturaleza hidrofílica se dirigen hacia el medio acuoso y la mayoría de las cadenas hidrofóbicas se orientan hacia el interior. Las únicas regiones de importante estructura alfa helicoidal parecen ser las regiones comprendidas entre anillos disulfuro. Las regiones carboxiterminales de las cadenas  $\beta$  y  $\gamma$  muestran gran similitud, manifestándose muy plegadas y constituyendo regiones compactas. En cambio, las regiones carboxiterminales de las cadenas alfa se encuentran desplegadas, tienen una naturaleza polar y constituyen una protuberancia que hidrolizan fácilmente distintas proteasas [27].



*Fig. 12.- Estructura molecular del fibrinógeno. Lugares de unión: trombina (T), plasmina (P) y puntos de torsión helicoidal ( $\approx$ ).* (Reproducción original de la revista Nature, Vol 280, 9 de Agosto de 1979, pág 466).

La molécula de fibrinógeno tiene en el hombre un exceso de 26 cargas negativas que no se encuentran distribuidas de forma uniforme a lo largo de la-

molécula, encontrándose la mayor parte en el dominio central. La liberación de los dos "fibrinopéptidos A" durante el proceso de hidrólisis se reduce el exceso de cargas negativas del dominio central de -8 a -1. Cuando se liberan los fibrinopéptidos B, el dominio central queda polarizado con un exceso de cargas positivas. Las regiones constituidas por hélices enrolladas tienen aproximadamente el mismo número de cadenas laterales cargadas positivamente y negativamente, lo que está de acuerdo con la idea de que tales zonas de conexión no están implicadas en las interacciones intermoleculares [28]. La mayor influencia sobre la viscosidad parece ejercerla el fibrinógeno, por un lado, a consecuencia de su mayor peso molecular y su mayor facilidad para la formación de multímeros; de otro lado, por su interacción con las membranas eritrocitarias, determinando su agregación y, por tanto, un incremento de la viscosidad sanguínea. Otras proteínas de importancia a la hora de determinar la viscosidad plasmática y sanguínea son las gammaglobulinas y la albúmina [29]. La influencia de las diferentes moléculas proteicas sobre la viscosidad sanguínea parece estar condicionada por varios hechos: De un lado, el aspecto ya comentado del peso molecular, o mejor, del volumen molecular; de otro lado, de la tensión de cizalladura o tensión tangencial aplicada al fluido ( $\tau$ ). Como se aprecia en las Fig. 10 y Fig. 11, la tensión de cizalladura modifica la viscosidad aparente de la sangre; de tal forma, que a bajas tensiones de cizalladura la influencia del fibrinógeno sobre la viscosidad sanguínea es directamente proporcional, hasta llegar a concentraciones de fibrinógeno próximas a los 0.6 g/dl. A partir de éstos valores, consecutivos aumentos del fibrinógeno no conllevan aumentos paralelos de la viscosidad [6].

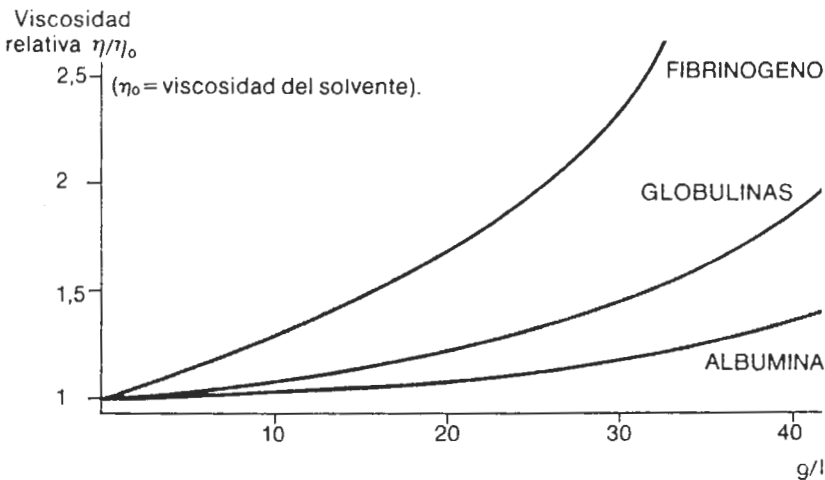


Fig. 13.- Variaciones de la viscosidad relativa con la concentración de proteínas plasmáticas.

Según se refleja en la Fig. 13, otras fracciones proteicas, como las  $\alpha_1$ -globulinas y las  $\beta$ -globulinas, pueden tener así mismo, repercusiones sobre la viscosidad sanguínea no despreciables. El volumen molecular de las proteínas y la adsorción de aquellas sobre las superficies eritrocitarias determinan la formación de agregados eritrocitarios; a este respecto, el fibrinógeno, molécula de aproximadamente 150 Å de longitud, con un diámetro de 45 x 9 nm. Es la

el efecto del fibrinógeno, teniendo poco efecto por sí mismas sobre la viscosidad plasmática.

Las gammaglobulinas tienen sus puntos isoeléctricos a valores superiores a las de cualquier otra proteína plasmática principal. Por inmunolectroforesis se distinguen en el suero una treintena de proteínas de las que sólo cinco de ellas tienen actividad de anticuerpo. Las inmunoglobulinas difieren unas de otras en:

- (a) Movilidad electroforética.
- (b) Solubilidad en función de la concentración salina.
- (c) Constante de sedimentación por ultracentrifugación.
- (d) Peso molecular.
- (e) Comportamiento cromatográfico.

Todos éstos factores influyen sobre algunas variables hemorreológicas en forma similar al fibrinógeno [30].

## 7 Importancia de la seroalbúmina y su concentración sobre la viscosidad plasmática.

De entre las proteínas plasmáticas principales, la seroalbúmina es la molécula de menor tamaño, pero también es la que tiene mayor movilidad electroforética hacia el ánodo a valores de pH neutro o ligeramente alcalinos. A pH de 7.4, transporta una carga neta de -18. Se trata de una molécula muy soluble y sólo se puede precipitar de sus disoluciones por saturación con sulfato de amonio. Esta molécula es mucho menos asimétrica que las gammaglobulinas o el fibrinógeno, y como consecuencia sus soluciones tienen una viscosidad inferior a la de aquellas [8]. Dada su abundancia relativa en el plasma y su peso molecular relativamente reducido, la seroalbúmina es responsable del 75-80 % de la presión oncótica total debida a las proteínas plasmáticas. La elevada carga negativa residual de la molécula de albúmina a pH 7.4 la hace muy hidrófila, lo que incrementa su efecto oncótico.

## 8 Comportamiento hemorreológico de la fase globular sanguínea.

La sangre es un fluido esencial para el transporte de las sustancias necesarias para el metabolismo celular y los productos de degradación metabólica. Para ejercer esta función la sangre debe cumplir un requisito imprescindible a nivel del sistema circulatorio: ser capaz de fluir.

El estudio de la hemorreología, es en definitiva el estudio del flujo sanguíneo y de sus modificaciones. Todos los estudios clínicos sobre policitemia e hiperviscosidad utilizan sangre periférica para éste fin. La correlación entre los valores obtenidos por punción capilar y venosa es pobre, particularmente durante el periodo neonatal precoz. Los hematocritos obtenidos por punción venosa pueden

resultar hasta un 30 % menores que los obtenidos por punción capilar. No obstante, no parece existir variabilidad para los valores de hemoglobina en ambos casos. Algunos factores que incrementan las diferencias venosa-periférica son: prematuridad, bajo peso al nacimiento, acidosis y una masa celular sanguínea baja [31][32]. El flujo periférico y la presión arterial sistólica parecen depender entre otros factores del cociente entre hematocrito periférico y venoso; un valor elevado de éste se relaciona con un bajo flujo periférico [33].

En el neonato los valores de hematocrito sufren modificaciones dinámicas desde el nacimiento y en las horas que siguen al clampaje del cordón umbilical. Así, parece ser que las cifras máximas de hematocrito se obtienen a las 4 horas de vida; el incremento observado puede ser de hasta un 20 %. Estos valores se estabilizan posteriormente y a las 12-18 horas posteriores al nacimiento son ya sólo un 2 % superiores a las del momento del parto [34]. No debe extrañarnos a la vista de estos hechos, que la policitemia venosa sea fácilmente sobrevalorada. A hematocritos del 50 % parece existir un aumento significativamente mayor de la viscosidad en sangre entera de adultos, respecto de los valores obtenidos en neonatos; los aumentos del hematocrito, hasta valores próximos al 65 % hacen desaparecer estas diferencias entre viscosidades del adulto y del neonato [15]. La viscosidad relativa (cociente entre viscosidad sanguínea y plasmática) a altas tasas de cizallamiento y para un hematocrito del 50 % es mayor para el neonato que para el adulto; si resuspendemos los eritrocitos neonatales en plasma de adulto estas diferencias desaparecen [33], ello nos indica la gran importancia que el plasma tiene sobre la reología sanguínea.

A pesar del mayor valor medio del hematocrito en recién nacidos a término y pretérmino, la agregabilidad eritrocitaria resulta menor en recién nacidos que en adultos, ello podría deberse a la mayor viscosidad plasmática existente en sujetos adultos, resultado de una concentración de proteínas mayor que en el recién nacido. Aunque no parecen existir diferencias sexuales en cuanto a viscosidad plasmática y agregabilidad, el hematocrito sí muestra diferencias significativas, siendo mayor en hombres que en mujeres [35].

Son dos las técnicas habituales de medida del hematocrito. La técnica usual de screening en recién nacidos es la determinación del microhematocrito por centrifugación. Los resultados así obtenidos son rápidos, precisos y fácilmente reproducibles; siendo necesario realizar una corrección por el volumen de plasma que pudiera quedar atrapado entre las células. El segundo método consiste en la utilización de un contador electrónico de partículas; en éste método el hematocrito se calcula a partir del número de hematíes y la concentración de hemoglobina. Existe una correlación bastante elevada entre ambas técnicas, particularmente en el rango de hematocritos normales. Para hematocritos mayores del 65 % la diferencia entre ambas técnicas puede ser del 3 al 5 % [36].

La aplicación de modelos hemorreológicos al estudio de la sangre (TABLA I), tropieza inicialmente con la dificultad propia del estudio de un fluido multifásico, donde las modificaciones de cada uno de sus constituyentes repercuten sobre la hemorreología de las restantes variables y del conjunto sanguíneo. El comportamiento reológico de la sangre es diferente según se consideran velocidades de cizallamiento altas o bajas. De forma que, a altas velocidades de cizallamiento podemos considerarla para todos los efectos como un fluido new-

toniano, en tanto para bajas velocidades de cizallamiento el comportamiento de la sangre entera es no newtoniano [37].

Al valor de la velocidad de deformación en que se produce el cambio de un comportamiento a otro, se conoce como "*velocidad de deformación crítica*", y sus valores normales son de 60 a 100  $s^{-1}$  (Fig. 13). Así, para altas velocidades de deformación, podemos afirmar que la viscosidad aparente es constante y coincide con la viscosidad newtoniana.

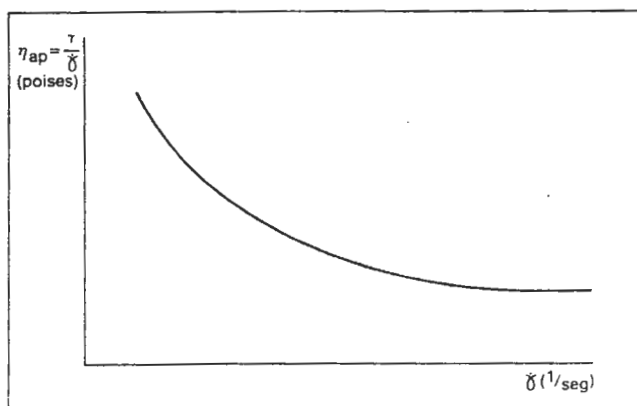


Fig. 14.- Variación de la viscosidad aparente ( $\eta_a$ ) de la sangre con la velocidad de deformación.

El comportamiento reológico de la sangre a pequeñas velocidades de deformación se caracteriza por el aumento de la viscosidad aparente cuando la velocidad de deformación disminuye, o por la disminución de la viscosidad aparente cuando aumenta la velocidad de deformación; o lo que es lo mismo: "*la sangre es menos viscosa cuando fluye a mayor rapidez*".

En virtud de las múltiples fuerzas de atracción, en condiciones estáticas, la sangre forma una malla tridimensional por agregación de hematíes (pilas de monedas). Desempeñan un importante papel a éste respecto:

- (a) Las fuerzas electrostáticas.
- (b) Las fuerzas de tensión superficial.
- (c) Las fuerzas creadas a través de las proteínas plasmáticas [31] [37] [38].

Este mecanismo de agregación-desagregación eritrocitaria, que es reversible, parece ser el determinante fundamental del comportamiento no newtoniano de la sangre a bajas tasas de cizallamiento, debiéndose al equilibrio dinámico existente entre el tamaño de los agregados y la tensión de cizalladura.

## 9 Reología de la sangre a bajas tasas de cizalladura.

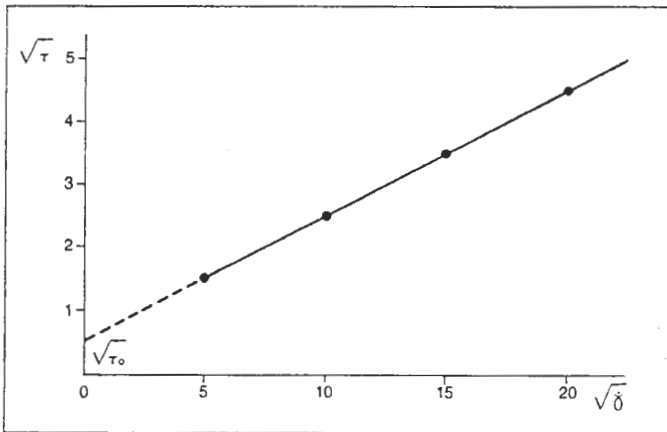
Los factores que influyen sobre la viscosidad sanguínea pueden agruparse en plasmáticos y globulares. Los factores plasmáticos vienen representados glo-



balmente por el valor de la viscosidad plasmática, parámetro éste de comportamiento newtoniano, y por tanto, no modificable con la tensión de cizalladura. Entre los factores eritrocitarios destacan parámetros macrohemorreológicos como: el hematocrito, y sus interacciones con los factores plasmáticos del tipo de las proteínas; los parámetros microhemorreológicos serían:

- (a) Agregabilidad eritrocitaria.
- (b) Deformabilidad eritrocitaria.
- (c) Viscosidad intraeritrocitaria.

Todos estos parámetros son globalmente representados por la viscosidad de la sangre [3]. De entre los modelos experimentales aplicables al estudio del comportamiento de la sangre (TABLA II) a bajas velocidades de deformación, el que mejor se adapta al comportamiento reológico de este fluido es sin duda el modelo propuesto por Casson en 1959 [39]. El modelo de Casson (*Fig. 15*), es un modelo seudoplástico, y como todos ellos, presenta un umbral por debajo del cual no se produce flujo. El valor de  $\tau_0$ , depende de la estructura tridimensional de los agregados de hematíes, que pueden determinar la detención del flujo. La medida real de  $\tau_0$ , ofrece ciertas dificultades por la interacción entre la estructura sanguínea y los instrumentos experimentales.



*Fig. 15.- Ecuación de Casson ( $\sqrt{\tau} = \sqrt{\tau_0} + \sqrt{\eta_c} \sqrt{\dot{\gamma}}$ ).*

Existen diversos métodos para calcular el valor de la tensión umbral:

- (i) Método del momento residual.
- (ii) Método de la presión residual.
- (iii) Método de la balanza viscosimétrica.
- (iv) Método de sedimentación en tubo, con disminución gradual de diámetro y extrapolación hasta 0 a partir del gráfico para la ecuación de Casson.

TABLA II: Modelos reológicos del comportamiento no newtoniano de la sangre a pequeñas velocidades de deformación.		
Modelo	Ecuación	Observaciones
CASSON	$\sqrt{\tau} = \sqrt{\tau_0} + \sqrt{\eta_c} \sqrt{\dot{\gamma}}$	2 parámetros ( $\tau_0$ , $\eta_c$ ).
WHITMORE	$\sqrt{\frac{\tau}{\eta_0}} = A + B\sqrt{\dot{\gamma}}$	2 parámetros (A, B). $\eta_0 = \eta$ plasmática.
OSTWALD	$\tau = K\dot{\gamma}^n$	2 parámetros (K, n).
HERSCHEL Y BULKEY	$\tau = \tau_0 + K\dot{\gamma}^n$	3 parámetros ( $\tau_0$ , K, n).

Otro modelo experimental de utilidad similar al de Casson, es el modelo de Whitmore [40], que considera que para poder comparar viscosidades sanguíneas a igualdad de hematocrito hace falta introducir el valor de la viscosidad plasmática, la ecuación para el modelo de Whitmore (TABLA II). Conviene reseñar que el modelo de Whitmore, coincide prácticamente con el de Casson, adaptándose perfectamente a los modelos experimentales [37]. El modelo de Casson, que es actualmente el mas utilizado, puede tomarse como ecuación constitutiva de la sangre en los estudios del flujo sanguíneo, y en particular en los aplicados a la circulación extracorpórea y hemodiálisis.

El concepto de hiperviscosidad que tradicionalmente se refería a un aumento de la viscosidad plasmática o sanguínea, adquiere en la actualidad una formulación más general, de forma que la hiperviscosidad puede venir dada por el incremento de alguno de los factores que intervienen en la viscosidad, a saber:

- Viscosidad plasmática.
- Hematocrito.
- Agregación de los eritrocitos.
- Rigidez eritrocitaria.
- Concentración de leucocitos y plaquetas.

Aunque la anormalidad de alguno de estos factores suele acompañarse de un incremento de la viscosidad sanguínea global, en ocasiones, el aumento de un factor aislado se combina con la disminución de algún otro, resultando una viscosidad sanguínea normal o incluso baja. Este hecho, explica que en anemias con hemoglobinas anormales, que inducen una mayor rigidez eritrocitaria; tal es el caso, de la anemia de células falciformes, muestren una viscosidad sanguínea baja, debido a las cifras menores de hematocrito observadas. Aunque en estas células la concentración de carboxihemoglobina determina una mayor tendencia a la falciformación, y por tanto una mayor viscosidad [41].

A diferencia de lo que ocurre a nivel experimental, en la circulación sanguínea la tensión de cizalladura no es constante. En conductos cerrados la distribución de tensiones es lineal, con valor máximo en las paredes de los vasos y nula en el centro (*Fig. 16*). Por tanto, en el flujo sanguíneo existe una zona central

donde las bajas tensiones determinan que la sangre fluya en forma de agregados eritrocitarios. De forma general, el modelo de flujo sanguíneo consistiría en una zona central por donde circularían elementos globulares en estado de agregación, y una zona próxima a la pared del vaso, donde las tensiones son máximas, ocupada por la fase plasmática y los elementos de la serie blanca. Los aumentos de agregación sanguínea, que ocurren de forma secundaria a las disminuciones de las velocidades de deformación, dan lugar a que los agregados de hematíes ocupen la mayor parte de la zona central del vaso, con lo que las plaquetas se ven forzadas a circular por la perifería. Las fuertes tensiones a que se ven sometidas las plaquetas en ésta localización marginal, originan cambios metabólicos importantes, así como, la agregación o lisis de las plaquetas, a la vez que su adherencia al subendotelio [42] [43].

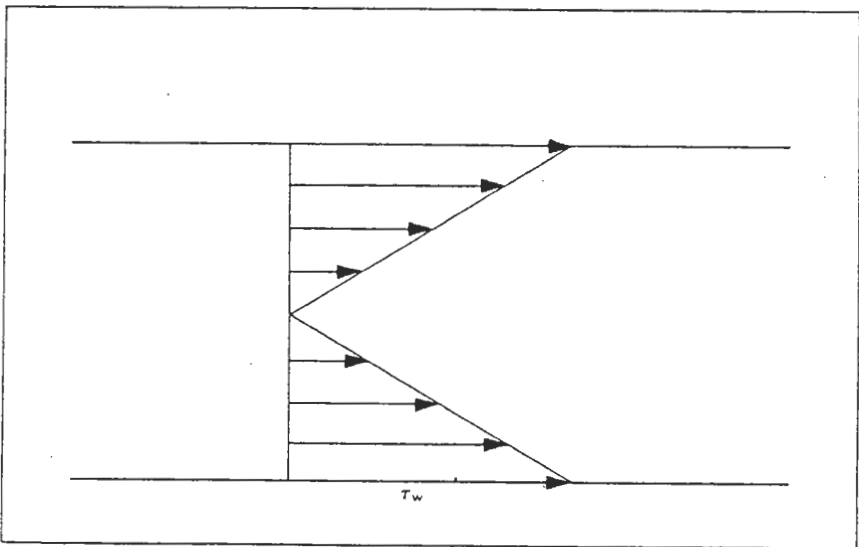
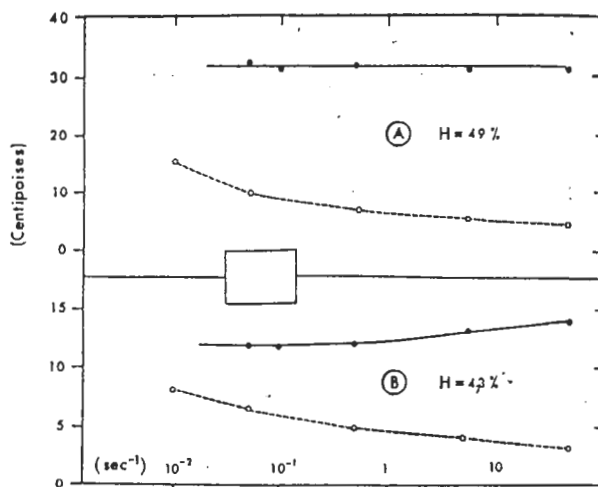


Fig. 16.- Distribución de las tensiones de cizalladura en los conductos vasculares.  $\tau_w$ : tensión de cizalladura máxima en la pared.

Las consecuencias de estos hechos son turbulencias en el flujo sanguíneo, con daño endotelial y tisular en ocasiones irreversible [37]. Las técnicas de experimentación in vitro son sólo una aproximación de lo que realmente ocurre in vivo. Además cada órgano tiene una circulación específica en la que pueden influir de forma diferente cada uno de los elementos de la viscosidad sanguínea. In vivo, los valores de velocidad de deformación y de la tensión de cizalladura en la pared, aumentan desde la circulación arterial a la capilar, alcanzando un valor mínimo en las vénulas postcapilares [43]. Por tanto, a nivel venular el flujo es más lento y las resistencias al flujo más altas, originando todo ello valores de velocidad de deformación mas bajos y la viscosidades sanguíneas mas altas.

### 9.1 Repercusiones de la deformabilidad y agregabilidad eritrocitaria sobre la viscosidad sanguínea a bajas tasas de cizalladura.

Aunque la agregabilidad eritrocitaria parece ejercer una mayor influencia, tanto la deformabilidad como la agregabilidad se consideran responsables del comportamiento no newtoniano de la sangre. En la *Fig. 17*, se observa que en presencia de hematíes rígidos, al no poder agregarse ni deformarse, la viscosidad no varía con la tasa de cizallamiento. Los hematíes suspendidos en una solución coloidal de albúmina, con capacidad antiagregante, muestran una viscosidad que se modifica con las velocidades de deformación; de forma intermedia a como lo hacían los hematíes normales (más agregantes) y los endurecidos con acetaldehído [6].



*Fig. 17.- Comparación de la viscosidad de hematíes normales (línea discontinua) y endurecidos (línea continua) con la tasa de cizalladura ( $\tau$ ), a dos valores diferentes de hematocrito A: 49 % y B: 43 %.*

### 9.2 Repercusiones del hematocrito sobre la viscosidad sanguínea a bajas tasas de cizalladura.

El hematocrito, como indicador más importante del volumen de la fase dispersa, tiene como es de esperar una importancia primordial sobre la viscosidad de la sangre. De hecho, la correlación estadística entre hematocrito y viscosidad sanguínea en la mayoría de los trabajos consultados es muy significativa [44].

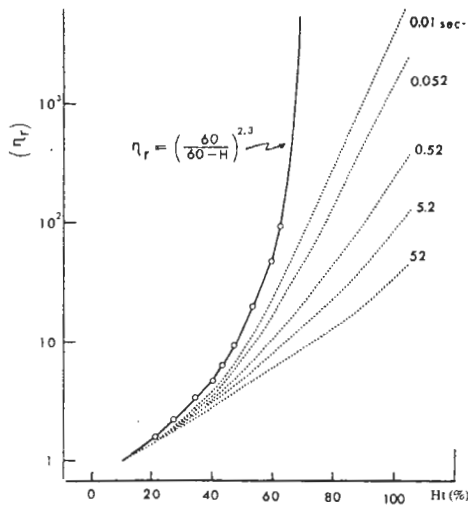
El comportamiento del fluido sanguíneo es no newtoniano, por lo que los incrementos del valor hematocrito para una velocidad de deformación constante, debe determinar un incremento de la viscosidad sanguínea.

La relación entre la viscosidad sanguínea y el hematocrito suele estudiarse en base a la viscosidad relativa, que como ya hemos referido es el cociente entre la viscosidad sanguínea y la viscosidad plasmática.

$$\eta_r = \frac{\eta_s}{\eta_p}$$

Como se aprecia en la *Fig. 18*, los comportamientos de las viscosidades sanguíneas aparentes y relativas se ven influidos de forma importante por el hematocrito [45]. Sin duda, el aspecto de la hemorreología más estudiado en los últimos años sea la relación, la participación y repercusiones del hematocrito sobre el síndrome de hiperviscosidad neonatal [46] [47] [48]. La definición comúnmente aceptada de policitemia neonatal es la de aquel hematocrito venoso igual o superior al 65 %.

Esta definición, que se debe a McIntosh y Walker [47], se fundamenta en el hecho de que existe una relación virtualmente lineal entre la viscosidad y el hematocrito venoso cuando éste es inferior al 42 %; en tanto, a partir de este valor la relación se hace exponencial. Por encima de un hematocrito superior al 65 % se aprecia un incremento ostensiblemente mayor de la viscosidad por cada unidad de aumento del hematocrito.



*Fig. 18.- Relación entre viscosidad relativa ( $\eta_r$ ) en escala logarítmica y porcentaje de células normales (línea continua) y endurecidas (línea discontinua).*

En el recién nacido existe una policitemia fisiológica con un recuento de hematíes entre 5 y 6 millones por  $mm^3$ ; hablamos de policitemia no fisiológica cuando el número de hematíes supera los 6 millones por  $mm^3$ , y en estos niños la hemoglobina va a ser superior a 20 g/dl y el hematocrito, como ya hemos comentado, superior al 60 % [49]. Existe una correlación lineal entre los valores de hematocrito y el logaritmo de la viscosidad (*Fig. 18*); de forma que puede hacerse extensible la siguiente relación, si realizamos la medida a una tensión de cizalladura de  $115 s^{-1}$ :

$$\eta_s = 0.0276 \times Hcto + 0.1427$$

Conviene adelantar que la hiperviscosidad puede relacionarse, además de con el hematocrito, con aquellas anomalías de los eritrocitos que determinen una mayor o menor deformabilidad. Un pH sanguíneo bajo y la disminución de la temperatura corporal, son algunas de las alteraciones que observamos con frecuencia en el recién nacido y que se sabe contribuyen a incrementar la viscosidad sanguínea [47].

## 10 Comportamiento reológico de la sangre a altas velocidades de deformación.

La agregación de los hematíes, que se consigue con tasas de cizalladura superiores a  $100 \text{ s}^{-1}$ , desaparece con altas tasas de cizalladura. Dado que el mecanismo de agregación eritrocitario es el principal responsable del comportamiento no newtoniano de la sangre, es de esperar que a altas velocidades de deformación la sangre adopte un comportamiento newtoniano. De ésta forma, conocidos los valores de la viscosidad sanguínea y de la viscosidad plasmática, definimos la viscosidad relativa ( $\eta_r$ ), como el cociente entre la viscosidad sanguínea y la viscosidad plasmática:

$$\eta_r = \frac{\eta_s}{\eta_p}$$

Puesto que, el comportamiento es newtoniano, el valor de la viscosidad es independiente de la velocidad de deformación. Este hecho hace posible considerar a la sangre como una suspensión. Los factores que tienen influencia sobre la viscosidad sanguínea a altas tasas de cizalladura, son básicamente los mismos que a bajas velocidades de deformación, a excepción, claro está, de la agregación eritrocitaria y la variación de la tensión de cizalladura.

La consideración del comportamiento hidrodinámico de la sangre como una suspensión, tropieza con varios inconvenientes y es parcialmente reproducible con hematíes endurecidos con glutaraldehído. Ya vimos en la *Fig. 18*, que los hematíes rígidos muestran una viscosidad mayor que la sangre normal, ello es debido a que se suprime el factor deformabilidad, que ejerce una influencia importante, incluso a altas tasas de cizallamiento [6].

De entre las diversas ecuaciones que se aplican al estudio de las emulsiones destaca la "fórmula de Taylor modificada para altas concentraciones" [37], que es de gran utilidad en muestras sanguíneas:

$$\eta_r = (1 - K \times \phi \times T)^{-2.5}$$

Donde  $K$ , depende de la distribución de las gotas de la emulsión, y equivale a la cantidad de líquido de la fase continua que retendrían las gotas de la emulsión si se separasen de ella. El valor de  $\phi$ , viene dado por la concentración en volumen de la fase dispersa. El valor de  $T$  (*Coficiente de Taylor*) viene dado por:

$$T = \frac{p + 0.4}{p + 1}$$

Donde  $p$ , equivale al cociente entre la viscosidad interna de las gotas de la emulsión y la viscosidad de la fase continua:

$$p = \frac{\eta_i}{\eta_p}$$

En ésta ecuación están reflejados los factores de mayor importancia del comportamiento reológico de la sangre: el valor de la concentración en volumen de hematíes y el propio comportamiento reológico del hematíe, que es dado por su viscosidad interna ( $\eta_i$ ).

Este parámetro cuantifica la deformabilidad eritrocitaria y engloba los tres factores que inciden sobre ella [37], a saber:

- Morfología del hematíe.
- Viscosidad del fluido interior del hematíe.
- Propiedades viscoelásticas de la membrana.

Conforme aumentamos los valores de las tensiones de cizalladura, aumentan de forma lineal los valores de la velocidad de deformación, hasta llegar a un punto, en que las tensiones aplicadas al hematíe hacen que éste adopte, cada vez mas, una forma eliptocítica. Al llegar a un valor de tensión de aproximadamente 1500 dinas/cm<sup>2</sup> las deformaciones son tan importantes que comienzan a producirse hemólisis.

Se denomina "tensión de rotura" a aquella tensión " $\tau_r$ ", en la que se produce rotura masiva de los hematíes. Como se aprecia en la Fig. 19, la curva de mecanoemólisis indica que al aumentar la velocidad de deformación disminuyen las tensiones, hasta llegar a un valor de viscosidad aparente, propio del nuevo fluido que se ha producido.

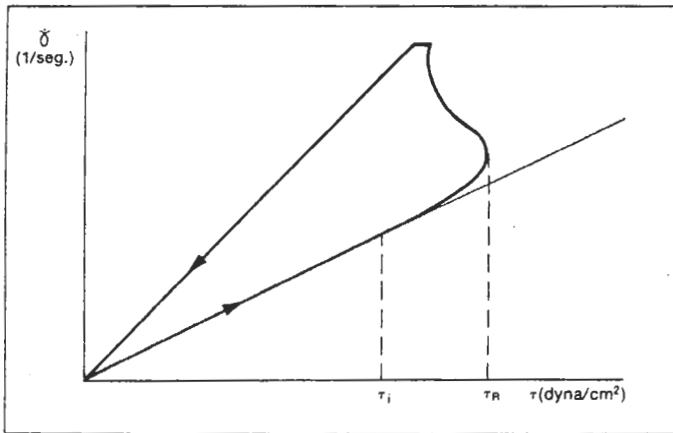


Fig. 19.- Curva de mecanoemólisis.

No se trata ya, de un fluido con un hematocrito dado, sino de una suspensión de macromoléculas con un comportamiento reológico diferente [37].

### 10.1 Concepto de tixotropismo.

En base a lo expuesto hasta ahora, el término tixotropismo define aquellos sistemas en que la viscosidad depende del tiempo y de la tasa de cizalladura a que se ven expuestos. Nos referimos a fluidos no newtonianos en los que la viscosidad disminuye a medida que aumenta el tiempo y la intensidad de cizalladura ( $\tau$ ). Por tanto, la presencia de tixotropismo en una suspensión globular indica que existe agregación entre las partículas suspendidas.

En el fluido sanguíneo, el comportamiento tixotrópico se debe a que al aplicar tensiones crecientes al hematíe, éste se ve primeramente desagregado y

posteriormente deformado a un grado máximo hasta llegar a la hemólisis. El interés práctico de estos estudios de tensión de rotura se centran en el estudio del flujo sanguíneo y de las anemias hemolíticas. Cabe pensar, por tanto, que tensiones muy inferiores a las que consideramos de rotura y que indican una disminución de la resistencia a la hemólisis, pueden ser causa "in vivo" de hemólisis intravascular. En el caso contrario, valores altos de tensión de rotura, indicarían una menor deformabilidad eritrocitaria y por tanto, una mayor facilidad para que éstos hematíes sean retenidos en el bazo [90].

## 11 Influencia de la temperatura sobre la viscosidad. Ley de Arrhenius.

Otros factores pueden modificar la viscosidad plasmática en un sentido u otro.

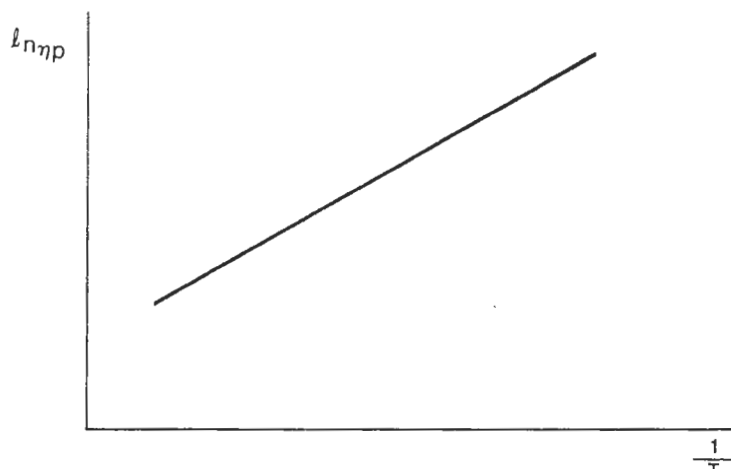


Fig. 20.- Variación de la viscosidad plasmática con la temperatura.

La viscosidad plasmática disminuye a medida que aumenta la temperatura, observándose una disminución del 2-3 % de las cifras de viscosidad por cada grado centígrado de aumento de la temperatura en el intervalo de 25<sup>o</sup> a 37<sup>o</sup>C. Esta disminución de la temperatura sigue la ley de Arrhenius:

$$\eta_p = Ae^{\frac{E}{RT}}$$

En donde:  $\eta_p$  es la viscosidad plasmática en cps; A: una constante en cps; E: la energía de activación en Kcal/mol, siendo su valor medio es de 4 Kcal/mol.; R: la constante de gases; T: la temperatura absoluta en grados Kelvin. Esta ley tiene una representación lineal en un gráfico semilogarítmico (Fig. 15).

Existen diversas formas de cuantificar la influencia de la temperatura sobre la viscosidad plasmática.

- *Índice de viscosidad-temperatura:* Se define como la relación entre las viscosidades a 13<sup>o</sup>C y a 37<sup>o</sup>C. Este índice fue definido por Waldenström y se utiliza para la detección de crioglobulinas.



- *Energía de activación de la ley de Arrhenius* (E, en Kcal/mol), que ya hemos cuantificado como de 4 Kcal/mol en sujetos normales. Un valor mas elevado es indicativo de la existencia de crioglobulinas.

Generalmente se acepta que la temperatura tiene un efecto poco importante sobre la viscosidad relativa de las suspensiones, y ello es también válido para la sangre, aunque se han señalado pequeñas disminuciones de la viscosidad relativa con la temperatura [50]. Los estudios de viscosidad sanguínea se suelen realizar a 37°C.

## 12 Influencia de la dieta y otros factores ambientales sobre la reología sanguínea.

La reología sanguínea puede verse igualmente modificada en diversas circunstancias ambientales y dietéticas. Se sabe que el consumo de ácidos grasos de pescado puede modificar algunos parámetros hemorreológicos. Estudios recientes [51], señalan una disminución significativa del hematocrito, viscosidad plasmática y agregabilidad eritrocitaria en aquellos sujetos a los que se les daba una sobredosis de aceite de pescado o de  $\omega$ -3-ácidos grasos. No modificándose de forma significativa la deformabilidad eritrocitaria, aunque su valor medio fue menor en los sujetos consumidores de aceite de pescado. De igual forma, el ejercicio intenso modifica algunos de estos parámetros hemorreológicos. Ni el hematocrito ni la viscosidad plasmática se modifican de forma significativa después de un ejercicio intenso, en tanto la agregabilidad eritrocitaria si muestra valores significativamente mayores en sujetos después de un ejercicio exhaustivo.

La obesidad es un factor determinante de profundas modificaciones hemorreológicas, incluso en la edad pediátrica, tanto la viscosidad sanguínea, como la plasmática o el tiempo de filtración eritrocitaria son sensiblemente mayores en sujetos obesos que en controles. Son varios los mecanismos probablemente implicados: Por un lado, las alteraciones hemostáticas y fibrinolíticas observadas en estos sujetos (*tiempo de lisis de euglobina* significativamente mayor en obesos); además, podrían tener interés los niveles significativamente más altos de triglicéridos, ácidos grasos no esterificados, lipoproteínas prebeta y tasas de insulina, observados en individuos obesos [52].

Se aprecia un significativo descenso del hematocrito con la edad; en tanto, la viscosidad plasmática no muestra modificaciones significativas [53]. Si realizamos determinaciones analíticas a un hematocrito de 45 % vemos como las viscosidades sanguíneas se incrementan con la edad. La causa puede ser la disminución de la deformabilidad eritrocitaria en estos sujetos o una tendencia incrementada a formar agregados a bajas tasas de cizalladura.

## 13 Modificaciones hemorreológicas mediadas por enzimas.

La observación del efecto benéfico de algunas terapias trombolíticas sobre las resistencias periféricas, llevó a algunos investigadores [54] a estudiar los efectos

de los fibrinolíticos sobre algunas variables hemorreológicas. En estos trabajos se observa una reducción máxima de la viscosidad plasmática de  $17 \pm 9\%$ .

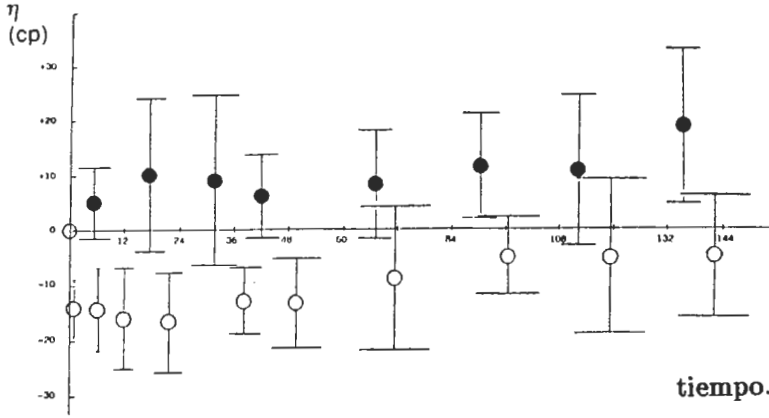


Fig. 21.- Valor medio de la viscosidad plasmática en función de la tasa de cizalladura en pacientes tratados con fibrinolíticos (puntos claros) y control (puntos oscuros).

Tomado de Moriarty y col. [55]

Los estudios de correlación, mostrados por estos autores, entre fibrinógeno y viscosidad plasmática son estadísticamente significativos tanto en sujetos tratados con fibrinolíticos como en los no tratados, si bien el coeficiente de correlación es mayor en el primer grupo (Fig. 21). Por tanto, y a la vista de estos resultados, podría afirmarse que la estreptokinasa (fibrinolítico estudiado en éstos ensayos) mejoraría la microcirculación al reducir la viscosidad plasmática y de igual forma, reduciría el trabajo miocárdico y el consumo de oxígeno en un tiempo crítico [55].

## 14 Importancia de la serie blanca y plaquetaria en el síndrome de hiperviscosidad.

Se ha observado un incremento de la resistencia vascular al flujo y de la viscosidad sanguínea en pacientes leucémicos, en los que existen grandes incrementos del número de células blancas. En el recién nacido el paquete celular blanco parece menos deformable que el del adulto, por lo que, sí a esto añadimos aquellas otras circunstancias que favorecen la agregación eritrocitaria y que frecuentemente concurren en el recién nacido, como hipoglucemia, acidosis o hipotermia; podemos afirmar que tanto la fracción blanca como la serie roja determinan un papel importante en el flujo capilar [56].

En situaciones de flujo muy turbulento la adherencia plaquetaria al subendotelio está muy incrementada; además los aumentos del hematocrito ocasionan una mayor marginación plaquetaria en los vasos, lo que unido a las turbulencias que se producen originan lisis plaquetaria y salida al exterior de metabolitos

que activan la adhesividad plaquetaria al subendotelio, que incrementa aún más la dificultad local al flujo sanguíneo [34].

**TABLA III: Causas principales de acidosis metabólica**

<b>Anión GAP normal</b>	<b>Anión GAP aumentada</b>
<b>Pérdida de bicarbonato:</b> Acidosis tubular renal proximal Acidosis por dilución Inhibidores de la anhidrasa carbónica Hiperparatiroidismo primario Estados diarreicos Drenaje de intestino delgado Ureterosigmoidostomía	<b>Excreción reducida de ácidos inorgánicos:</b> Insuficiencia renal
<b>Insuficiencia de la regeneración de bicarbonato:</b> Acidosis tubular renal distal Hipoaldosteronismo hiporreninémico Diuréticos: triamterene	<b>Acúmulo de ácidos orgánicos</b> Acidosis láctica Cetoacidosis diabética Cetoacidosis alcohólica Cetoacidosis por inanición Ingestión de salicilatos Ingestión de paraldehído Ingestión de metanol
<b>Sales acidificantes:</b> Cloruro de amonio Clorhidrato de lisina Clorhidrato de arginina Hiperalimentación	Etilenglicol

## 15 Anión GAP: Concepto y aplicaciones.

El concepto de anión GAP hace referencia al *vacio aniónico*; es decir, aquellos aniones que según el principio de la electroneutralidad deben necesariamente compensarse en el plasma con otros iones de signo opuesto.

$$ANION\ GAP = (Na + K) - (Cl + CO_3H^-)$$

Su valor se calcula restando a la suma de sodio (Na) y potasio (K), la suma de cloro (Cl) más bicarbonato ( $CO_3H^-$ ). Otra forma, también aceptada de realizar su cálculo, consiste en suprimir el ión potasio, puesto que su concentración es relativamente constante y sus variaciones son mínimas en relación al sodio.

Los valores considerados estándar para el anión GAP varían según los autores y según consideremos estos valores en el adulto o en el recién nacido. Goldstein [57], considera normales valores de  $16.25 \pm 8.25$  mEq/L. Para Priop [58], los valores se aproximarían mas a  $12.4 \pm 2$  mEq/L; y según Junco [59] y nuestros propios resultados [60], los valores serían de  $8.55 \pm 3.4$  mEq/L.

El hecho de que éstos valores sean positivos; es decir, halla predominio de las cargas representadas por la suma de Na + K, sobre el Cl +  $CO_3H^-$ , obedece no a que no exista neutralidad eléctrica en el suero, sino a que se han excluido de la medida aquellos iones que existen en plasma en menor proporción, pero que contribuyen con sus cargas negativas a contrarrestar el exceso aparente de cargas positivas.

### 15.1 Utilidad clínica y de laboratorio de anión GAP.

Aunque la aplicación mas conocida del anión gap es su utilidad a la hora de efectuar el diagnóstico diferencial con diferentes tipos de acidosis (TABLA III); no deben olvidarse otras posibilidades como alteraciones en el metabolismo de las proteínas, compuestos iónicos exógenos, o errores de laboratorio. La posibilidad de una acidosis metabólica con un anión gap normal debe orientarnos hacia una resorción tubular renal de cloro que compense las pérdidas de bicarbonato, de manera que una acidosis metabólica con anión gap normal sugiere acidosis metabólica hiperclorémica [61].

De entre las causas de acidosis metabólica con anión gap aumentado la mayoría de las situaciones obedecen a tres de las siguientes situaciones:

- *Reducción del índice de filtración glomerular, con retención subsiguiente de fosfato o sulfato.*
- *Producción endógena de ácidos orgánicos, como puedan ser ácido láctico, hidroxibutírico, o cetoácidos, generalmente por combustión incompleta de glucosa o ácidos grasos.*
- *Ingestión exógena de sustancias que pudieran incrementar la producción de ácidos orgánicos, sería el caso de metanol, salicilatos o etilenglicol [62].*

La diferencia de aniones disminuirá si la concentración de sodio sérico es baja, en tanto se mantienen constantes las concentraciones séricas de cloruro

umentar una diferencia de situaciones en que el sodio, la diferencia de aniones, existe una hipoalbuminemia con las determinaciones de sodio por bromuro [63].

## Concepto y aplicación

La presión osmótica juega un papel importante entre célula y medio ambiente. Si una sustancia soluble, ésta se disuelve en un medio a través de una membrana semipermeable, la osmólisis de las partículas en solución cuyas moléculas difundirán a través de la membrana está determinada por el peso molecular y la presión osmótica de las sustancias. Si una sustancia se disocia en dos iones, la osmólisis de la disolución equimolar de

una sustancia dado el número de partículas dado el tamaño, forma, peso

molecular, y de la discrepancia de la temperatura. La osmolalidad puede ser expresada en mOsm/Kg de agua. A éste respecto la temperatura de la osmolalidad calculada puede ser expresada en mEq/L.

$$\left(\frac{\text{Na}}{2}\right) + \left(\frac{\text{Urea}}{2.8}\right)$$

El sodio como mEq/L, y el calcio como mEq/L, por 2 el valor del sodio, y el potasio, como calcio, potasio, y el calcio. La expresión final es la osmolalidad calculada.

La osmolalidad calculada es la osmolalidad calculada

de 10 mOsm/Kg de agua.

La utilidad del osmolal gap es en consecuencia determinar si la diferencia entre los valores de osmolalidad medida y calculada es normal y si no lo fuese determinar su causa.

El osmolal gap puede estar aumentado si predominan los valores de osmolalidad medida sobre la calculada, ello puede obedecer a las siguientes causas:

- Osmolalidad calculada con valores bajos y osmolalidad medida normal; que puede ocurrir ante hiponatremias o disminución de cualquiera de los valores que consideramos en la expresión matemática.
- Osmolalidad medida elevada con osmolalidad calculada normal, que indicaría entre otras situaciones la existencia de sustancias osmolales no medidas: sorbitol, manitol, glicerina, etanol, isoniacida, etilenglicol, salicilatos, etc.

El osmolal gap debe ser interpretado de forma cautelosa en pacientes en estado crítico, ya que su presumible fallo circulatorio y su inevitable compromiso renal, van a modificar los valores del anión gap medido sobre el calculado; por tanto no es raro encontrar un aumento del osmolal gap en sujetos en situación de shock [64]. El uso combinado de anión gap y osmolal gap puede ser útil, a la hora de interpretar desórdenes bioquímicos. Señalando la elevación de ambos "gap" un desorden bioquímico grave.

El recién nacido puede presentar de forma constante osmolalidades plasmáticas elevadas si consideramos sus valores con los habitualmente encontrados en el adulto. Este hecho puede explicarse por la menor capacidad que tiene el recién nacido para concentrar su orina, con niveles de secreción de ADH de un 20 % de los observados en el adulto, lo que puede representar cierto grado de inmadurez del eje hipotálamo-hipofisario [65].

Los factores que determinan esta reducida capacidad de concentración de la orina en el recién nacido son:

- Baja tasa de filtración glomerular.
- Asa de Henle mas corta que en el adulto, tanto en segmentos yuxtamedulares como corticales.
- Bajas concentraciones séricas de nitrógeno, dado que las ingestas de derivados nitrogenados son escasas.

Por otro lado, la hormona antidiurética es relativamente ineficaz durante el periodo neonatal, debido a la inmadurez del sistema AMPc medular y al efecto inhibitor de los altos niveles de prostaglandina ( $Pg-E_2$ ) y prostaciclina ( $PgI$ ). [65].

---

## Morfología eritrocitaria.

---

### 1 Modificaciones morfológicas de los hematíes.

Aunque el factor "forma", que como su nombre indica viene dado por la morfología del hematíe, ha sido utilizado desde siempre para el estudio y diagnóstico de los diferentes tipos de anemia, no existía una nomenclatura uniforme que permitiera agrupar las diferentes modalidades morfológicas. Hace ahora dos décadas, Bessis (1972), apoyándose en la microscopia electrónica de barrido, publicó su nueva clasificación [66], que rápidamente gozó de gran difusión (TABLA IV). Las principales alteraciones en la forma y deformabilidad eritrocitaria se producen tras la acción de agentes químicos o físicos, alteraciones en el metabolismo intracelular o del calcio y modificaciones del contenido corpuscular. In vitro, se han podido tipificar dos tipos de transformaciones morfológicas: transformación de discocito a equinocito y transformación de discocito a estomatocito [37]. Siguiendo la clasificación propuesta en su día por Fujii y col [67], se pueden diferenciar cuatro estadios, según que la intensidad del cambio morfológico sea mas o menos intenso. En los estadios I y II ocurriría un cambio de discocito a equinocito y estomatocito, respectivamente. En los estadios III y IV ocurre un cambio de equinocito a estomatocito y esferocito. Entre los agentes equinocitarios cabe citar a los ácidos grasos, ácidos biliares, lisolecitina, disminución del ATP intraeritrocitario y elevación del pH. La transformación de estomatocito se produce sin cambios del volumen globular, como también ocurre en la transformación de discocito a equinocito; éstos cambios pueden inicialmente resultar reversibles. Entre los agentes estomatocitarios se cuentan: clorpropamida, fenotiacinas, y en general todas las sustancias catiónicas anfílicas, colchicina, vinblastina y descenso del pH. La concentración de cada una de estas sustancias determina la mayor o menor rapidez del cambio morfológico producido, así como la intensidad de dichos cambios. La clorpromazina induce cambios a equinocito (estadio I de Fujii) [67], en 1.4 segundos a una concentración mayor de 100  $\mu\text{M}$ ; se precisa el doble de tiempo, para que esta misma concentración induzca un cambio a estomatocito. Algo similar se ha descrito con la lisofosfatidilcolina [68].

Los agentes tranquilizantes y anestésicos tienen sobre los hematíes fetales un efecto algo diferente al que observamos en el adulto. Las membranas de los eritrocitos neonatales son similares de las del adulto, tanto en lo referente a composición proteica como a movilidad electroforética [69]. Sin embargo, las modificaciones morfológicas inducidas por drogas muestran algunos cambios: así, la transformación por carbamacepina de eritrocitos a equinocitos resulta en un tiempo significativamente mayor en neonatos; en tanto, la transformación a estomatocito no difiere significativamente entre ambos. La espectralina, proteína

de gran importancia en el esqueleto de la membrana del hematíe, parece ser responsable de algunos de los cambios morfológicos del hematíe. Dos síndromes emparentados: la esferocitosis hereditaria y la piropoiquilocitosis hereditaria, deben sus diferencias morfológicas y clínicas a la existencia de una variante de espectrina anómala en ambos casos. La variabilidad en la expresión clínica de uno y otro cuadro clínico, va a depender del estado de doble heterocigoto o no para estos dos defectos [70]. La esferocitosis hereditaria es un desorden heterogéneo, tanto en términos de expresión clínica y morfología eritrocitaria, como en el bien documentado defecto molecular. En pacientes heterocigotos, la forma más frecuente (catalogada como benigna), se caracteriza usualmente por la presencia de un número variable de eliptocitos sin evidencia de hemólisis. Puede, no obstante, observarse en estos pacientes anemia severa en el primer año de vida, que se desarrolla con rapidez, junto a la típica eliptocitosis hereditaria benigna. La severidad de la anemia puede persistir requiriendo en consecuencia múltiples transfusiones o incluso esplenectomía. Esta forma, descrita inicialmente por Zarkowsky [70], y referida como piropoiquilocitosis hereditaria, presenta la característica morfológica de sumar a los abundantes microesferocitos, abundantes poiquilocitos y fragmentos celulares.

El mantenimiento por parte de los eritrocitos de una deformabilidad normal, es necesaria para el transporte óptimo de oxígeno a los tejidos. El esqueleto de la membrana que, como ya hemos visto, consiste en una matriz estructural de espectrina, actina y proteína 4.1, ligadas a las proteínas de la banda 3 en la doble bicapa lipídica a través de las *anquirinas*. Se han identificado diversas interacciones entre proteínas específicas de la membrana, que parecen responsables, en gran medida, de las propiedades de deformabilidad y estabilidad mecánica. Así, la incubación de hematíes normales con peróxido de hidrógeno, resulta en la formación de complejos de alto peso molecular entre globinas y la proteína espectrina del esqueleto, ello se asocia con un marcado incremento de la rigidez de membrana. Se sabe en efecto, que los complejos entre espectrina y hemoglobina se forman in vivo en la anemia drepanocítica y la beta talasemia menor; y que la mayor rigidez de la membrana depende de la existencia de mayor número de complejos entre las proteínas asociadas a la membrana [71]. Estos mismos estudios responsabilizan a los grupos sulfhidrilo de la formación de complejos de espectrina y globinas. Snyder y col. [72], han demostrado que el tratamiento previo de los hematíes con monóxido de carbono disminuye las interacciones entre hemoglobina y grupos sulfhidrilo de la membrana, al igual que el pretratamiento de los hematíes con N-Etilamida, sustancia capaz de bloquear los grupos sulfhidrilo de la espectrina.

El estudio de la morfología del hematíe debe hacerse necesariamente en dos frentes diferentes:

- (a) Viscoelasticidad de la membrana.
- (b) Viscoelasticidad del medio interno.



TABLA IV: Clasificación de las formas eritrocitarias

Nombre	Sinónimo	Descripción
Discocito	Disco bicóncavo	Disco bicóncavo.
Acantocito	Spur cell	Esferoidal con espículas (3-12) de longitud diferente e irregulares.
Astrocito	En estrella	Plano con centro bicóncavo y 6-8 espículas grandes.
Codocito	Target cell En diana	Forma de campana y reducido espesor.
Dacriocito	Tear drop cell En lágrima	Una sola prolongación fina y alargada.
Drepanocito	[Sickle cell	Hematíe deformado.
Eccentricocito	Hemighost	Hemoglobina polarizada en una parte de la célula.
Eliptocito	Ovalocito	En forma elíptica.
Equinocito	Burr cell Berry cell	Espículas cortas en toda su superficie.
Esferocito	Microesferocito	Hematíes esféricos.
Esquizocito	Helmet cell Hematíe en casco	Fragmento de hematíe.
Estomatocito	Hematíe en copa	Hematíe unicóncavo.
Keratocito	Horn cell	Hematíe con cortes en forma de cuerno.
Kinizocito	Hematíe con pellizco	Más de dos concavidades.
Leptocito	Hematíe aplanado	Espesor inferior al normal.
Reticulocito $R_1$		Reticulocito inmaduro con grandes invaginaciones de superficie.
Torocito	Doughnut cell	Redistribución periférica de la hemoglobina.
Xerocito	Desicocito	En silla de montar.

## 2 Viscoelasticidad de la membrana.

La membrana eritrocitaria posee una gran resistencia a incrementar su superficie y las citadas variaciones de forma se producen sin aumentos de su superficie. Cuando las tensiones aplicadas sobre el hematíe son muy elevadas se produce la hemólisis con incrementos de la superficie de tan sólo 5 %. Así pues, las características reológicas de la membrana impiden los aumentos de superficie cuando se modifica la forma del hematíe. La deformabilidad del hematíe, que parece esencial para un adecuado transporte de oxígeno a los tejidos, es consecuencia de las características geométricas y físico-químicas de éstos elementos formes.

## 2.1 Modelo de membrana celular: Bases físicas y bioquímicas.

Las membranas biológicas no constituyen de por sí simples recipientes o contenedores del funcionalismo celular, sino que por el contrario sirven de mediadores altamente especializados entre la célula y su entorno. El hecho de que células diferentes ejerzan funciones distintas es en gran parte debido al diferente diseño de sus membranas y a las diferentes propiedades de las proteínas que las caracterizan.

La estructura fundamental de toda membrana consiste en doble capa de moléculas lipídicas, compartiendo todas ellas una propiedad crítica: en tanto, un extremo de la molécula, soluble en agua, se distingue químicamente por su carácter hidrofílico; el otro extremo, insoluble en agua, se caracteriza por su carácter hidrofóbico.

Los lípidos de membrana mas comunes pertenecen a la clase de los fosfolípidos y poseen un grupo de cabeza hidrofílico, constituido por un fosfato y enlazado a un radical, que suele ser colina, etanolamina, serina o inositol. El núcleo de cabeza se une a las dos colas hidrofóbicas, cada una de las cuales es una cadena de ácido graso. El fosfolípido mas ampliamente estudiado y también el mas abundante es la fosfatidilcolina. En la estructura de la membrana destacan sobre todo los rasgos de la bicapa lipídica. En primer lugar, al tener un interior hidrocarbonado, son impermeables a la mayoría de las moléculas biológicas. Además, estas propiedades facilitan a la membrana su capacidad para actuar como barrera. En segundo lugar, la bicapa formada por fosfolípidos naturales es líquida. Los movimientos estocásticos, propios de la fase líquida se manifiestan en la bicapa de las siguientes formas:

- (i) Las colas hidrocarbурadas de las moléculas fosfolipídicas al interactuar entre sí, convierten a la bicapa en una estructura blanda y flexible. No es difícil de entender, que la naturaleza líquida de la bicapa tenga una gran importancia fisiológica, al proporcionar al medio celular interno una barrera eficaz y flexible al mismo tiempo.
- (ii) La monocapa externa de la membrana plasmática de los hematíes esta constituida unicamente por fosfatidilcolina y esfingomiélinea. A su vez, la monocapa interna contiene fosfatidiletanolamina y fosfatidilserina [73].

El hematíe humano, posee un sistema esquelético más simple que las restantes células eucariotas; al carecer de microtúbulos y filamentos y estar constituido basicamente por espectrina y actina. La finalidad del sistema esquelético del hematíe, como la finalidad del resto de las estructuras membranosas celulares es servir de estructura fuerte y flexible y que a la vez proteja la estructura interna de la célula. En el caso del hematíe, las moléculas de espectrina parecen jugar un importante papel en el mantenimiento de la forma; a este respecto, la asociación de dímeros de espectrina, merced a la acción de la actina, según se muestra en la *Fig. 23*, determina la formación de multímeros de actina-espectrina, de gran importancia en el mantenimiento de la morfología eritrocitaria [73]. Las proteínas de la membrana pueden disponerse en tres formas: densamente intercaladas entre las moléculas de lípidos, dispersas por la membrana o formando agregados. Las proteínas de membrana se diferencian de las

restantes proteínas hidrosolubles en que aquellas se encuentran en contacto con dos microambientes; es decir, se reparten entre dos fases, la película lipídica, donde se implantan y el medio acuoso por el que se extienden.

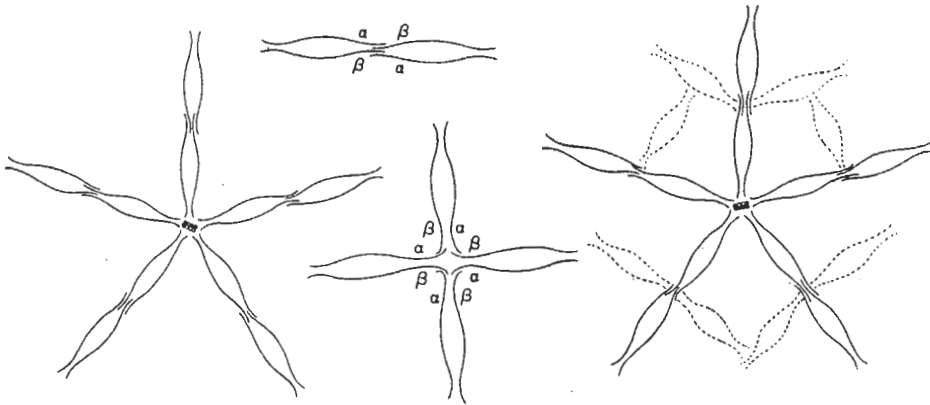


Fig. 22.- Tetrámeros de espectrina con dos subunidades de  $\alpha$  y dos  $\beta$

Las proteínas de la membrana del hematíe se han estudiado por electroforesis en gel SDS-PAGE (poliacrilamida-duodecilsulfato-sódico), distinguiéndose de ésta forma 15 polipéptidos y 4 sialoglicoproteínas principales:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$ . Las sialoglicoproteínas más abundantes, la  $\alpha$  y la  $\delta$ , se conocen como glicoforina A y B. La sialoglicoproteína  $\beta$ , se conoce también como glicoforina C. La estructura de la glicoforina es de una hélice alfa, encontrándose la mayor parte de las moléculas fuera de la célula. Esta región extracelular se encuentra unida a un segmento de 26 aminoácidos hidrofóbicos, que se unen a su vez, a una corta cola hidrofílica. La secuencia hidrofóbica, tiene una longitud necesaria, para atravesar en hélice alfa, la bicapa, mientras la cola hidrofílica permanece en el citoplasma, para anclar a la proteína [73]. Existen otros muchos tipos de proteína de membrana fijadas por una sólo hélice alfa hidrofóbica y ancladas en el citoplasma por una cola hidrofílica. En general, estas proteínas se comportan como marcadores específicos o receptores de moléculas extracelulares.

La estructura globular de otro tipo de proteínas de membrana se asocia con funciones que requieren estructuras de gran amplitud en el plano de la bicapa. Una de las proteínas más abundantes a éste respecto se corresponde con la banda 3 por SDS-PAGE. Esta estructura, que se ha identificado como el canal aniónico, cataliza el intercambio pasivo de iones cargados negativamente entre el plasma sanguíneo y el citoplasma celular. Aunque la estructura del canal aniónico se consideró como un sistema dinámico, actualmente tiende a considerarse como una estructura única y fija en la bicapa molecular [73]. La espectrina es el principal componente del esqueleto membranoso del hematíe. Esta compuesta por dos grandes cadenas polipeptídicas no idénticas (subunidades  $\alpha$  y  $\beta$ ). El tetrámero de espectrina, que se forma con la asociación termino-terminal de dos heterodímeros, parece ser la unidad prevalente en la membrana eritrocitaria. Los tetrámeros de espectrina se ligan a la membrana a través de una interacción de alta afinidad con la proteína 2.1, la cual se une a la subunidad

$\beta$  de la espectrina a unos 20 nm de la unión de los heterodímeros entre sí. La proteína de la banda 2.1, también se ancla en la proteína de la banda 3, que como ya hemos referido, une el esqueleto de la membrana al centro de la bicapa. La proteína de la banda 3, a través de su región citoplasmática N-terminal fosforilada, parece ser el punto de inserción en la membrana de los enzimas aldolasa, fosfofructocinasa y gliceraldehido-3-fosfatodeshidrogenasa [74]. Los filamentos cortos de actina se unen al tetrámero de espectrina, con una proporción de 4 monómeros de actina por tetrámero de espectrina. La proteína de la banda 4.1, purificada, estimula la unión de la espectrina a los filamentos de actina.

Las proteínas de membrana de las células eucariotas siguen una regla general: todas llevan una cadena oligosacárida en sus dominios extracelulares. Todas las proteínas de membrana, globulares y  $\alpha$ -helicoidales, se mantienen en su lugar en la bicapa, gracias al mismo tipo de fuerzas que mantienen en posición a las moléculas lipídicas. Las cadenas laterales de los aminoácidos de las proteínas, están en contacto con cadenas lipídicas hidrofóbicas, en tanto, otras partes de éstas proteínas son hidrofílicas. Las partes hidrofílicas, se hallan expuestas al agua, a ambos lados de la bicapa. Todas las proteínas de membrana se relacionan de forma directa o indirecta con una fase líquida y pueden desplazarse lateralmente, igual que lo hacen las moléculas lipídicas [73]. Los fosfolípidos de la membrana del hematíe, representan el conjunto de todos los fosfolípidos contenidos por esa célula. Además, el hematíe carece de síntesis "de novo" de fosfolípidos, por lo que debe existir un intercambio entre plasma y membrana eritrocitaria. Las alteraciones aún leves en el patrón de ácidos grasos plasmáticos pueden causar cambios en la composición de los fosfolípidos de membrana. A éste respecto, los niveles de fosfolípido en plasma de cordón umbilical parecen menores que los existentes en plasma de sujetos adultos. Así mismo, se han descrito [75], cambios en la composición de los hematíes de origen umbilical; así, la relación esfingomielina/fosfatidilcolina se encuentra aumentada. En plasma de cordón umbilical las diferentes fracciones de fosfolípidos se encuentran disminuidas con relación al adulto, a excepción de la esfingomielina, que no se modifica.

La incorporación de tripsina dentro del hematíe ocasiona una digestión gradual de la espectrina, una división de la proteína de la banda 3 y una mayor movilidad de las proteínas de la banda 4.1. Todo ello se acompaña de una mayor movilidad lateral de las proteínas de la banda 3. Pese a éstos cambios, la elasticidad de superficie y viscosidad permanecen relativamente inalteradas. Sin embargo, la elasticidad de la membrana esta disminuida así como la "tensión de rotura". Estos hechos parecen sugerir, que los cambios estructurales de la membrana ejercen efectos diferentes sobre viscosidad y elasticidad de la membrana de un lado y sobre la estabilidad de la célula de otro [76].

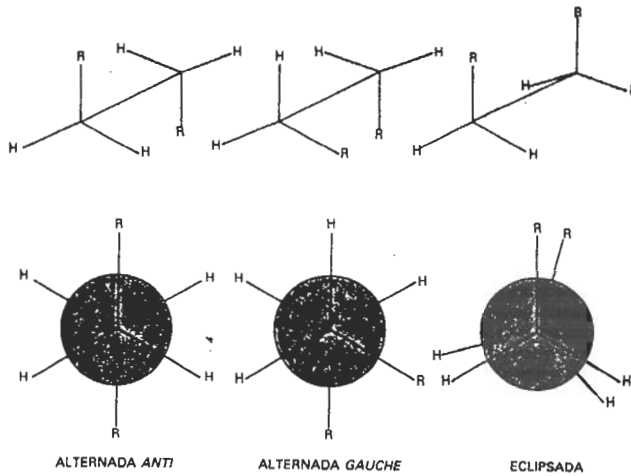


Fig. 23.- Conformación para dos carbonos contiguos de la cadena hidrocarbonada de la matriz lipídica de la membrana.

## 2.2 Fluidez de las membranas celulares: Factores moduladores.

Por fluidez de membrana debe entenderse la mayor o menor movilidad de que gozan las moléculas que la componen (lípidos y proteínas intrínsecas) para difundirse por la bicapa.

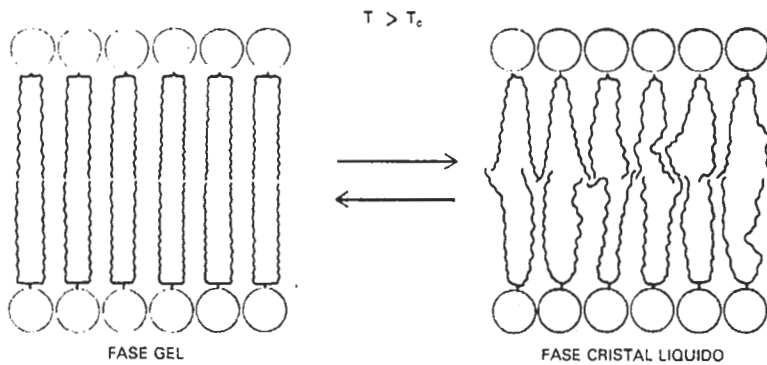


Fig 24.- Cristal líquido y gel.

Como ya se ha expuesto, las membranas biológicas contienen regiones formadas por lípidos anfipáticos, especialmente fosfolípidos, dispuestos en doble capa, y con las partes más hidrofílicas orientadas hacia el exterior. Las sustancias anfipáticas se disponen en agua adoptando una conformación micelar. Los lípidos que forman parte de las membranas, son sustancias anfipáticas, que

adoptan una disposición micelar; si bien, su tendencia predominante es a formar películas de doble capa. La distribución de los lípidos libres en forma micelar o en forma de bicapa, cuando se suspenden en un medio con exceso de agua parece obedecer a una mayor estabilidad eléctrica, siendo ésta aún mayor para la distribución en bicapa [77].

La mayoría de los lípidos de las biomembranas contienen cadenas hidrocarbonadas largas que constituyen la matriz de la bicapa. La fluidez de la membrana depende directamente de las características de estas cadenas: longitud, ramificación, e insaturación principalmente. La conformación más estable de las cadenas hidrocarbonadas incluidas en la matriz de la bicapa es aquella en la que los constituyentes alquílicos de los carbonos se hallan en las posiciones más alejadas posibles, ésta es la conformación denominada "*alternada anti*" (Fig. 24). Aunque se trate de la conformación más estable, las cadenas hidrocarbonadas que forman parte de las biomembranas suelen adoptar conformaciones menos estables con parejas de carbonos contiguos en conformación denominada "*alternada izquierda*"; en ella existe una rotación de  $120^{\circ}$  del enlace carbono-carbono con respecto a la transformación "*trans*".

Aunque, como hemos dicho la conformación "*anti*" es la más estable, en muchos casos, esto no es del todo cierto; sobre todo en los casos de existencia de dobles enlaces o de sustituyentes de cualquier tipo a lo largo de la cadena hidrocarbonada. La rigidez que confiere el doble enlace carbono-carbono impide, como es lógico, cualquier cambio conformacional en la pareja de carbonos implicados. Salvo contadas excepciones los dobles enlaces de los lípidos en la biomembranas se disponen en configuración "*cis*", que produce la máxima distorsión de la cadena con respecto a la conformación "*anti*". De igual forma, los sustituyentes que en ocasiones se encuentran en las cadenas (metilos, hidroxilos, etc.) alteran el equilibrio conformacional.

Una bicapa lipídica integrada por cadenas hidrocarbonadas en conformación posee el grado máximo de ordenamiento, sus cabezas polares se disponen hexagonalmente y cualquier causa que determine la aparición de cónfómeros izquierdos o de otro tipo aumentará el desorden de la matriz lipídica.

Un factor extrínseco a tener en cuenta que condiciona el equilibrio conformacional de las cadenas hidrocarbonadas es la temperatura. Su aumento favorece múltiples estados conformacionales distintos "*anti*" [78]. Cuando se suministra calor a una bicapa con cadenas hidrocarbonadas se registra un cambio en la morfología, de forma que todas las cadenas hidrocarbonadas absorben calor para pasar a un estado menos ordenado. Las fases ordenada y menos ordenada, separadas por esa transición se denominan respectivamente "*gel*" y "*crystal líquido*" (Fig 25), esa transición es reversible. Si rebajamos la temperatura la "*fase de crystal líquido*" se vuelve a ordenar y pasa a la "*fase gel*" con liberación de calor. Las membranas celulares se encuentran a temperaturas fisiológicas en estado de "*crystal líquido*" y no suelen presentar transiciones de fases. Los estados de "*gel*" y "*crystal líquido*" representan respectivamente, estados de fluidez reducida y elevada; por ser fácil el paso de "*gel*" a "*crystal líquido*" y viceversa, estos sistemas facilitan el estudio de la influencia de la fluidez en otras propiedades de la membrana. En la fase "*gel*" los fosfolípidos están empaquetados de manera que las cadenas hidrocarbonadas se hallan en

conformación "anti" y las cabezas adoptan una simetría casi hexagonal. En estas condiciones, la movilidad rotacional y traslacional de los fosfolípidos es muy limitada. Si se suministra calor al sistema de la bicapa en fase de "gel", éste sufre una transición a la fase de "cristal líquido". Esta transición, reversible, va acompañada de un cambio calórico detectable, por calorimetría diferencial de barrido [79]. Por su importancia biológica, son de destacar las acciones de los iones calcio en mezclas de lípidos que contienen algunos fosfolípidos cargados negativamente. Los iones calcio provocan que estos fosfolípidos ácidos se segreguen de los demás a través de una transición isoterma, dando lugar a una región en la membrana rica en fosfolípidos ácidos, (en fase de "gel"); en tanto, el resto de la membrana queda enriquecida con fosfolípidos neutros o cargados positivamente. Este efecto del calcio sobre los lípidos de las membranas biológicas se ha propuesto como un mecanismo fundamental para la fusión de membranas en procesos como neurosecreción, endocitosis, etc... [78].

Otros componentes de la membrana, que no poseen cadenas hidrocarbonadas largas y que poseen también un efecto sobre la fluidez de las membranas, son los esteroides, de los que el colesterol es el más abundante. Se ha estudiado con gran detalle la acción del colesterol sobre la fluidez de la membrana; tanto por debajo como por encima de la temperatura de transición de "gel" a "cristal líquido". El colesterol perturba y modifica la fluidez lipídica; de tal forma, que cantidades crecientes de colesterol eliminan progresivamente la transición de fase. Por espectroscopía de polarización de fluorescencia, se revela un aumento gradual de la microviscosidad al añadir cantidades crecientes de colesterol a un sistema formado por fosfolípidos y agua. Por debajo de esta temperatura ocurre lo contrario. Así pues, se puede afirmar que el colesterol actúa como amortiguador con relación a la fluidez de la bicapa lipídica, induciendo una fluidez intermedia [78].

Las proteínas extrínsecas de la membrana son hidrosolubles y algunas de ellas como el citocromo C, se incorporan fácilmente a los liposomas; basta añadir la proteína a una disolución acuosa y a dispersarse la mezcla se consigue la formación inmediata de proteoliposomas. Entre las proteínas intrínsecas, la mejor estudiada es la  $ATP_{asa}$  transportadora de calcio del retículo sarcoplasmático, la citocromo oxidasa mitocondrial y la glicoforina eritrocitaria [80]. El esqueleto de la membrana eritrocitaria se puede modificar por diferentes caminos, de ellos, y siguiendo a Shields y col [77], por la incorporación intracelular de cantidades conocidas de calcio o por la digestión gradual de las proteínas mayores de la membrana con tripsina. Las modificaciones del esqueleto de la membrana mediante estas técnicas inducen pequeños cambios en las propiedades viscoelásticas de la membrana, en contra de lo que inicialmente podría pensarse. El incremento del calcio intracelular es responsable de una activación selectiva de los canales de potasio. Ocurre activación fija de los canales del potasio después de la digestión del esqueleto de la membrana con tripsina. Estos hechos parecen sugerir que la activación de los canales de transporte iónico transmembrana no esta controlada por las proteínas del esqueleto de la membrana y sería independiente de la elasticidad de superficie y de la viscosidad. Los sistemas calcio dependientes se han implicado así mismo, en el transporte de esteroides a través de las proteínas de transporte a los puntos de anclaje mitocondrial. El trans-

porte de colesterol al interior de la membrana mitocondrial, paso importante en la esteroidogénesis, esta sujeto en parte a modulación hormonal y por una proteína fosforilada. Dicha proteína de transporte  $SCP_2$  de peso molecular aproximado de 14.000 daltons se ha purificado a partir de células adrenales, ováricas y testiculares y se localiza en el citosol como subfracción celular. Este hecho y otros, ya descritos, puede darnos idea del importante papel que el ión calcio juega en la estabilidad de las membranas celulares [81].

Aportaciones recientes [82], muestran el papel del magnesio como modulador en los hematíes y otros tejidos del transporte de iones en la bomba ATP dependiente: cotransportador  $Na^+ - K^+ - 2Cl^-$ ; cotransportador  $K^+ - Cl^-$ ; recambio  $Na^+ - Ca^{++}$  y canales para  $Ca^+$  y  $K^+$ . Aunque de forma probablemente indirecta, el recambio  $Na^+ - H^+$ , también depende de las modificaciones de las concentraciones del magnesio intracelular. Se han podido recoger algunas experiencias de acuerdo con las cuales ciertos derivados fosfolípidos presentes en el plasma pueden interaccionar con algunos constituyentes de la membrana del hematíe y modificar su deformabilidad. La lisolecitina (1- $\alpha$ -lisofosfatidilcolina), puede dar lugar a la formación de equinocitos, sin que se modifique en lo mas mínimo el volumen interno del hematíe. Durante la isquemia miocárdica y por mediación de la fosfolipasa  $A_2$ , se produce lisolecitina a partir de los fosfolípidos de membrana, este efecto puede ser total o parcialmente reversible. Estas células, debido a su anormal forma inducen altas viscosidades sanguíneas a bajas tasas de cizalladura; la deformabilidad a estas velocidades de deformación tiene escasa influencia sobre la viscosidad, dado que no existen fuerzas potentes que deformen a estas células y por tanto las obliguen a fluir [83]. Tanto la formación de equinocitos como la normalización posterior de forma y viscosidad son, al menos parcialmente, dependientes de la temperatura: se ha visto que tanto la formación de equinocitos por la lisolecitina, como la reversibilidad de esta acción es mayor a 37°C. El efecto de las proteínas sobre las transiciones de fase de las bicapas lipídicas difiere según el tipo de proteínas de que se trate. Entre las proteínas extrínsecas o periféricas, la ribonucleasa o el polipéptido polilisina, aumentan la variación de entalpía asociada a la transición de fase sin modificar la temperatura de transición. Se cre que este tipo de proteínas se une a la superficie de la bicapa sin penetrar en la región de las cadenas hidrocarbonadas. Por el contrario, otras proteínas extrínsecas como el citocromo C y la proteína básica de la mielina, inducen una reducción drástica de la temperatura de transición y de la entalpía asociada a la misma; estas proteínas se unirían a la superficie de la bicapa produciendo cierta deformación o penetrando parcialmente en la misma.

### 3 Viscoelasticidad del medio interno.

Aunque la membrana celular es un factor de gran importancia en el establecimiento de las propiedades viscoelásticas de los hematíes, no es menor, a este respecto, la influencia del fluido intrínseco del hematíe. El eritrocito para ser deformable precisa que el contenido globular sea muy fluido, y que la viscosidad interna eritrocitaria sea baja. La hemoglobina, proteína principal de éste fluido



interno condiciona, en gran parte su reología; de esta forma, cambios estructurales van a condicionar, además de las esperadas repercusiones fisiológicas (hipoxemia, cianosis,..), cambios morfológicos y reológicos de consideración.

Durante el flujo sanguíneo se produce una transmisión de fuerzas a través de la membrana, lo que hace fluir el contenido intraeritrocitario. En condiciones normales, el contenido interno del hematíe ofrece una resistencia mínima a las deformaciones. La viscosidad del medio interno depende principalmente de la concentración corpuscular media de hemoglobina (CHCM) y del estado físico-químico de la disolución de hemoglobina [37][84]. El fluido intraeritrocitario tiene una concentración aproximada de hemoglobina de 32 g/dl, esta misma concentración de hemoglobina la obtendríamos si el hematocrito fuese del 90 %. Hemoglobinas anormales, como es el caso de la Hb SS, de elevada viscosidad, experimentan importantes disminuciones en sus valores de viscosidad cuando las enfrentamos a un ambiente rico en oxígeno y elevamos por tanto su saturación de oxígeno. La Hb AA, no muestra este patrón de comportamiento, no modificándose su viscosidad intrínseca en función de la saturación de oxígeno [85]. Es un hecho aceptado, que la hemoglobina S pierde su fluidez con la desoxigenación, especialmente cuando la osmolaridad o la concentración de hidrogeniones esta elevada, éste hecho conduce a un defecto en la adaptación eritrocitaria al flujo, tanto tras falciformación por desoxigenación, como en los casos de rigidez parcial por formación de precipitados intraeritrocitarios de hemoglobina [86].

#### 4 Deformabilidad eritrocitaria y flujo sanguíneo.

La filtrabilidad eritrocitaria, y en consecuencia la deformabilidad eritrocitaria, es una aproximación a la medida de la capacidad del hematíe a cambiar de forma bajo condiciones de estrés, habilitándolo para su paso a través de capilares mas pequeños que su propio diámetro. Este hecho por tanto, tiene indudable interés a la hora de evaluar perfusión hística, resistencias periféricas totales y vida media eritrocitaria. Los hematíes neonatales presentan un área de superficie de  $154 \pm 7 \mu^2$ , frente a  $137 \mu^2 \pm 7$  en un adulto. Sin embargo, la viscosidad plasmática resulta significativamente mas alta en adultos que en neonatos. Durante su flujo por vasos de 3 a 6  $\mu$  los hematíes fetales se alargan y deforman mas que las células adultas, si resuspendemos células fetales y adultas en el mismo medio, se requieren presiones hasta un 30 % mayores que las aplicadas a hematíes adultos, para que los hematíes fetales se deformen en grado suficiente para permitir el flujo por capilares de pequeño calibre. En consecuencia, la viscosidad relativa de los hematíes del neonato, es hasta un 7 % mas alta que la observada en células de adulto. Podría pensarse en consecuencia que el gran tamaño de los hematíes fetales puede verse hasta cierto punto compensado con una menor viscosidad plasmática [87][88]. Modificaciones del equilibrio homeostático preexistente, de origen fisiológico o patológico determinan en igual medida cambios hemorreológicos sustanciales. Durante la gestación de curso patológico, como sería la diabetes insulín-dependiente o la toxemia, acontece una aumento de fibrinógeno, que parece ser responsable de la

reducción de la filtrabilidad eritrocitaria y sería en consecuencia un mecanismo favorecedor de la microangiopatía [89]. En la diabetes ocurre una mayor tendencia a la agregación y menor deformabilidad. Puesto que la deformabilidad depende en gran medida de la interacción actina-espectrina de la capa interna del hematíe con otras proteínas y lípidos de membrana, no son de extrañar estos cambios, puesto que en los sujetos diabéticos estos elementos de membrana pueden verse alterados (glicosilados). En la diabetes se observa además una hiperviscosidad plasmática, condicionada, tanto por la hiperlipemia como por la hiperfibrinogenemia o los cambios que a nivel vascular acontecen [90] Tanto la viscosidad interna como la filtrabilidad eritrocitaria son muy sensibles a los cambios de CHCM. En base a este hecho, Wegner y col. [9], han propuesto una relación para estimar la supervivencia in vivo de los hematíes en base a su regresión lineal:

$$SIV = 0.7 \times b^i + a$$

Donde SIV es la supervivencia "in vivo" de los hematíes:

$$i = \frac{0.058 \times CHCM}{1 - 0.0232 \times CHCM}$$

Y "a" es el término independiente y "b" el término dependiente. Del mismo modo:

$$SIV = b \times \mu_i + a$$

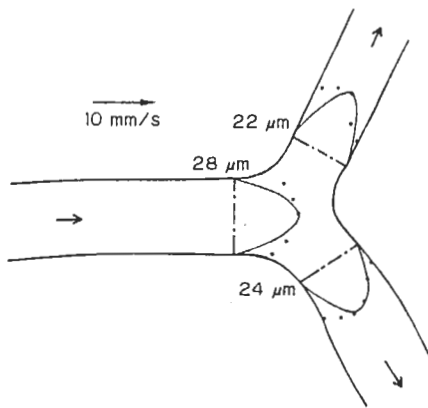
Dicha supervivencia se ve notablemente influida en base a la composición del medio en que se encuentran suspendidos los hematíes, a la temperatura y al tiempo [9]. Una patología en la que los cambios microcirculatorios que acontecen son sin duda responsables de una alta mortalidad son los estados de shock séptico. Existen estudios al respecto [9], en los que se demuestran modificaciones importantes en algunos parámetros hemorreológicos, en especial aquellos relacionados con la estabilidad de las membranas celulares. La deformabilidad de los eritrocitos se encuentra disminuida en los estados sépticos, tanto en hombres como en animales de experimentación; este hecho aislado y de sus implicaciones en la oxigenación celular, parecen de especial interés a la hora planear protocolos terapéuticos de cara a una mejor oxigenación tisular en estos cuadros.

El análisis inicial de los factores que pudieran incidir sobre los cambios de deformabilidad eritrocitaria en el shock séptico debe necesariamente implicar a las modificaciones del pH y al efecto directo de las endotoxinas bacterianas sobre la membrana del hematíe.

#### 4.1 Micro y macrocirculación. Factores condicionantes del flujo.

La velocidad con la que discurre el flujo sanguíneo proporciona la información más importante sobre el estado de la microcirculación. La velocidad del flujo sanguíneo puede determinarse in vivo mediante técnicas fotométricas que utilizan procesamiento de imagen por computadora, o bien, y este es el método

ensayado por la mayoría de los autores [87][88], estudio del flujo sanguíneo a través de tubos de vidrio de pequeño calibre. Tanto en tubos de vidrio como en vasos sanguíneos, la viscosidad de la sangre disminuye en relación a la disminución del diámetro del capilar (efecto de Fahreus-Lindqvist) y de forma no proporcional a las reducciones del hematocrito cuando se analizan hematíes de recién nacidos pretérmino, término o de adultos [9]. Como se muestra en la *Fig. 25* y *Fig. 26*, los perfiles de velocidad de flujo sanguíneo en arteriolas y vénulas coinciden con la parábola expresada por el flujo ideal de Poisselle. En las confluencias de las arteriolas, la velocidad del flujo sanguíneo en los vasos secundarios, de menor calibre, es menor que en los primarios o raíz. Algo similar, pero opuesto, ocurre en los vasos confluentes de vénulas, donde la velocidad a lo largo del vaso distal es mayor.



*Fig. 25.- Esquema representativo del flujo a nivel de las arteriolas.*

El flujo sanguíneo en células de  $3$  a  $6\ \mu$  ocurre con una deformación axial simétrica del hematíe, el espacio existente entre las paredes del capilar y el vaso, permite una lubricación suficiente. La resistencia al flujo dependerá de: área y volumen del hematíe, viscosidad del plasma y diámetro del vaso [88].

Otros estudios [9], realizados en capilares de mesenterio muestran resultados superponibles, en cuanto a velocidad de flujo, a los encontrados en capilares de vidrio. La fluidez in vivo de las suspensiones de hematíes disminuye con los valores de hematocrito.

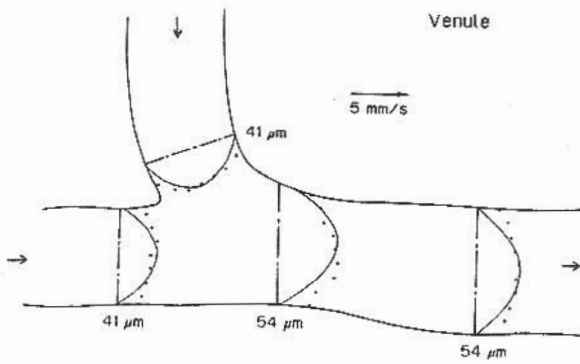


Fig. 26.- Esquema representativo del flujo a nivel de las venas.

Se ha podido constatar, como con valores altos de hematocrito, baja presión de perfusión e incremento de la agregabilidad eritrocitaria se producen verdaderos tapones de hematíes en los vasos. La media de flujo sanguíneo en una red vascular es proporcional a la diferencia de presión de los lados venoso y arterial, e inversamente proporcional a las resistencias viscosas y geométricas. La viscosidad aparente de la sangre está determinada por la viscosidad del plasma y el número, tamaño y rigidez de los hematíes. La rigidez de los hematíes, puede incrementarse disminuyendo el pH, elevando la temperatura o modificando la tonicidad del medio. El diámetro de los vasos contribuye también a determinar la viscosidad sanguínea, ya que por el efecto de Fahreus-Lindqvist, la viscosidad es menor conforme menor es el diámetro del vaso. Situaciones patológicas determinantes de neoformaciones vasculares, tal es el caso de los tumores, conllevan diámetros mayores de los vasos y por tanto viscosidades sanguíneas incrementadas con flujo sanguíneo enlentecido [9].

La resistencia geométrica para una red vascular está en función de la morfología vascular, incluyendo número de vasos, tipo de vasos, sistema de ramificaciones, longitud, diámetro, etc. La resistencia geométrica al flujo en un solo vaso es proporcional a la longitud del vaso e inversamente proporcional al diámetro.

## 5 Agregabilidad eritrocitaria y viscosidad de la sangre.

Clásicamente el concepto de agregabilidad eritrocitaria va unido a la idea de altas viscosidades sanguíneas cuando las tasas de cizalladura son bajas; y efectivamente, así es, cuando la velocidad de deformación se incrementa, los agregados eritrocitarios se disuelven y la viscosidad sanguínea se hace menor [7][38]. La agregación de los hematíes se mantiene hasta tasas de cizalladura de  $5.25 \text{ s}^{-1}$ , y por encima de esta cifra comienza la dispersión celular.

Los hematíes en reposo constituyen una red tridimensional de "rouleaux" interviniendo en su formación fuerzas electrostáticas de Van der Waals, carac-

terísticas morfológicas de la membrana, interacciones componentes plasmáticos, membrana globular, y muy especialmente tasa o niveles de fibrinógeno.

El estudio de la agregabilidad eritrocitaria se realiza en la actualidad de forma óptima mediante métodos dinámicos de transmisión luminosa a través de la muestra en estudio, tras someterla a grados variables de agitación [31]. Se utilizan cuatro parámetros para describir la agregabilidad de los hematíes:

- (i)  $AHT_1$ : Se deriva del aumento inicial de la agregabilidad eritrocitaria, inmediatamente después del comienzo del éstasis sanguíneo; ocurre en unos pocos segundos y describe la proporción de agregación inicial.
- (ii)  $AHT_2$ : Describe la proporción de agregación de hematíes, se obtiene tras 10 minutos de registro de transmisión dinámica.
- (iii)  $RLT_1$ : Transmitancia de luz en el primer minuto. Se mide la transmitancia luminosa después de 1 minuto de éstasis.
- (iv)  $RLT_{10}$ : Determina la transmitancia después de 10 minutos de éstasis. Indica el máximo o extensión final de la agregación de los hematíes.

La agregabilidad eritrocitaria parece marcadamente inferior en pretérminos que en recién nacidos a término y adultos. Este hecho parece guardar relación con inferencias entre los componentes de la membrana y el plasma circundante; ya que la sustitución del plasma de la suspensión de hematíes de pretérmino, por plasma de adulto lleva los niveles de agregación hasta puntos muy cercanos a los observados en el adulto. Por regla general, niveles bajos de agregabilidad se correlacionan con niveles bajos de fibrinógeno. Sin embargo, la agregabilidad de los recién nacidos pretérmino, con respecto a los recién nacidos a término, es inferior para los primeros, aún cuando, los niveles de fibrinógeno son muy similares en ambos grupos de recién nacidos. Deben existir por tanto, otros factores que influyan y modifiquen las cifras de agregabilidad eritrocitaria.

Otras proteínas que se encuentran disminuidas en el plasma de los recién nacidos prematuros que podrían ser las responsables de la menor o mayor agregabilidad observada, según los casos, serían las inmunoglobulinas, la albúmina y la transferrina. En particular, las inmunoglobulinas, pueden ejercer un efecto similar al fibrinógeno, favorecido por su larga cadena y la posibilidad de formar estructuras pentaméricas (en especial la molécula de IgM) [31].

La tendencia incrementada a la agregación eritrocitaria también depende de las propiedades eléctricas de la membrana de estas células (carga eléctrica), forma y deformabilidad celular, viscosidad sanguínea y tasa de cizalladura [31]. La adsorción de moléculas sobre la membrana del hematíe tiene relación con el tamaño molecular de dichas moléculas y la baja repulsión eléctrica. Los valores del hematocrito tienen influencias en este sentido, de forma que los bajos valores de hematocrito afectan negativamente a la agregación, ya que existe una mayor distancia y menor contacto entre células. La concentración celular necesaria para que la agregación de los hematíes sea máxima es ligeramente superior al valor normal del hematocrito del adulto [8]. La deformabilidad del hematíe influye también de forma directa en la agregación, en el sentido de

que la reducción de la deformabilidad iría asociada a una disminución de la agregabilidad [8].

El volumen celular efectivo es un determinante fundamental de la viscosidad sanguínea. A bajas tasas de cizalladura la viscosidad para hematíes resuspendidos en plasma es alta; si estos hematíes los endurecemos con un paso previo por una solución de glutaraldehído la viscosidad a estas mismas tasas de cizalladura no aumenta. Para tasas de cizalladura de  $10^{-1}$ s, la viscosidad es esencialmente la misma para hematíes normales resuspendidos en plasma o albúmina, pero los valores son siempre mas bajos en los hematíes endurecidos resuspendidos en plasma o albúmina, vease *Fig. 12* [9][91].

Una de las diferencias principales entre hematíes normales resuspendidos en plasma y hematíes normales resuspendidos en albúmina es basicamente la existencia a bajas tasas de cizalladura de agregados eritrocitarios en las suspensiones de plasma y disminución de la agregabilidad cuando se forman los agregados. Al aumentar las tasas de cizalladura, los "rouleaux" son progresivamente dispersados haciéndose las células más flexibles. La relación de dependencia entre viscosidad sanguínea y tasa de cizalladura puede expresarse como la función de dependencia entre la cizalladura y el volumen celular efectivo; siendo el volumen celular efectivo dependiente de: agregación eritrocitaria, deformabilidad eritrocitaria, condiciones de cizallamiento y concentración eritrocitaria.

Las variaciones de la viscosidad sanguínea observadas en relación a los cambios de hematocrito, proteínas plasmáticas y tasa de cizalladura, pueden ser explicados como un cambio en el volumen celular efectivo. El volumen celular efectivo de las partículas en suspensión es siempre mayor que el volumen real, y depende del diámetro de las partículas, orientación y rotación de las partículas suspendidas con el flujo [9][8].

---

## Hemorreología y patología neonatal.

---

### 1 Poliglobulia e hiperviscosidad.

La presencia de hiperviscosidad sanguínea representa un riesgo potencial para el 1 a 5 % en todos los recién nacidos en los países industrializados. A medida que aumenta la viscosidad de la sangre pueden afectarse gran variedad de órganos internos y en consecuencia producirse: hipoxia y acidosis. Afortunadamente, pocos niños con policitemia o hiperviscosidad neonatal desarrollan complicaciones atribuibles a estas causas.

El tipo de manifestaciones sintomáticas, así como las secuelas previsibles en estos niños, es un tema de gran controversia y que necesita más investigación. Aunque policitemia e hiperviscosidad son términos utilizados de manera indistinta, no es correcto y representa una simplificación injustificada aunque comprensible. En la mayoría de los casos los niños con hiperviscosidad también tienen probablemente policitemia, y viceversa. A menos que se especifique lo contrario en este análisis la policitemia se refiere a un hematocrito venoso de un 65 % o mayor. Incluso dentro de esta definición generalmente aceptada, variaciones relativas al emplazamiento de la muestra, la época y la técnica determinarían la incidencia y quizá el resultado del síndrome. Esta dificultad de definición se tratará con más detalle. La policitemia se refiere, tan sólo, a un aumento anormal de la masa eritrocitaria, en tanto, la hiperviscosidad se relaciona con la fuerza requerida para lograr el flujo. La viscosidad de la sangre es afectada por la masa de eritrocitos, componentes del plasma e interacción de los elementos celulares circulantes (*Fig. 22*).

Las primeras descripciones de la policitemia se debieron a dos niños gemelos monocoriónicos con anastomosis vascular de placenta. Con frecuencia se presenta un agudo contraste entre el gemelo pequeño y anémico y su hermano mucho más grande y pletórico. La incidencia y los síntomas en el neonato varían, su gravedad parece ser considerable y suele variar desde las mioclonias y rechazo del alimento, a episodios de enterocolitis mortal. Las enfermedades graves y la mortalidad parecen estar casi exclusivamente limitada a los niños con otros problemas neonatales. Se incluyen aquí, la asfixia, los nacimientos prematuros o los niños policitémicos que han desarrollado una enterocolitis o convulsiones. La variabilidad observada en el síndrome es determinante de la gran dificultad a la hora de esquematizar el tratamiento y predecir las secuelas a largo plazo. Richard Baum [35], desarrolló el marco teórico para la evaluación de la policitemia neonatal mediante la investigación de los efectos del cambio en el hematocrito sobre la viscosidad de la sangre. Su trabajo pionero en el neonato se completó con la medición de la viscosidad de la sangre en prematuros y en niños nacidos a término. Baum, sugirió que la patología observada en

la policitemia podía estar relacionada con el efecto circulatorio del aumento de viscosidad.

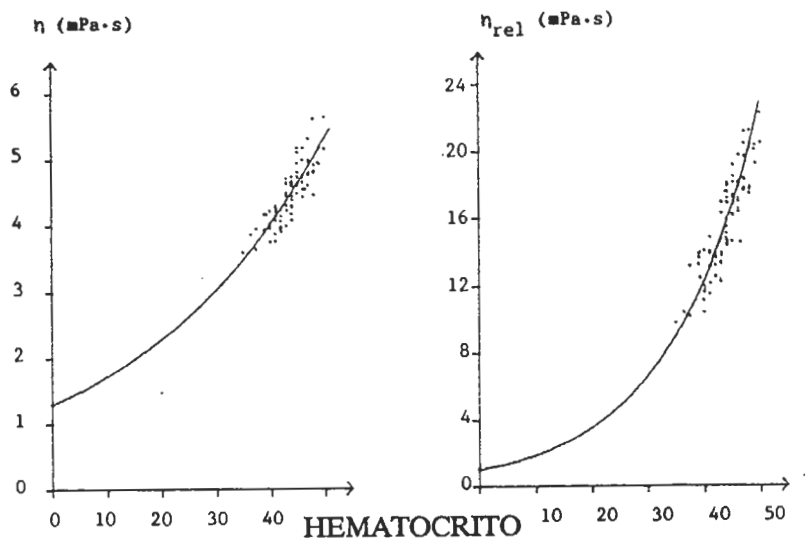


Fig. 27.- Relación entre hematocrito y viscosidad aparente (izquierda) y relativa (derecha).

El transporte del oxígeno a los tejidos puede verse afectado de forma desfavorable por el aumento de viscosidad; además el transporte de glucosa a un órgano y la eliminación de productos orgánicos de desecho, incluyendo el ácido láctico, se ven reducidos en los estados de hiperviscosidad.

Los vasos sanguíneos, encargados del transporte de principios inmediatos a todos los órganos y a todas las áreas de un órgano, pueden no verse igualmente afectados por un aumento de la viscosidad o un aumento en la concentración de hematíes. Zondervan y col. [92], afirman que la viscosidad sanguínea materna podría brindar una información muy valiosa a la hora de evaluar la perfusión uteroplacentaria; al haberse comprobado que la viscosidad de la sangre en la madre se correlaciona de forma inversa con el crecimiento fetal.

El descenso del flujo sanguíneo y el descenso del volumen plasmático en recién nacidos policitémicos puede contribuir a una disminución en la concentración de nutrientes en el tejido. En lo referente a la glucosa el recién nacido policitémico puede encontrarse en mayor riesgo por la mayor frecuencia en estos niños de hipoglucemias. El hematocrito del recién nacido desciende gradualmente desde el primer día de vida hasta que alcanza su valor mínimo aproximadamente a los 3 meses. En las primeras horas y días de vida se producen rápidos recambios en el fluido intravascular que hacen que la medida estática de un único hematocrito sea menos fiable. Los niños a los que se les pinza el cordón de forma inmediata no muestran aumento significativo del hematocrito en las primeras horas de vida. Todos los niños estudiados demostraron una disminución del hematocrito venoso entre 4 y 24 horas después del parto. Sin embargo, un estudio reciente [93], en recién nacidos postérmino y con un crecimiento adecuado, a los que se les pinzó el cordón de forma inmediata (con una media de 14 segundos) demuestra un aumento postnatal inmediato del



hematocrito. Estos cambios en el hematocrito se ha asociado con una caída significativa en la incidencia aparente de la policitemia desde las 2 horas a las 12-18 horas de edad. Por tanto, un retraso en la determinación venosa hasta las 12-24 horas de vida, reduciría la incidencia de policitemias y haría innecesario su tratamiento. Al mismo tiempo, éste retraso podría aumentar la incidencia de problemas y secuelas neonatales. Un hematocrito de cordón mayor del 56 %, se asocia con el desarrollo sistemático posterior de policitemia. No existen datos contrastados que permitan saber si el hematocrito de vena de cordón umbilical es más apropiado para valorar las situaciones de policitemia que el hematocrito periférico medido en el recién nacido entre las 6-8 horas de vida.

La contribución de los hematíes a la viscosidad de la sangre y al flujo sanguíneo capilar y arteriolar depende de la habilidad del hematíe de cambiar de forma. El hematíe adulto con un VCM de  $95 \mu^3$  y un diámetro de  $8 \mu$ , debe circular a través de capilares con un diámetro de  $3-4 \mu$ . El hematíe del recién nacido tiene un volumen 20-25 % mayor, pudiendo requerir unos cambios morfológicos mayores que la célula adulta durante el flujo arteriolar y capilar. La deformabilidad del hematíe depende de su tamaño, de la rigidez de su membrana y del contenido interno del hematíe. En ausencia de eritrocitos deformables, la viscosidad aumenta y el flujo se ve comprometido. Estudios que evalúan la habilidad relativa del eritrocito fetal para deformarse bajo condiciones que simulan un flujo in vivo, realizados por Gross y Hathaway [94], utilizando sangre de vena umbilical extraída de la placenta tras el parto, demuestran que los hematíes fetales a bajos hematocritos y resuspendidos en una solución de albúmina tienen un índice de filtración mas bajo que los hematíes del adulto; por lo que el tamaño de las células no parece ser un factor que determine su capacidad relativa para atravesar un filtro de policarbonato, siendo el factor más importante su mayor o menor deformabilidad.

Las células adultas microcíticas de un paciente con ferropenia tienen una filtración menor que cualquier otro tipo de células adultas o fetales [95]. Por otro lado, los grados de flujo para los hematíes adultos macrocíticos, no se diferencia de los observados en hematíes adultos de tamaño normal. Con posterioridad, otros autores [96], han demostrado una reducción significativa en el grado de flujo tanto para hematíes adultos como para los de recién nacidos en situaciones de hipoxia; situaciones ya comunicadas hace bastantes años y que se sabía determinan importantes obstrucciones en la microcirculación, tal es el caso de la drepanocitosis, son ultimamente referidas en diversos trabajos [97], como alteraciones de la deformabilidad eritrocitaria, desencadenadas primariamente por un aumento del calcio intracelular. El incremento del calcio intracelular disminuye la filtrabilidad de los hematíes; este hecho parece ser independiente de modificaciones en la capa lipídica libre de la membrana, capa que se ha mostrado similar en el adulto y en el recién nacido; debe suponerse que esta disminución de la deformabilidad del hematíe (calcio dependiente) se deba a modificaciones en el citoesqueleto celular [98].

A pH de 6.8 existe una reducción significativa en la tasa de flujo para los hematíes del recién nacido, pero no para las células del adulto. Globalmente, los incrementos del pH del medio, aumentan la velocidad de agregación eritrocitaria, a través de un aumento del diámetro del eritrocito y una disminución

del volumen celular; estos cambios parecen depender de las modificaciones inducidas por el pH en la deformabilidad eritrocitaria y en la interacción con macromoléculas [99]. Estudios *in vitro* sobre deformabilidad de los hematíes, demuestran que todos los componentes de la sangre pueden afectar al movimiento y flujo del eritrocito. En particular, las obstrucciones debidas a los leucocitos reducen el flujo de los hematíes, relacionándose este proceso con su mayor agregación. El flujo sanguíneo con tasas de cizalladura mayores de  $100s^{-1}$ , demuestra ausencia de agregación de los eritrocitos o de marginación [34].

En los pequeños capilares, los leucocitos, células más grandes y rígidas pueden obstruirlos. Bajo estas condiciones, existe un área sin células libres entre el movimiento más lento de los leucocitos y el movimiento más rápido de los eritrocitos centrales. En pacientes con leucemia con un elevado conteo de leucocitos, la viscosidad de la sangre puede estar significativamente aumentada. Si comparamos este hecho con adultos normales, la elevación de la viscosidad en pacientes de leucemia no está tan marcada como sería de esperar por la reducción concomitante de la masa de células rojas. Las complicaciones sistémicas en estos pacientes son bien conocidas [34]. En recién nacidos con menos células blancas deformables el taponamiento por leucocitos puede jugar un papel patogénico importante. Un elemento adicional de indudable interés es la plaqueta, que también puede afectar al flujo sanguíneo, al igual que vemos con los hematíes y leucocitos [44]. Las plaquetas se distribuyen en forma radial durante la agregación de células rojas. Las condiciones de flujo que contribuyen a la agregación de los hematíes (tasas de cizalladura bajas), favorecen de igual forma la agregación de la plaqueta al subendotelio. El tamaño de la célula roja es importante para la adherencia plaquetaria al subendotelio [43]; tanto el aumento del hematocrito, como el tamaño de los hematíes aumentan la agregación plaquetaria. Por otra parte, la agregación de las plaquetas, reduce el diámetro del vaso y por tanto disminuye el flujo sanguíneo.

Con un índice de flujo elevado, la viscosidad del plasma tiene una menor influencia en el sistema arterial que en el venoso, donde se dan índices de flujo más bajos [34]. Existen datos, que consideran que los cambios en la viscosidad de la sangre pudieran relacionarse con la interacción de las proteínas plasmáticas y los hematíes circulantes. En presencia de fibrinógeno, la agregación de los hematíes, con tasas de cizalladura bajas, puede verse favorecida por puentes intercelulares. Si aumentamos el índice de flujo, estos enlaces reversibles podrían desaparecer [6].

El aumento de las concentraciones de fibrinógeno en el plasma, tiene también un efecto significativo sobre la deformabilidad de los eritrocitos. Pequeños cambios en el fibrinógeno del plasma pueden explicar importantes descensos en la deformabilidad de las células. La deformabilidad del eritrocito, desciende incluso después de que ocurra la degradación del fibrinógeno en fragmentos de gran peso molecular denominados X e Y. Los fragmentos de fibrinógeno más pequeños, no afectan de manera significativa la deformabilidad de las células rojas [34]. Mientras que la deformabilidad del eritrocito del recién nacido es mayor que en el adulto, la concentración de las proteínas del plasma es más baja en el neonato. Por lo que a cualquier hematocrito la viscosidad sanguínea

neonatal es más baja.

A un hematocrito del 65 % la viscosidad sanguínea del adulto es mayor, aunque no a niveles de significación estadística. Dividiendo la viscosidad de la sangre por la viscosidad del plasma obtenemos la viscosidad aparente relativa; los neonatos con hematocritos del 50 % tienen una viscosidad aparente relativa mayor a tasas de cizalladura altas. Los hematíes del recién nacido resuspendidos en plasma de adulto disminuyen las diferencias observadas entre las viscosidades sanguíneas del adulto y del neonato. La evaluación de la viscosidad de la sangre del recién nacido y sus madres no parece demostrar diferencias significativas; en tanto, el número de los hematíes no difiera. Los hematocritos medios de las madres, son significativamente mas bajos que los hematocritos del neonato [44].

## 2 Adaptación fisiológica a la hiperviscosidad.

La variabilidad de los síntomas atribuidos a la policitemia e hiperviscosidad han hecho difícil identificar un curso clínico en el niño policitémico. Algunos estudios de seguimiento al respecto han referido baja incidencia de secuelas graves en el recién nacido a término con crecimiento adecuado y policitemia. Otros estudios, muestran mayor frecuencia en estos niños de alteraciones temporales o permanentes [100]. Tanto la policitemia como la hiperviscosidad se han observado en niños con evidencia de enfermedades graves, en cada sistema del organismo individualmente. Se han realizado estudios en animales adultos y recién nacidos para aclarar las repercusiones fisiopatológicas de estas alteraciones; aunque no nos sirvan de manera absoluta a la hora de predecir el comportamiento del neonato en situaciones de policitemia e hiperviscosidad, tales estudios si pueden tener valor orientativo al respecto.

## 3 Adaptación neurológica y cardiovascular a la hiperviscosidad.

La denominación de vascularización de órganos "críticos" y "negociables" ha sido propuesta por algunos autores para hacer referencia a aquellos órganos y sistemas con menor o mayor resistencia a la hipoxia. Los órganos negociables incluyen la periferia del organismo (sistema musculoesquelético y piel) y el tracto gastrointestinal, que pueden estar sujetos a mayor grado de hipoxia e isquemia en condiciones adversas [34]. En contraste, los órganos críticos o no negociables, que incluyen cerebro, riñón, hígado y miocardio están relativamente preservados de la hipoxia, al menos en el periodo de estrés inicial. La policitemia y la hiperviscosidad parecen ser tolerados de forma diferente en los órganos negociables y en los críticos. Con hematocritos mayores del 80 % en animales adultos, el flujo sanguíneo disminuye en los órganos, tanto críticos como negociables. En el feto, el aumento del hematocrito se ha relacionado con el aumento de la resistencia vascular pulmonar y una desviación de derecha a izquierda del flujo sanguíneo a través del conducto arterioso y el foramen oval. El gasto cardíaco disminuye bajo condiciones de policitemia hipervolémica o isovolémica e hiperviscosidad.

La policitemia e hiperviscosidad dan como resultado una reducción en el flujo de sangre y en el transporte de oxígeno en el feto. La microcirculación de órganos negociables muestra una disminución en el flujo sanguíneo y en el transporte de oxígeno con hematocritos superiores al 45 %. Parece que el consumo de oxígeno se puede mantener sólo cuando el transporte de oxígeno es de al menos 14 ml/min/Kg. La disminución del flujo de sangre cerebral que se observa en los casos de policitemia e hiperviscosidad puede depender del contenido de oxígeno aumentado y del hematocrito. Existe una disminución significativa en el flujo de sangre cerebral en el feto de cordero cuando el hematocrito se ve aumentado mediante la adición de metahemoglobina. El aumento, tanto del hematocrito, como del contenido de oxígeno por adición de oxihemoglobina reduce el flujo sanguíneo del cerebro en un 40 % [34]. Sin embargo, estudios recientes realizados tras hemodilución isovolémica, donde el hematocrito se reduce hasta valores de un 25 %, observamos un aumento del flujo sanguíneo cerebral, que se debe no tanto a la disminución de la viscosidad sanguínea como a la vasodilatación compensatoria [101], no parecen ocurrir en estos casos modificaciones de la presión intracraneal [102]. En recién nacidos humanos con policitemia e hiperviscosidad, la resistencia vascular del cerebro es elevada. A nivel del sistema nervioso central las manifestaciones han sido: letargo, rechazo de la toma o convulsiones [103]. Estudios mediante tomografía axial computorizada realizados en algunos de estos casos han demostrado una alta incidencia de complicaciones hemorrágicas: subdurales, intraparenquimatosas e intraventriculares. En otros casos, las alteraciones neurológicas permanentes descritas se deben a infartos cerebrales múltiples [104]. Las repercusiones neurológicas de las modificaciones de la osmolaridad están en la actualidad bien documentadas [105][106]; así las hemodiluciones isovolémicas, que concurren con una disminución del hematocrito, originan un aumento del flujo sanguíneo cerebral, debido fundamentalmente a disminución de las resistencias vasculares cerebrales. Referente a las manifestaciones cardiológicas, los electrocardiogramas de esos niños sintomáticos demostraron en su mayoría sólo la existencia de un ECG que se consideraba normal. En tanto, los restantes ECG mostraban diferentes signos que incluían hipertrofia de cavidades derechas, cambios en el segmento ST y de manera menos frecuente hipertrofia de ventrículo izquierdo. Los cambios ecocardiográficos y la evidencia en la radiología de una cardiomegalia también ha sido descrita [34].

#### 4 Adaptación pulmonar a la hiperviscosidad

Los efectos pulmonares de la policitemia y la hiperviscosidad se han estudiado en adultos y en recién nacidos. El aumento del hematocrito y por tanto la hiperviscosidad isovolémica, aumentan la resistencia vascular pulmonar y la presión diastólica en ventrículo derecho. Los estudios realizados en animales son en algunos casos orientativos de la situación en adultos y recién nacidos. En un perro adulto, el aumento del hematocrito y por tanto de la viscosidad (isovolémica), aumenta la resistencia vascular pulmonar y la presión diastólica en ventrículo derecho. En el cordero recién nacido, cambios similares producen una

disminución en el flujo sanguíneo pulmonar y un shunt de derecha a izquierda a través del ductus arterioso; posteriores aumentos del hematocrito (hasta 70 %), producen un shunt adicional derecha izquierda a través del foramen oval [34].

Los primeros casos de policitemia en los niños describen la evidencia clínica de problemas respiratorios; si bien, este hecho inicialmente no se refiere debido a la asociación en los casos descritos con prematuridad. La policitemia hipervolémica, que se relaciona con el pinzamiento tardío del cordón umbilical puede cursar con signos evidentes de problemas respiratorios [93]; si bien, estos hallazgos pueden ser transitorios. La medida de la *capacidad residual funcional (CRF)* y la *compliance pulmonar* disminuye de forma transitoria en niños con pinzamiento tardío del cordón. Los hallazgos radiológicos relacionados con policitemia incluyen, tanto el aumento de la relación cardiotorácica, como el aumento de las marcas pulmonares o de forma menos frecuente el derrame pleural.

## 5 Aparato digestivo e hiperviscosidad.

El flujo sanguíneo en aparato digestivo se ve reducido de forma significativa por la policitemia [107]. El aumento de hematocrito o la policitemia hipervolémica han demostrado aumentar la fracción de gasto cardíaco que perfunde este órgano. La hemorragia mucosa y submucosa y la necrosis se presentan en su caso a lo largo de todo el intestino, si bien las lesiones en ileon terminal y yeyuno se observan con mas frecuencia. Es difícil en el momento actual identificar el proceso específico por el que se produce la lesión en la mucosa; ya que la hipoxia por si sola se ha relacionado con evidencia de daño histológico.

Los factores de riesgo habitual incluyen: nacimiento prematuro, asfixia o hipotensión. Por otra parte se presentan con frecuencia síntomas o signos de enterocolitis durante las 24 primeras horas de vida, durante las que se observan mioclonias, cianosis periférica e hiperviscosidad [108]. Cuando el retardo del crecimiento intrauterino acompaña a los casos de hiperviscosidad y policitemia, el riesgo de enterocolitis puede verse aumentado; siendo menor en los recién nacidos a término [109].

Se aceptan tres factores de riesgo independientes:

- (i) Un hematocrito central elevado.
- (ii) Hipogluceemia.
- (iii) Problemas respiratorios.

Otra serie de síntomas gastrointestinales más graves incluyen distensión abdominal hemorragias digestivas y diarrea, que parecen mas frecuentes tras el recambio con plasma fresco congelado.

## 6 Hiperviscosidad y repercusiones renales.

La policitemia normovolémica aguda se asocia con una caída significativa del gasto cardíaco y un aumento de la resistencia vascular periférica. El flujo de la sangre renal no se ve significativamente reducido de manera aparente. Aunque en situaciones de policitemia, y dado su carácter de órgano crítico gran porcentaje de su gasto cardíaco se deriva hacia los riñones, el flujo medular renal y la filtración glomerular se ven significativamente reducidos tras la inducción de policitemia aguda. La producción de orina, el sodio en orina y la excreción de potasio urinario se ven igualmente reducidos.

En el recién nacido con policitemia e hiperviscosidad, también se altera la dinámica renal. La trombosis de vena renal se ha descrito de forma secundaria a lo que parece ser policitemia secundaria a la deshidratación [34]. La 1- $\alpha$ -hidroxilación renal de vitamina D puede verse igualmente modificada en niños con poliglobulia; se observa una disminución significativa de 1,25-OH-Vitamina D y 24,25-OH-Vitamina D. La 25-OH-Vitamina D cruza la placenta hacia la circulación fetal. La concentración de este precursor no difiere de manera significativa entre niños policitémicos o normales.

## 7 Alteraciones hematológicas e hiperviscosidad.

Los factores VII, IX, X, XI y XII aumentan significativamente después del intercambio de plasma parcial. Los niños con crecimiento intrauterino retardado (CIR), se han estudiado tanto por la presencia de policitemia como de trastornos de la coagulación. Los niveles de antitrombina III son menores en el grupo de bajo peso.

Un grupo especial de niños con alta probabilidad de presentar tanto anomalías de coagulación como policitemia e hiperviscosidad son los recién nacidos de madre diabética. El metabolismo del ácido araquidónico hacia prostaciclina también se ha estudiado en el endotelio vascular umbilical del hijo de madre diabética. La prostaciclina endotelial ( $PgI_E$ ) es un antiagregante; y a pesar de ser muy inestable, la producción de prostaciclina ( $PgI$ ), puede ser determinada indirectamente por la medida del metabolito 6-ceto- $PGF_{2\alpha}$ ; su concentración esta significativamente reducida en la gestante diabética mal controlada. La producción de prostaciclina por las células endoteliales de la arteria umbilical también parece reducirse en niños con insuficiencia uteroplacentaria crónica asociada con crecimiento intrauterino retardado (CIR), preeclampsia e hipertensión crónica. El aumento de la agregación plaquetaria en recién nacidos de mujeres diabéticas mal controladas y la disminución de la producción de la prostaciclina vascular en estas mujeres diabéticas puede aumentar la posibilidad de trombosis. Hay evidencias que sugieren que la activación de las plaquetas puede aumentar la rigidez de los hematíes. Una reducción en la prostaciclina vascular puede relacionarse con los síntomas de la policitemia neonatal [34][49].

## JUSTIFICACION Y OBJETIVOS

## Justificación y Objetivos

Analizando objetivamente la realidad científica actualmente aceptada hay que admitir que las "ciencias clínicas", constituyendo una auténtica disciplina a la que es posible aplicar con todo rigor el método científico, se nutren en sus nuevos planteamientos e hipótesis fundamentalmente de las llamadas "ciencias básicas".

En este marco general hay que ubicar necesariamente los diversos aspectos de la investigación neonatal. En el caso que nos ocupa y como fiel exponente de estas ideas hay que destacar dos aspectos generales:

- (i) El desarrollo en los últimos años de una nueva disciplina conocida como "hemorreología", la cual centra su temática en el estudio de las características del flujo sanguíneo. Fruto de sus actividades, es el logro de una serie de conocimientos del medio interno que han puesto de manifiesto realidades totalmente desconocidas e inimaginables. En la última década el número de investigadores dedicados a esta actividad creció de forma espectacular, apareciendo en el aforo internacional múltiples reuniones y congresos, así como órganos de difusión escrita perfectamente situados en los índices de impacto actualmente en vigor (TABLA V).

<b>TABLA V: Revistas en que se publican frecuentemente trabajos de hemorreología</b>		
Revista	Indice de impacto	Vida media de la cita
Biomed. Biochim. Acta (**)	0.442	3.6
Biochim. Biophys. Acta (**)	2.278	7.9
Biorheology (*)	1.022	7.1
Clin. Phys. Physiol. M. (**)	0.467	6.8
Thromb. Haemostasis (**)	4.777	4.1
Blood (**)	6.849	4.6
Clin. Haemorrheol. (*)	1.421	3.3
Blood Cells (**)	1.000	7.0
<p>(*) Publicaciones exclusivamente hemorreológicas.            (**) Publicaciones no exclusivamente hemorreológicas.</p> <p style="text-align: center;"><small>Tomado del SSCI Journal Citation Reports.</small></p>		

- (ii) La escasa fundamentación física, bioquímica y homeostática, que los protocolos de actuación terapéutica recogen en sus contenidos, concepto amparado en la realización previa de una revisión de la documentación al respecto de la que no fue posible definir con precisión:



- i. La normalidad hemorreológica en el recién nacido normal y en el pretérmino.
- ii. Las relaciones y dependencias entre los distintos factores que intervienen en este equilibrio.
- iii. No especificación del papel del hematíe, su función transmembrana y viscosidad intracelular.
- iv. Evidencia clara de relación entre ciertas modificaciones hemorreológicas (viscosidad plasmática y viscosidad interna del hematíe) y repercusiones clínicas, aunque en este sentido hay que destacar la escasa actualidad de los trabajos y la limitación de las variables exclusivamente a la "resistencia al flujo" de la sangre.

Por otra parte y ya en el terreno puramente clínico, la neonatología actual, esta en condiciones de definir una serie de situaciones en las que es evidente el trascendental papel jugado por las modificaciones hemorreológicas (TABLA VI). Situaciones a las que se llega a través de distintas causas y mecanismos.

Poliglobulia	Viscosidad sanguínea [14] Agregabilidad eritrocitaria [32]
Hiperbilirrubinemia	Deformabilidad eritrocitaria [94] Viscosidad sanguínea [131]
Esferocitosis hereditaria	Deformabilidad eritrocitaria [134] Viscosidad sanguínea [134]
Hemoglobinopatías	Deformabilidad eritrocitaria [86][39] Viscosidad sanguínea [84] Viscosidad intraeritrocitaria [84]
Acidosis metabólica	Deformabilidad eritrocitaria [120] [135] Agregabilidad eritrocitaria [32] Viscosidad sanguínea [120]

Que duda cabe, que un mejor conocimiento de la normalidad, relaciones entre factores hemorreológicos implicados y modificaciones en cada una de estas enfermedades, disminuirá e incluso hará desaparecer en algunos casos sus consecuencias. Consideremos que un importante número de neonatos ingresados sufriran importantes cambios de su equilibrio homeostático como consecuencia de nuestra actuación, porcentaje que se ve claramente aumentado cuando nos referimos al recién nacido pretérmino.

Argumentos que constituyen la base para el planteamiento de los objetivos que al inicio de este proyecto nos planteamos y que se podrían resumir bajo los siguientes términos:

- (i) Definir basicamente las características hemorreológicas del plasma del recién nacido a término normal.
- (ii) Establecer las diferencias fundamentales de este equilibrio entre recién nacido a término y pretérmino sin patología añadida.

- (iii) Descubrir las modificaciones experimentadas por los distintos factores que intervienen en el equilibrio hemorreológico ante determinadas situaciones clínicas como son: sufrimiento fetal agudo y poliglobulia.
- (iv) En un intento de aproximarnos al medio intracelular con estrechas relaciones, no solamente con los factores que participan en los fenómenos de membrana, sino además con el equilibrio plasmático, definir en términos numéricos las cifras normales de viscosidad y sus modificaciones ante situaciones patológicas como la acidosis o la poliglobulia.
- (v) Finalmente, mediante la aplicación de técnicas de correlación y regresión al conjunto de variables analizadas, describir relaciones y leyes que participen en este complejo equilibrio.

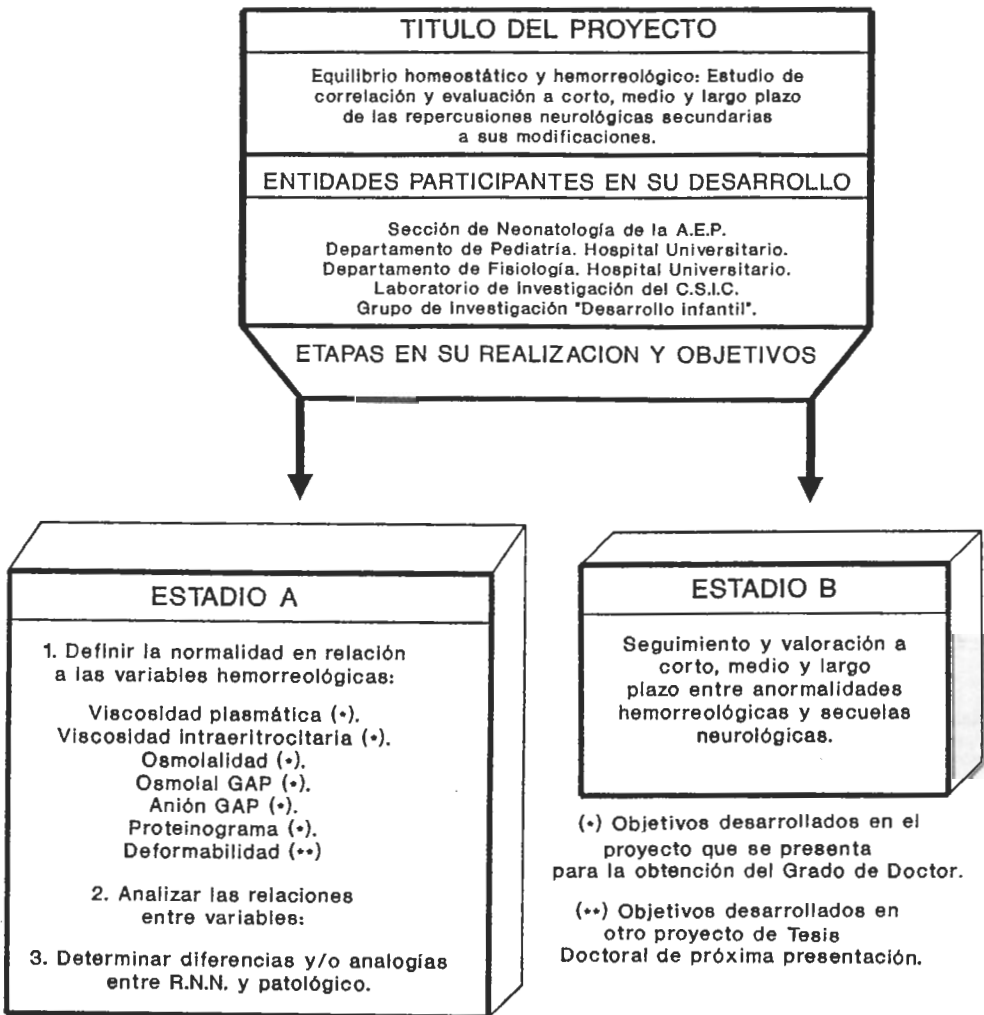


Fig. 28.- Esquema del Proyecto de Investigación galardonado por la Sección de Neonatología de la A.E.P. (XXII Reunión Nacional de Medicina Perinatal celebrado en Valencia en Octubre de 1990), y del que forma parte el presente trabajo de Tesis Doctoral.

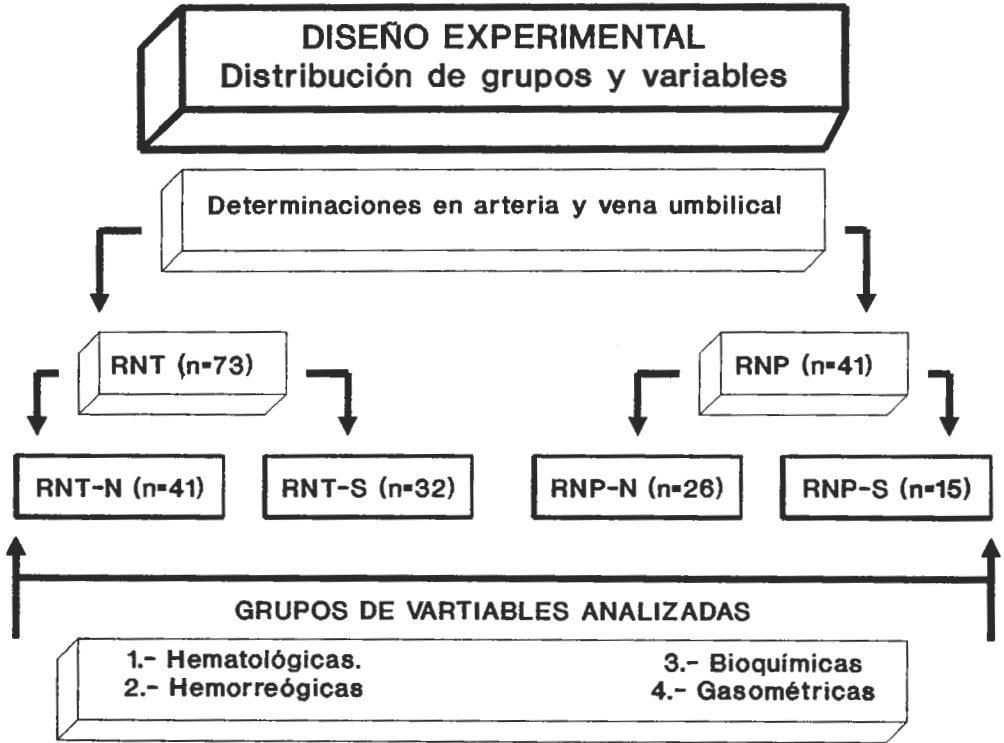


Fig 29.- Esquema del diseño experimental del presente trabajo de Tesis Doctoral.

---

## Material

---

### 1 Material de estudio.

El material con el que se desarrolló este proyecto lo integran 205 recién nacidos, seleccionados según características que posteriormente se detallarán del total de neonatos atendidos en nuestra clínica durante el periodo de tiempo comprendido entre Octubre de 1988 y Agosto de 1990.

Este material fue posteriormente dividido y subdividido en atención a los siguientes criterios de clasificación: 1. Edad gestacional (< de 37 semanas = pretérminos; 37-42 semanas = términos). 2. Existencia de criterios clínicos y/o gasométricos de S.F.A. (grupo con S.F.A. y grupo sin S.F.A.); y 3. Valores del hematocrito en sangre periférica (considerando los que tienen más del 90 % como poliglobúlicos). Quedando definitivamente agrupado este material de la forma que seguidamente se describe:

**A. Recién nacidos con gestación a término:** Es decir, mayores de 37 semanas (n=67).

1. Determinaciones realizadas en arteria y vena de cordón umbilical (n=67).

1.1. Grupo RNTN-A: Compuesto por un grupo de 41 recién nacidos, con las siguientes características: a) Edad gestacional mayor a 37 semanas. b) Ausencia de patología feto-neonatal reconocible. c) No signos evidentes clínicos o gasométricos de S.F.A. d) En todo caso, con un estado nutricional adecuado para la edad gestacional.

1.2. Grupo RNTN-V: Compuesto por los mismos neonatos del grupo anterior, con la única diferencia en cuanto a su distribución grupal, de la valoración de las variables que posteriormente serán descritas, en muestras procedentes de vena umbilical.

1.3. Grupo RNTS-A: Integrado por 26 neonatos con la característica común de presentar signos gasométricos suficientes para definir la situación de S.F.A.; estableciéndose como límite para su definición y según criterios establecidos en la literatura (Avery,84), un valor de pH en cordón umbilical inferior a 7.20.

1.4. Grupo RNTS-V: Formado por los 26 neonatos del grupo anterior, e igualmente diferenciados, en que el análisis de las variables se realizó en muestras obtenidas en vena umbilical.

2. Determinaciones realizadas durante el período neonatal **precoz** (n=52).

2.1. Grupo RN-N: Incluye un grupo de recién nacidos (n=24), a término (edad gestacional mayor de 259 días), con un pH arterial o capilar en el momento de las determinaciones, igual o superior a 7.35; en los que se determinan las variables que seguidamente consideramos durante el periodo neonatal precoz; es decir, durante los primeros 7 días de vida del recién nacido.

2.2. Grupo RN-A: Integrado por 17 neonatos con las características descritas en la TABLA XII; existiendo un rasgo común que definía el grupo, como es una

situación de acidosis, en base a la existencia de un pH arterial o capilar inferior a 7.35.

2.3. Grupo RNPO: Compuesto por 11 neonatos con las características descritas en la TABLA XV; en los que se encontró un hematocrito superior a 60 % en la totalidad de los casos.

**B. Recién nacidos pretérmino:** Es decir, con edades gestacionales inferiores a los 37 semanas de gestación.

1. Determinaciones realizadas en arteria y vena de cordón umbilical (n=41).

1.1. Grupo PRE-A: Integrado por 26 recién nacidos con las características generales descritas en la TABLA X, en la que se exigió como característica o criterio de selección: a) Edad gestacional inferior a las 37 semanas. b) pH en arteria umbilical superior a 7.20 en el momento del parto.

1.2. Grupo PRE-V: Este grupo esta compuesto por los mismos recién nacidos descritos en el grupo anterior (PRE-A), con la única diferencia de que en este caso, la valoración de las variables a estudiar se realizaron en muestras de vena umbilical.

1.3. Grupo PRES-A: Bajo estas siglas se agrupan 15 recién nacidos con las características descritas en la TABLA XI, y los siguientes supuestos comunes: a) Edad gestacional inferior a 37 semanas. b) pH en arteria umbilical inferior a 7.20. c) Valoración de las variables objeto del presente proyecto en muestras procedentes de arteria umbilical.

1.4. Grupo PRES-V: Formado por los mismos recién nacidos, y con las mismas características que los integrantes del grupo PRES-A, con la característica de que las variables se determinaron en vena umbilical.

2. Determinaciones realizadas durante el período neonatal precoz (n=39).

2.1. Grupo RNP-N: Incluye aquellos recién nacidos pretérmino (n=10), con un pH arterial o capilar mayor o igual a 7.35.

2.2. Grupo RNP-A: Agrupa aquellos recién nacidos con período gestacional inferior a 37 semanas con un pH arterial o capilar inferior a 7.35.

### 1.1 Definición de variables.

En todos y cada uno de los casos descritos se analizaron las siguientes variables:

(i) **Peso:** Esta variable se define como la masa corporal en gramos del recién nacido en el momento del nacimiento. Se considera que existe un retraso de crecimiento significativo en aquellos recién nacidos con un peso para su edad gestacional inferior al décimo percentil. Estos niños difieren en múltiples aspectos de aquellos nacidos con un peso adecuado a su edad gestacional, por lo que los hemos excluido en nuestro estudio. Para su valoración fueron empleadas las Tablas de Crecimiento.

(ii) **Edad gestacional:** La duración de la gestación humana es variable, por lo que aceptando los criterios de la F.I.G.O. consideramos como recién nacidos a término aquellos con una gestación de mas de 37 semanas a contar desde el primer día de la última menstruación. Se consideran prematuros aquellos neonatos nacidos antes de la semana trigésimoséptima; aunque habitualmente estos neonatos tienen poco peso al nacimiento, el término

prematureo no es sinónimo de bajo peso, y así lo hemos entendido en nuestro estudio. De forma paralela además del cálculo de la edad gestacional se emplearon como criterios de valoración los del test de Capurro.

- (iii) **Apgar:** La valoración del estado vital del recién nacido en el paritorio se realizó mediante el test de Apgar; al ser este test, un método excelente de valoración inmediata del estado del recién nacido. Se basa en la aplicación de una simple puntuación con cifras comprendidas entre los guarismos 0, 1 o 2 puntos para las funciones vitales (color, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, reflejos y tono).
- (iv) **Variables bioquímicas:** Este grupo de variables esta integrado por los siguientes compuestos moleculares: sodio, cloro, potasio, calcio, urea, glucosa, albúmina,  $\alpha_1$ -globulina,  $\alpha_2$ -globulina,  $\beta$ -globulina,  $\gamma$ -globulina, proteínas totales.
- (v) **Variables gasométricas:** Incluimos en este grupo aquellas variables relativas al equilibrio ácido-base del medio interno y transporte de gases. Lo integran:  $pO_2$ ,  $pCO_2$ , pH,  $sO_2$ ,  $CO_3H^-$ .
- (vi) **Variables hematocitométricas:** Integran este grupo:  $n^\circ$  de hematíes,  $n^\circ$  de leucocitos,  $n^\circ$  de plaquetas, concentración de hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio (V.C.M.), hemoglobina corpuscular media (H.C.M.), concentración de hemoglobina corpuscular media (C.H.C.M.).
- (vii) **Variables hemorreológicas:** Consideramos las variables fundamentales del trabajo que presentamos, entre las que se incluyeron las viscosidades plasmática y del medio interno del hematíe (intraeritrocitaria), con comportamiento como ya se ha comentado newtoniano. Incluimos además, en este grupo a la osmolalidad del plasma, anión GAP o vacío aniónico y osmolal GAP.

TABLA VII: VARIABLES

Tipo de parto	<b>Variables gasométricas:</b>
Peso	$pO_2$
Edad gestacional	$pCO_2$
Apgar 1 minuto	pH
Apgar 5 minutos	$sO_2$
<b>Variables bioquímicas:</b>	Bicarbonato
Sodio	<b>Variables hematocitométricas:</b>
Cloro	Nº de hematíes
Potasio	Nº leucocitos
Calcio	Nº plaquetas
Urea	Hemoglobina
Glucosa	Hematocrito
Albúmina	V.C.M.
$\alpha_1$ -globulina	H.C.M.
$\alpha_2$ -globulina	C.H.C.M.
$\beta$ -globulina	<b>Variables hemorreológicas:</b>
$\gamma$ -globulina	Viscosidad plasmática
Proteínas totales	Viscosidad intraeritrocitaria
<u>albúmina</u>	Osmolalidad
Globulina	Anión GAP
-	Osmolal GAP
-	

N.	PESO	PARTO	F.NAC.
3000	E		22-5-89
4150	C		14-11-89
3150	C		29-5-89
3000	C		14-6-89
4500	E		25-9-89
3430	C		13-6-89
3800	C		30-5-89
3090	C		11-12-89
3500	E		17-11-89
3050	F		3-8-89
3100	C		3-8-89
3600	E		19-11-89
3610	E		17-8-89
2750	E		22-5-89
2800	F		31-5-89
3650	E		21-8-89
2860	F		4-9-89
3400	C		1-9-89
2720	C		21-8-89
3340	E		20-8-89
3750	E		7-9-89
3600	E		19-12-89
3240	C		25-8-89
3300	C		30-8-89
3350	E		17-9-89
3030	C		6-5-89
3480	E		13-5-89
3700	C		6-6-89
3130	E		1-5-89
3600	C		27-10-89
3500	E		29-3-89
3490	E		13-5-89
3150	C		23-5-89
3800	C		6-10-89
4180	C		11-8-89
3900	C		13-12-89
4070	V		20-9-89
3250	C		15-11-89
3200	E		29-5-89
2450	E		13-6-89
4000	C		16-5-89

ctoral



TABLA IX: GRUPOS RNTS-A Y RNTS-V (Cordón umbilical)						
CASO N <sup>o</sup>	I.Madre	E.G.	SEXO R.N.	PESO	PARTO	F.NAC.
1	B.L.M.	276	V	2600	E	20-12-89
2	M.C.M.	276	H	3950	V	25-9-89
3	I.M.F.	280	V	3400	V	11-12-89
4	A.M.M.	263	V	3200	E	27-11-89
5	M.P.I.	267	V	3400	E	28-11-89
6	A.P.G.	281	H	3650	E	27-11-89
7	M.L.F.	273	H	3340	C	2-6-89
8	R.L.A.	279	H	3750	F	13-6-89
9	I.M.J.	285	V	3460	E	19-6-89
10	T.M.A.	282	H	3610	C	13-8-89
11	T.M.C.	272	H	3450	F	1-9-89
12	P.M.A.	280	H	3450	F	31-8-89
13	M.R.L.	274	H	3550	C	2-9-89
14	I.R.L.	283	V	3200	E	18-9-89
15	E.G.L.	266	V	3190	E	14-9-89
16	E.P.B.	280	H	4050	F	11-9-89
17	C.F.I.	280	V	3000	E	14-9-89
18	J.G.A.	266	V	3100	E	14-9-89
19	R.M.M.	296	V	3040	C	19-10-89
20	A.L.O.	266	H	3210	C	24-9-89
21	J.D.A.	280	H	2960	C	21-5-89
22	E.C.M.	280	H	2380	E	8-3-90
23	I.R.C.	273	V	3430	E	22-1-90
24	M.T.E.	280	V	3200	E	26-1-90
25	A.H.C.	273	H	2720	C	12-9-89
26	G.P.C.	287	V	3000	E	14-2-90
27	E.G.N.	266	V	3520	E	12-8-89
28	M.H.L.	296	V	3300	C	18-8-89
29	E.O.B.	295	V	3800	C	13-9-89
30	E.C.C.	279	V	3000	C	22-1-90
31	A.S.G.	296	V	3000	E	7-1-90
32	P.P.T.	277	H	3470	C	14-5-89

TABLA X: GRUPOS PRE-A Y PRE-V (Cordón umbilical)

CASO N <sup>o</sup>	I.Madre	E.G.	SEXO R.N.	PESO	PARTO	F.NAC.
1	A.O.L.	236	V	2100	E	16-3-90
2	A.F.M.	196	H	1160	E	12-8-89
3	C.J.M.	241	V	1370	C	20-3-90
4	J.G.O.	245	V	2200	E	3-6-89
5	M.G.L.	231	V	2040	E	13-2-90
6	M.R.G.	249	V	2300	E	14-2-90
7	A.T.N.	217	V	1900	E	14-2-90
8	C.U.T.	255	V	3380	E	21-2-90
9	V.N.G.	238	V	2335	E	31-12-89
10	I.R.P.	235	H	2050	E	16-11-89
11	T.S.V.	221	V	1500	E	18-9-89
12	B.G.M.	217	H	2160	E	5-5-89
13	E.J.L.	238	V	2300	E	20-12-89
14	R.R.A.	238	H	3000	E	15-11-89
15	A.A.L.	210	V	1800	E	29-9-89
16	J.M.A.	217	V	2000	E	20-11-89
17	S.Q.L.	240	H	2100	E	6-10-89
18	P.L.R.(1 <sup>o</sup> )	253	V	2740	E	21-8-89
19	P.L.R.(2 <sup>o</sup> )	253	V	2550	E	21-8-89
20	C.G.G.	244	H	2500	E	15-8-89
21	C.M.M.	250	V	2600	E	7-1-90
22	M.L.C.	258	H	3660	C	27-10-89
23	P.R.R.	245	V	2750	E	6-9-89
24	I.B.R.	259	H	2200	E	15-3-90
25	D.N.R.	254	V	2300	E	14-3-90
26	E.P.V.	238	V	2300	E	14-3-90

TABLA XI: GRUPOS PRES-A Y PRES-V (Cordón umbilical)

CASO N <sup>o</sup>	I.Madre	E.G.	SEXO R.N.	PESO	PARTO	F.NAC.
1	J.R.H.	224	V	1780	E	7-2-90
2	R.O.M.	245	V	1400	E	2-2-90
3	A.R.L.	238	V	2730	E	31-12-89
4	J.M.A.	217	V	2000	E	7-11-89
5	E.S.G.	245	H	2100	E	17-8-89
6	A.M.R.	245	V	2200	E	17-8-89
7	M.F.G.	246	V	3060	F	13-5-89
8	Z.A.A.	245	H	3600	E	20-3-90
9	A.C.G.	249	H	1900	E	18-5-90
10	A.R.M.	245	V	2250	E	4-6-90
11	E.C.P.	256	H	2350	E	10-7-90
12	M.Z.F.	245	V	2260	E	25-7-90
13	C.R.R.	245	V	2260	E	14-3-90
14	I.C.R.	224	H	2660	E	16-3-90
15	C.J.M.	245	v	3000	E	20-3-90

TABLA XII: GRUPO RN-A (Período neonatal)

CASO N <sup>o</sup>	I. R.N.	E.G.	SEXO R.N.	PESO	PARTO	F.NAC.
1	C.A.	276	V	3300	E	24-3-90
2	J.V.	280	V	3400	E	20-12-89
3	C.R.	287	H	2880	E	12-3-90
4	S.G.	280	V	2850	E	12-3-90
5	S.G.	266	H	3400	E	31-1-90
6	L.M.	271	V	3750	E	15-11-89
7	O.L.	266	V	3150	F	22-1-90
8	T.E.	280	H	3200	E	14-1-90
9	S.G.	273	V	2200	E	26-1-90
10	O.J.	267	V	3000	E	9-1-90
11	D.R.	260	V	2380	E	16-12-89
12	R.S.	273	H	3450	E	17-1-90
13	G.P.	278	V	3300	E	1-1-90
14	M.H.	279	H	2960	C	21-5-89
15	C.f.	268	V	3000	E	10-8-89
16	E.C.	279	H	3750	E	16-4-90
17	P.G.	268	V	4350	E	13-4-90

TABLA XIII: GRUPO RN-N (Período neonatal)

CASO N <sup>o</sup>	I.R.N.	E.G.	SEXO R.N.	PESO	PARTO	F.NAC.
1	O.S.	278	V	3220	E	31-3-90
2	C.R.	273	V	2950	E	9-1-89
3	G.M.	273	H	3900	E	13-12-89
4	H.C.	273	V	2720	C	10-9-89
5	B.P.	266	H	2560	E	31-10-89
6	M.N.	273	V	3030	E	17-1-90
7	O.R.	280	H	3650	E	9-1-89
8	G.P.	266	V	3000	E	12-12-89
9	V.D.	280	H	4100	E	26-1-90
10	R.M.	280	V	3120	E	23-8-89
11	M.R.	284	V	2900	E	15-11-89
12	P.J.	280	V	3000	E	30-8-89
13	N.G.	294	H	3100	E	30-10-89
14	S.B.	273	V	3030	E	18-10-89
15	N.P.	293	V	3200	E	25-10-89
16	M.M.	282	V	3000	C	31-1-90
17	J.R.	287	H	2900	C	18-8-89
18	R.F.	263	V	3450	E	4-4-90
19	P.S.	263	V	3490	E	4-4-90
20	S.S.	300	H	3590	E	2-4-90
21	V.A.	284	V	3200	E	30-3-90
22	A.E.	280	V	3770	E	27-3-90
23	V.P.	283	H	4050	E	30-3-90
24	O.S.	280	V	3220	E	31-3-90

período neonatal)

NO	PARTO	F.NAC.
00	E	13-3-90
70	E	4-6-90
60	E	6-3-90
00	E	13-2-90
70	E	9-1-89
80	E	17-1-90
95	E	13-1-90
00	E	15-10-89
00	E	24-11-89
60	E	14-5-89

período neonatal)

NO	PARTO	F.NAC.
00	E	12-12-89
00	E	5-1-90
00	E	17-1-90
00	E	4-1-90
00	E	9-1-89
00	E	7-5-89
00	E	2-6-89
00	E	6-6-89
00	E	14-11-89
00	E	18-9-89
00	E	14-4-90

TABLA XVI: GRUPO RNP-A (Período neonatal)

CASO N <sup>o</sup>	I. R.N.	E.G.	SEXO R.N.	PESO	PARTO	F.NAC.
1	A.O.	236	V	2100	E	16-3-90
2	J.M.	241	V	1370	C	23-3-90
3	S.G.	224	V	2040	E	14-3-90
4	R.M.	238	H	2130	E	14-3-90
5	S.R.	224	V	2300	E	7-2-90
6	G.Q.	236	V	2320	E	6-2-90
7	G.L.	231	V	2040	E	13-2-90
8	V.T.	217	H	2000	E	19-2-90
9	P.C.	231	H	1110	E	29-1-90
10	R.M.	226	V	1864	E	13-2-90
11	O.M.	245	V	1400	E	5-2-90
12	M.M.	250	V	1900	E	17-1-90
13	J.L.	238	V	1810	E	20-12-89
14	P.G.	245	V	2000	E	3-6-89
15	E.G.	244	H	2500	E	20-8-89
16	G.F.	196	H	1200	E	12-8-89
17	M.S.	245	V	2100	E	15-10-89
18	S.A.	221	V	1500	C	18-9-89
19	G.M.(1 <sup>o</sup> )	252	V	2120	E	12-9-89
20	G.M.(2 <sup>o</sup> )	252	V	2100	E	12-9-89
21	M.M.	217	H	2100	E	15-12-89
22	S.R.	238	V	2400	E	17-11-89
23	A.O.	253	V	2600	E	27-11-89
24	F.M.	239	V	2350	E	12-10-89
25	M.C.	196	H	1470	E	10-7-90
26	P.D	238	V	2100	E	4-6-90
27	S.C.	245	V	2200	E	18-5-90
28	F.F.	249	H	3630	E	5-4-90
29	F.G.	240	V	2510	E	25-4-90

## 2 Material de laboratorio.

Para el cumplimiento de los objetivos propuestos, además del material humano descrito con anterioridad, fue necesario recurrir al empleo de un material de laboratorio, cuyas características y procedencia describimos:

Los reactivos químicos empleados para las determinaciones analíticas fueron servidos por los laboratorios Knickerbocker S.A.E. (08015 Barcelona).

Los hidrocarburos utilizados en alguna de las técnicas analíticas que se comentarán en el capítulo de Métodos, fueron suministrados por la firma Sigma Chemical Co. (Saint Louis, Missouri, 63178 EEUU).

Las soluciones anticoagulante y sueros salinos utilizados proceden de la casa Ibys S.A. (Barcelona).

Mientras que la viscosidad se midió con un viscosímetro de tipo capilar de Harkness, suministrado por la casa Coulter Electronics.

Las determinaciones de iones séricos se realizaron en el Departamento de Bioquímica de nuestro Hospital, utilizando para ello un analizador automático Synchron CX-5 (Bechman).

Las proteínas y sus distintas fracciones fueron medidas por un procedimiento de electroforesis en gel con un sistema Paragón (Beckman) y un densitómetro Appraise (Beckman).

Los recuentos globulares y determinaciones hematocitométricas se realizaron en el Servicio de hematología de nuestro Hospital, utilizándose para ello un contador globular de la casa Coulter Electronics.

Los gases sanguíneos fueron medidos en un sistema Automatic Blood Gas System (AVL 940).

Finalmente y en relación a la osmolalidad fue empleado un Micro-Osmómetro (Roebbling) de lectura digital directa que se describe en detalle en el capítulo de métodos.

---

## Métodos

---

### 1 Método clínico.

Seleccionado el material e incluido cada uno de los recién nacidos en función de sus características en el grupo correspondiente y atendiendo al diseño experimental planteado para la consecución de los objetivos, se procedió de la forma que seguidamente se describe:

- (i) Realización de una historia clínica neonatal, haciendo hincapié en la existencia de problemas gestacionales, obstétricos o neonatales de interés.
- (ii) Valoración de la situación clínica y estado neonatal mediante exploración clínica a todos los recién nacidos e instauración del protocolo terapéutico habitualmente aplicado en el Servicio en función de la patología. Con las excepciones propias que cada paciente puede presentar, las directrices generales de actuación en el tipo de paciente incluido en este proyecto se basan en los siguientes criterios:

(a) **Protocolo de atención en el recién nacido poliglobúlico.**

- i. Hematocritos centrales entre 60.1 % y 65 %: Perfusión de suero glucosado al 5 % y ofrecer una pequeña cantidad de las necesidades hídricas diarias por vía oral.
- ii. Hematocritos centrales entre 65.1 % y 70 %: En recién nacidos de peso adecuado para su edad gestacional y asintomáticos se siguen las mismas recomendaciones que en el punto anterior. Para recién nacidos pequeños para su edad gestacional o sintomáticos, se tratan de acuerdo con el punto siguiente.
- iii. Hematocritos centrales por encima de 70.1 %: Se cateteriza una vena umbilical y se mide presión venosa central.
  - Si P.V.C. mayor de 10 cm de  $H_2O$ , se realiza una sangría a razón de 10-15 ml/Kg de peso.
  - Si P.V.C. entre 4 y 10 cm de  $H_2O$ , se realiza sangría con reposición de volumen, ya sea con plasma fresco congelado o con seroalbúmina (1 g/Kg) diluida en tantos ml de suero glucosado como se extrajeron durante la sangría. El volumen a extraer se calcula en función de la siguiente fórmula [35].

$$\frac{(Hcto\ hallado - Hcto\ deseado) \times H \times Kg}{Hcto\ hallado}$$

Donde H, se refiere a las necesidades hídricas diarias por Kg de peso.



- Si P.V.C. inferior a 4 cm de agua se instaura perfusión de seroalbúmina al 20 % (1 g/Kg) diluida en el doble de volumen de suero glucosado al 5 %. La perfusión se realiza en 3-4 horas. Tras normalizar la P.V.C., la corrección de la poliglobulia va a depender de los valores de hematocrito posteriores.

(b) **Protocolo de atención en el recién nacido pretérmino:** Realizada una primera valoración de las posibles causa de prematuridad y aproximación a la edad gestacional (para conocer el grado de madurez) mediante los procedimientos anteriormente descritos, se instauran los protocolos de atención inmediata: Cuidados generales, pauta nutricional, etc. y de posibles enfermedades y complicaciones propias del recién nacido pretérmino (infección, inmadurez pulmonar, etc). El conocimiento de la historia materna y del embarazo ayudará a afrontar complicaciones que pudieran surgir en el período inmediato al parto. Previamente al momento del parto, debemos asegurarnos que la incubadora de transporte tiene una temperatura adecuada y de que funcionan todos los sistemas de suministro de oxígeno y de aspiración. Durante el parto debe prestarse atención al tipo y duración de la anestesia, existencia de hemorragias maternas, meconio en líquido amniótico o nudos o circulares de cordón umbilical.

Una vez nacido el niño comienza el proceso de evaluación y reanimación:

- Colocación sobre la mesa calefactora de reanimación.
- Aspiración cuidadosa de boca, orofaringe, y fosas nasales.
- Secar al recién nacido, en especial cabeza y cara, responsables del 20 % de la superficie corporal del recién nacido.
- Determinar frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, tono, reflejos y color (puntuación de Apgar).

Una vez transcurridos los primeros minutos de vida del neonato se pasa a una fase de riguroso control térmico, bioquímico y cardiocirculatorio, monitorizando para ello parámetros bioquímicos (aniones, glucosa y proteínas totales), función renal y constantes cardiorespiratorias todo ello en el contexto de un entorno térmico neutro.

(c) **Protocolo de atención al recién nacido con sufrimiento fetal agudo:** La valoración inicial de este grupo de recién nacidos se realizó en base a criterios clínicos y analíticos como son: pH en microtoma o en arteria umbilical inferior a 7.20, líquido amniótico teñido de meconio, registro cardiotocográfico claramente patológico, test de Apgar al minuto inferior a 6. En nuestro estudio, se consideró el valor del pH como único criterio de selección. La atención clínica a este grupo de recién nacidos se hizo en base a criterios terapéuticos que seguidamente se resumen:

- **Asfisia leve (Apgar 5-7):** Estos niños han estado brevemente comprometidos durante el proceso del parto, por lo que gene-

ralmente presentan una frecuencia cardíaca adecuada al nacer, requiriendo tan sólo estimulación y oxigenoterapia, para inducir una respiración espontánea que logre la reexpansión activa de los pulmones, con el establecimiento de una capacidad residual funcional adecuada.

La estimulación puede consistir únicamente en un suave palmo-teo de los pies o una fricción de la piel de la espalda. El oxígeno puede aportarse de forma directa colocando sobre la cara del niño una máscara conectada a un flujo continuo de oxígeno o mediante presión positiva con ambú. El objetivo es aumentar la presión parcial de oxígeno en cada inspiración.

- **Asfixia moderada (Apgar 3-4):** En este grupo de recién nacidos la frecuencia cardíaca suele disminuir por debajo de 100 latidos/minuto a pesar de las medidas comentadas en el apartado anterior. Se hace necesario la utilización de la ventilación con presión positiva inspiratoria de 20-25 cm de  $H_2O$  y una frecuencia de 30 respiraciones/minuto. Los indicadores críticos de una adecuada ventilación son el movimiento de la parte superior del torax, los ruidos respiratorios, y la mejoría del color y de la frecuencia cardíaca. Aunque la acidosis en este grupo de neonatos moderadamente asfícticos es habitual, una adecuada ventilación es suficiente para normalizar su desequilibrio ácido-base.
- **Asfixia grave (Apgar 0-2):** Estos neonatos precisan una reanimación rápida y vigorosa que se puede resumir en los siguientes puntos:
  - **Ventilación:** Se instaura inicialmente ventiloterapia con presión positiva inspiratoria, debiendo ventilarse al recién nacido a una frecuencia de 30-40 respiraciones/minuto y empleando la mínima presión que movilice el torax y produzca ruidos respiratorios audibles. Si, a pesar de una buena ventilación, la frecuencia cardíaca no aumenta y la coloración no mejora, es preciso intubar al niño.
  - **Circulación:** Después de la intubación y haber realizado algunas respiraciones con oxígeno al 100 %, la coloración mejora rápidamente y la frecuencia cardíaca se normaliza. Si la frecuencia cardíaca permanece inferior a 60 latidos/minuto debe instaurarse masaje cardíaco.
  - **Medicación:** A los 3-5 minutos del parto debe haberse conseguido con las técnicas descritas en los puntos anteriores, una frecuencia cardíaca de más de 100 latidos/minuto, es esencial tamponar la acidosis y aportar glucosa al miocardio. Para ello la vía de administración más accesible al neonato es la cateterización de la vena umbilical. El tratamiento farmacológico inicial encaminado a corregir la acidosis consiste en la administración de bicarbonato sódico, que puede administrarse a la dosis de 2-4 mEq/Kg. La bradicardia mantenida constituye una indicación

para la administración de adrenalina a dosis de 0.2 ml/Kg de una solución 1:10.000. Si, tras la oxigenación y la corrección de la acidosis las tensiones arteriales permanecen bajas, puede estar indicada la utilización de expansores plasmáticos como el plasma, seroalbúmina al 5 %, concentrado de hematíes o sangre total.

- (iii) Extracción de las determinaciones analíticas.
- (iv) Permanencia del recién nacido en la Unidad Neonatal para su valoración clínica posterior y planificación del seguimiento posterior.

## 2 Método analítico.

### 2.1 Recogida y conservación de las muestras.

Las muestras de sangre se obtuvieron por punción vascular con jeringuillas de un solo uso; precisándose un volumen máximo de 3  $cm^3$  para efectuar las determinaciones analíticas que seguidamente se describirán.

Una vez obtenida la muestra se separa en dos fracciones con finalidades distintas: Una fracción se transfiere a un tubo seco de vidrio sin anticoagulante, centrifugándose a 2500 rpm durante 10 minutos y decantándose el suero sobrenadante; esta fracción se utiliza para determinar proteínograma e ionograma, como se verá más adelante. La otra fracción de sangre se transfiere a un tubo de vidrio con anticoagulante (EDTA al 10 %; 10  $\mu l/ml$ ). El procesamiento ulterior hasta su medida, se realizó durante las 8 horas siguientes a su extracción; conservándose hasta entonces a una temperatura de 4°C.

### 2.2 Método de medida de la viscosidad plasmática.

La viscosidad plasmática es un factor importante que influye en la viscosidad sanguínea, correlacionándose directamente con la concentración de grandes moléculas en el plasma, en especial proteínas. Aunque se han definido muchos métodos para su medida, con el fin de utilizar criterios estandarizados para hacer posible una ulterior comparación de nuestros resultados con los de otros autores, hemos seguido las normas del Comité Internacional para la Estandarización en Hemorreología [12], según las cuales, se recomienda la utilización de un viscosímetro de tipo capilar, (modelo propuesto por Harkness para medir muestras biológicas), cuyo esquema se muestra en la fig. 30.

Las razones que se aducen para la utilización de este tipo de viscosímetros, propuestas por el Comité Internacional de Estandarización Hematológica [12], se pueden resumir en los siguientes puntos:

- (i) **Bajo coste y simplicidad del instrumento capilar.**
- (ii) **Volumen de sangre preciso:** Sólo 0.5 ml para cada prueba.
- (iii) **Duración del test:** El tiempo total que se requiere en cada medida es inferior a 1 minuto.

- (iv) **Sensibilidad:** El instrumento permite diferenciar entre muestras con diferencias de viscosidades de tan sólo 0.03 mPs.
- (v) **No se precisa limpiado ni secado del aparato entre medidas.**

Es obvio, que los valores finales de viscosidad pueden ser modificados por factores que inciden durante la obtención de las muestras, por este motivo se requiere una estandarización del procedimiento.

Determinamos la viscosidad plasmática en muestras de plasma obtenidas a partir de 1 ml de sangre anticoagulada con EDTA al 10 %, por centrifugación a 2500 rpm durante 10 minutos. En cualquier caso las medidas se realizan antes de 24 horas después de obtenidas las muestras, separando previamente el plasma y el paquete globular [12].

Las modificaciones de la viscosidad plasmática dependen del tiempo y frecuencia con que las células en suspensión están en contacto con el plasma (lisis celular), por este hecho, en nuestra experiencia el tiempo transcurrido entre la extracción sanguínea y la centrifugación de la muestra no fue en ningún caso superior a 8 horas. La sangre recogida y centrifugada inmediatamente, mantiene una viscosidad plasmática estable durante un período de 24 horas a temperatura ambiente.

### Descripción del viscosímetro capilar.

Como se muestra en la fig. 30, el viscosímetro capilar empleado en nuestra experiencia consta de un capilar de vidrio, donde se deposita la muestra (a); dicho capilar está construido con vidrio de precisión, es decir, de bordes uniformes y de unos 200 mm de longitud. En sus dos extremos su luz se ensancha hasta formar una especie de copa en uno de los extremos de 13 × 70 mm, y en el otro extremo de 2 mm. Como valor de referencia se aconseja un calibre del capilar de 0.3 mm, aunque en la práctica, sobre todo cuando medimos a 37° C., se utilizan calibres del capilar de 0.38 mm.

Una primera parte del viscosímetro y que se comunica con el capilar al que acabamos de hacer referencia, consiste en un depósito (b) con una solución de cloruro sódico a una concentración de 32 g/L, que se comunica con el exterior y con otro depósito de la derecha por medio de una llave (d).

El depósito de la derecha (c) contiene dos fases líquidas. La primera, o más inferior, que contiene mercurio metálico (f) y la segunda que contiene cloruro sódico (g), como ya hemos referido a una concentración de 32 g/L, la cual se comunica mediante una llave con el depósito anterior.

A la hora de estandarizar estos resultados y hacerlos fácilmente objetivos utilizamos un sistema de puesta en marcha mediante electrodos (E), tal y como se muestra en la fig. 30. Un electrodo va inserto en el limbo de la izquierda; el siguiente electrodo, inserto en la porción horizontal del tubo activa el cronómetro (h), un tercero va incluido también en la vertiente horizontal del mismo tubo, a una distancia de 6.4 cm del anterior. Los dos últimos electrodos, están separados exactamente por un volumen de 0.2 ml, que es el volumen

mínimo que precisamos para determinar la viscosidad. El flujo del líquido problema a lo largo del capilar se acompaña de forma paralela del desplazamiento del mercurio a través del capilar de la derecha.

La temperatura de medida modifica la viscosidad del plasma, no obstante se puede medir a temperatura ambiente y posteriormente corregir los valores observados con una fórmula matemática, mediante la cual consideramos que por cada grado centígrado por debajo de 37° C., debe corregirse la viscosidad en + 2.4 %.

La solución de cloruro sódico (36 g/L), contenida en el reservorio de la izquierda, en continuidad con el depósito de mercurio, tiene una viscosidad de 0.73 mps a 37° C.; y de 0.94 mps a 25° C. Esta misma solución de cloruro sódico nos va a servir como solución control en cada una de nuestras medidas.

La medida de la viscosidad plasmática a 37° C. exige sumergir la muestra en el capilar de medida, durante un mínimo de 10 minutos, en un baño maría, con el fin de conseguir en la solución problema una temperatura homogénea antes de proceder a su medida.

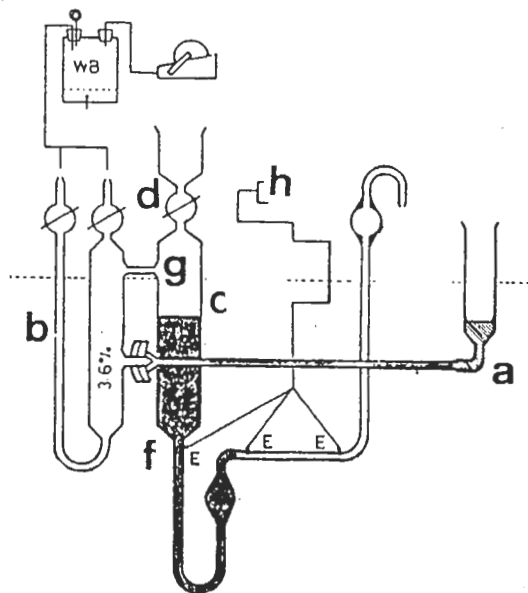


Fig. 30.- Esquema del viscosímetro capilar, según esquema publicado en su día por Harkness: A new instrument for the measurement of plasma viscosity. *Lancet* 1963; 10:280-281.

### Cálculo de la viscosidad y factor de corrección.

La corrección del factor viscosidad esta basada en la obtención de un tiempo de flujo en segundos que es exactamente 10 veces la viscosidad en mps. La viscosidad en mps, es a efectos prácticos igual al tiempo de flujo en segundos con un decimal hacia la izquierda. Así, el tiempo de flujo del ClNa (36 g/L), a 25° es de 7.32 segundos, lo que traducido a mps son 0.73 mps.

$$V.P. = \frac{V.S. \times T.F.P.}{T.F.S.}$$

Donde  $V.P.$  es la viscosidad de la solución problema;  $V.S.$  hace referencia a la viscosidad de la solución estándar;  $T.F.P.$  es el tiempo de flujo de la solución problema y  $T.F.S.$  es el tiempo de flujo de la solución estándar.

El ajuste del aparato y del nivel de mercurio antes de iniciar la medida requiere de una presión negativa de -6 cm de  $H_2O$ , a fin de poder desplazar la columna de mercurio hacia la izquierda, justo antes del segundo electrodo. El aparato requiere un ajuste a cero y puesta a punto cada diez determinaciones, por producirse a partir de este punto modificaciones de 0.02 segundos sobre el tiempo esperado.

### Procedimiento preliminar.

- (a) Colocar nueve muestras de plasma y una de  $ClNa$  36 g/L en una gradilla al baño maría.
- (b) Abrir las llaves del reservorio de la izquierda, hasta que todo el residuo salino haya entrado en el capilar. Cerrar la llave.
- (c) Comprobar que hay suficientes pipetas en el interior del baño maría, y que disponemos de presión negativa antes de comenzar a medir, y que la temperatura es la correcta.
- (d) Abrir la llave del reservorio de la izquierda y aplicar una presión negativa hasta devolver el mercurio a su reservorio (menisco a nivel del primer electrodo). Abrir la llave de la izquierda y ajustar el nivel del mercurio justo antes del segundo electrodo. Cerrar la llave.
- (e) Colocar el primer capilar con el líquido estándar en la espita de entrada.
- (f) Anotar el tiempo de flujo de cada una de las muestras.
- (g) Enrasar a cero cada 10 determinaciones.

### 2.3 Método de medida de la viscosidad intraeritrocitaria.

Tras separar el paquete globular sanguíneo del plasma, según se explica en el punto 2.2; se realiza lavado del mismo mediante resuspensión en suero fisiológico y recentrifugación para eliminar el sobrenadante. Al paquete globular del fondo se le añaden  $2\text{ cm}^3$  de tolueno agitando la mezcla vigorosamente por espacio de 15 minutos, a fin de lisar todas las células. Conservamos los tubos a  $-20^\circ C$ . hasta su medida. El procedimiento posterior que se ha utilizado para la medida del fluido intraeritrocitario ha sido el descrito por Reinhart en 1985 [84]; para ello seguimos los siguientes puntos:

- (a) Descongelar las muestras a  $5^\circ C$ .
- (b) La solución se transfiere a tubos de centrifuga de nitrato de celulosa, centrifugándose a 30000 rpm durante 30 minutos a  $5^\circ C$ .
- (c) Eliminar el tolueno sobrenadante que contiene los restos de membranas eritrocitarias adheridas a esta fase líquida.
- (d) Medimos la viscosidad de la solución en un viscosímetro capilar.

Aunque en la técnica original se utiliza un viscosímetro de tipo cono-plato para medir la viscosidad intraeritrocitaria; siguiendo las directrices expresadas en el trabajo de Kokelet y col. [111], se ha utilizado para estos mismos fines un viscosímetro de tipo capilar. Del trabajo original de estos autores se desprende que las suspensiones de hemoglobina, una vez eliminados los componentes de las membranas celulares, tienen un comportamiento que podría considerarse Newtoniano, con lo que la utilización de un viscosímetro de tipo capilar sería igualmente válida [12]; la existencia de detritus celulares en las soluciones de hemoglobina origina un fluid no Newtoniano (plástico o pseudoplástico), estos inconvenientes se evitaron con el largo período de centrifugación y un cuidadoso procesamiento ulterior de las muestras.

## 2.4 Medida de las seroproteínas por electroforesis en gel de agarosa.

La determinación de las fracciones de proteínas séricas se realizó con un equipo para electroforesis de proteínas suministrado por la casa Beckman (P/N 655900); según la metodología que a continuación se especifica.

La electroforesis en gel de agarosa se utiliza para separar las seroproteínas humanas en cinco zonas, generalmente diferenciables, formadas por algunas proteínas individuales. El principio de la electroforesis se basa en el hecho de que, las proteínas, situadas en un campo eléctrico migran hacia el polo positivo. Se utiliza para este fin un gel de agarosa tamponado. Después de la electroforesis las proteínas en el gel se inmovilizan en una solución fijadora y a continuación se seca el gel, formando una placa. El modelo proteico se visualiza tiñendo la placa con un teñidor específico de proteínas. El modelo puede interpretarse visualmente o cuantificarse con densitómetro.

### Obtención de las muestras y preparación.

Los fluidos biológicos son obtenidos según la rutina ya comentada anteriormente. Aunque la muestra ideal es suero fresco, las muestras refrigeradas entre 2° C. y 8° C. pueden utilizarse igualmente. En nuestro estudio se han desechado aquellas muestras con evidencia de hemólisis, ya que su existencia puede distorsionar los resultados.

El procedimiento de trabajo se puede resumir en los siguientes puntos:

- (a) Llenar cada compartimento de la cubeta de electroforesis con 45 ml de tampón barbital B-2 (ver anexo al final del capítulo).
- (b) Llenar cada recipiente del procesador de líquidos con 300 ml de las siguientes soluciones:
  - i. Solución alcohol-ácido, I..... 300 ml
  - ii. Solución teñidor azul..... 300 ml
  - iii. Solución ácido acético al 5 %..... 300 ml
  - iv. Solución alcohol-ácido, II..... 300 ml
  - v. Solución ácido acético, 5 %I..... 300 ml

- (c) Colocar el gel sobre una toalla de papel. Secar cuidadosamente con un secante de gel. Desechar el secante.
- (d) Aplicación de la plantilla:
  - i. Extender transversalmente la plantilla.
  - ii. Alinear la plantilla con la posición A del borde del gel.
  - iii. Aplicar la ranura al gel de forma que las ranuras de la plantilla estén en contacto primero con la superficie del gel.
  - iv. Alisar la plantilla suavemente con el dedo, para asegurar el contacto.
- (e) Aplicar  $0.5 \mu\text{l}$  de muestra de suero no diluida en el centro de cada ranura de la plantilla. Dejar transcurrir para que concluya la difusión después de haber aplicado la última muestra. Luego remueva la plantilla con suavidad y deséchela. No es necesario secar la plantilla con secante.
- (f) Colocar el gel en el puente de la cubeta, alineando las posiciones positiva (+) y negativa (-) del gel con los correspondientes polos del puente. Colocar el conjunto en la cubeta de electroforesis y cerrar ésta.
- (g) Colocar la cubeta de electroforesis en la fuente de alimentación. Fijar la tensión a 100 voltios, encender y mantener la electroforesis durante 25 minutos.
- (h) Una vez completada la electroforesis, retirar el gel de la cubeta y colocarlo en un marco de geles.
- (i) Colocar el gel en la solución alcohol-ácido I durante 3 minutos.
- (j) Retirar el gel de la solución anterior. Secar el exceso de solución en el fondo del gel y colocarlo en el secador para su secado total.
- (k) Procesar el gel, ya seco, con la siguiente secuencia:
  - i. Teñidor azul..... 3 minutos
  - ii. Solución ácido acético I..... 2 minutos
  - iii. Solución alcohol-ácido II..... 2 minutos
  - iv. Solución ácido acético II..... 2 minutos
- (l) Retirar el gel de esta última solución. Secar el posible exceso de solución en el fondo del gel y colocarlo en el secador hasta su secado total.
- (m) Evaluar visualmente el gel o proceder a su cuantificación en densitómetro a 600 nm. Mediante aquél puede calcularse el porcentaje relativo de cada zona proteica.

Deben tenerse en cuenta los siguientes hechos: 1. Las muestras con evidencia de hemólisis pueden elevar los valores de globulinas. 2. Los geles deben almacenarse horizontalmente, ya que de lo contrario pueden originarse modelos electroforéticos atípicos. 3. Se pueden producir formaciones poco definidas si los  $0.5 \mu\text{l}$  no se aplican en el centro de la ranura de la plantilla. 4. Si la punta de la pipeta no se seca adecuadamente después de enjuagarla, puede diluirse la muestra, lo que genera información electroforética mas borrosa.



## 2.5 Determinaciones hematocitométricas.

Estas determinaciones se realizaron en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario, de acuerdo a la rutina habitual en estas determinaciones.

## 2.6 Determinación de electrolitos.

Estas determinaciones se llevaron a cabo en los Laboratorios de Bioquímica de nuestro Hospital mediante las técnicas habitualmente empleadas en estos laboratorios. Los resultados finales se expresaron como mEq/l y en mg/dl.

## 2.7 Determinación de la osmolalidad.

La osmolalidad se midió en un microosmómetro suministrado por la casa Roebing de lectura digital directa (fig. 31).

### Descripción del equipo.

Los elementos de refrigeración Peltier, permiten calentar y enfriar pequeñas cantidades de líquidos en muy buenas condiciones. Su alimentación a base de corriente continua hace innecesaria la utilización de elementos mecánicos móviles. El lado frío se encuentra en contacto térmico con un bloque metálico que posee dos orificios de refrigeración:

- (i) Para el recipiente de medida.
- (ii) Para la aguja de disparo.

El elemento Peltier va montado por su lado caliente sobre un disipador térmico expuesto a la corriente de aire que proporciona un ventilador. Para mantener a temperatura constante el bloque metálico, la fuente de alimentación de red se controla mediante un termistor.

El recipiente de medida con la prueba se introduce dentro del cabezal de medida, y dentro de la prueba se introduce un termistor que forma parte de Wheatstone. El punto de equilibrio del puente debe ajustarse para que coincida con el punto de solidificación del agua destilada, con lo que queda ajustada la tensión de alimentación del puente. Los valores de tensión que van desarrollándose en la diagonal del puente se utilizan para obtener una indicación digital, después de ser convenientemente amplificados.

### Principio de la medida de la osmolalidad.

Se trata de determinar el punto de congelación de soluciones acuosas, ya que la disminución de dicho punto respecto del agua pura, constituye un factor directo de medida de la concentración osmótica. El agua se congela a la temperatura de 0° C. mientras que una solución acuosa de osmolalidad 1 Osmol/Kg de agua, lo hace a -1.858° C.

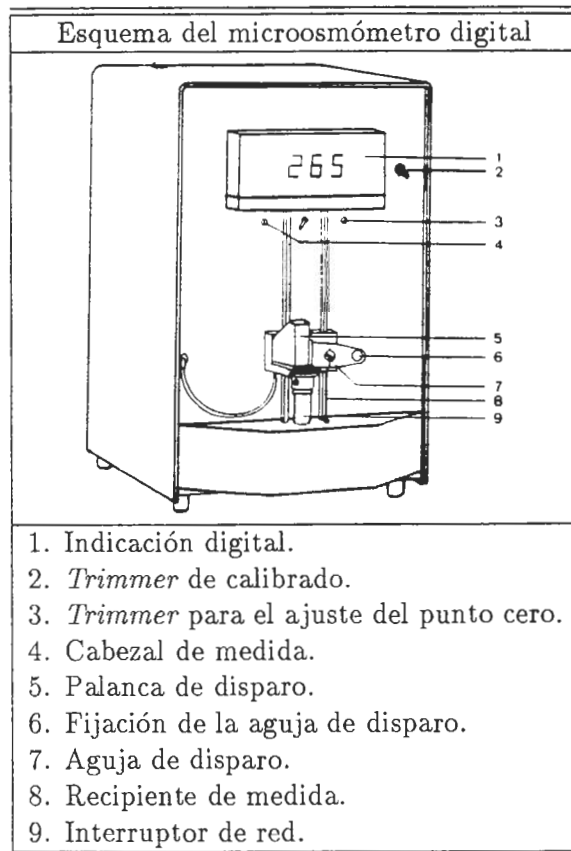


Fig. 31.- Esquema del microosmómetro digital utilizado en nuestro estudio para las determinaciones de osmolalidad plasmática.

Antes de iniciar la medida, la muestra se encuentra a temperatura ambiente. En estas condiciones se deposita en el recipiente de medida y se acoplan ambos al cabezal de medida. A continuación se hace descender el cabezal de medida sobre su guía, hasta que el recipiente queda alojado en el orificio de refrigeración de forma cónica. A partir de este momento se inicia el proceso de enfriamiento de la muestra y la indicación digital comienza a mostrar valores progresivamente decrecientes, que aparece con signo negativo después de bajar de  $0^{\circ}\text{C}$ .

Cuando el recipiente esta limpio, pueden enfriarse con facilidad soluciones acuosas; con cuerpos en suspensión, aún a temperaturas muy bajas, puede no solidificarse la muestra. Cuando se alcanza un determinado grado de enfriamiento (al obtener la lectura digital -100), se sumerge agua fría dentro de la muestra, con lo que se inicia la formación de hielo. A continuación se disminuye de nuevo la temperatura hasta alcanzar el punto de congelación de la muestra. El punto de inflexión así alcanzado corresponde al valor nominal de medida.

Con agua pura, el punto de inflexión esta constituido por una línea plana "plateau" de duración prolongada, en tanto que, las soluciones acuosas muestran un punto de inflexión que viene a durar tan sólo unos segundos. Como el enfriamiento máximo a que se somete la muestra es de  $0^{\circ}\text{C}$ ., mientras que el

punto de congelación viene a ser de  $-0.5^{\circ}$  C. solamente, para poder leer con precisión el punto de congelación es preciso detener la lectura del indicador digital. La conmutación se realiza en forma semiautomática actuando sobre la aguja de disparo. Dado que la osmolalidad y el descenso del punto de congelación son directamente proporcionales, la indicación digital no corresponde a  $0^{\circ}$  C. sino a miliosmoles.

### Manejo del microosmómetro digital.

Consta a su vez de:

- (i) **Calibrado con agua destilada:** Se conecta el interruptor de red, dejando transcurrir unos 3 minutos. Depositar con una pipeta unos  $100 \mu\text{l}$  de agua en uno de los recipientes de medida que se suministran con el aparato. La medida de la muestra debe tener una precisión de  $\pm 10\%$ . Se acopla el recipiente de medida con el cabezal de medida, desplazándose éste hacia abajo hasta que el recipiente queda encajado en el orificio de enfriamiento, lo que se consigue al cabo de algunos minutos y saltando en ese momento la alarma del aparato.

Cuando la lectura del indicador sea de -1000, se procede a sacar la aguja de disparo de su alojamiento de refrigeración, introduciéndola a continuación en la solución problema durante un período no superior a un segundo, reponiéndola después en su alojamiento inicial. Mientras permanece en la zona de "plateau" debe realizarse el ajuste del aparato para que proporcione la lectura cero con agua destilada; para ello actuamos sobre el "trimmer" izquierdo en el panel frontal; teniendo en cuenta que se dispone para ello de un tiempo de medio minuto. Cuando se supera la zona de "plateau" de la curva es porque los valores han empezado a descender. A continuación se eleva el cabezal de medida, teniendo la precaución de que cuando se ha producido la congelación completa de una prueba (zona que sigue al "plateau" en la curva de agua), antes de retirar el recipiente de medida debe caldearse con los dedos. Se retira el recipiente de medida y se seca el termistor con un paño suave.

- (ii) **Calibrado estándar:** Se depositan  $100 \mu\text{l}$  del producto estándar (300 mOsm), que se suministra en un frasco con el propio aparato, procediéndose de forma similar al calibrado con agua destilada.

En el punto de inflexión, la indicación de medida se mantiene estabilizada durante unos 5 segundos. Es preciso ajustar la lectura visualizada en el valor 300, durante ese tiempo, actuando para ello sobre el "trimmer" derecho del panel frontal. En cada operación de medida debe utilizarse un producto nuevo.

Las medidas deben realizarse siempre en las mismas condiciones de ajuste y el mismo volumen de muestra con que se hayan realizado los calibrados. El grado de concentración mas alto susceptible de ser medido es de 1999 mOsm.

## 2.8 Cálculo del Osmolal GAP.

Realizadas las mediciones de osmolalidad en cada uno de los casos se pasó a determinar el valor del osmolal GAP, en base a la expresión siguiente:

$$OGAP = O - ((Na \times 2) + \frac{Glucosa}{18} + \frac{Urea}{2.8})$$

Los resultados se expresan en mOsm/Kg.

## 2.9 Determinación de gases y estudio ácido-base.

Se recoge la muestra en un capilar adecuado y procurando una completa anaerobiosis se determinan:

- (i) Presión de oxígeno ( $pO_2$ ).
- (ii) Presión de carbónico ( $pCO_2$ ).
- (iii) pH.
- (iv) Saturación de hemoglobina ( $sO_2$ ).
- (v) Bicarbonato sódico ( $CO_3H^-$ ).

La determinación de bicarbonato se realiza en base al pH y  $pCO_2$ , utilizándose para ello el "normograma de Siggard- Andersen", teniendo en cuenta que su pK es de 6.10 y su producto de solubilidad de 0.0301.

Estas determinaciones se realizaron en un analizador de gases: AVL-940, cuyas características técnicas se expresan en la TABLA XVII.

## 2.10 Cálculo del anión GAP.

De momento han sido descritos dos procedimientos para calcular este valor, basados en las mismas diferencias existentes entre los valores de la tensión de  $CO_2$  ( $TCO_2$ ) y bicarbonato, de forma que:

$$\text{Anión GAP} = (Na+K) - (Cl+TCO_2)$$

Otra forma mas generalizada para el cálculo del anión GAP viene dada por la expresión:

$$\text{Anión GAP} = (Na+K) - (Cl+CO_3H^-)$$

Este último método fue el utilizado por nosotros para este estudio. Los resultados finales se expresan en mEq/l.

TABLA XVII: Características técnicas del analizador de gases AVL-940	
Volumen de la muestra	40 $\mu$ l para llenado completo de la cámara. 25 $\mu$ l para medición sucesiva.
Lectura de valores	$pO_2$ de 0 a 2000 mm de Hg. $pCO_2$ de 4 a 200 mm de Hg. pH de 6.0 a 8.0 Exceso de base ( $BE_{ECF}$ ) de -40 a +40 mmol/l. Buffer base (BB) de 0 a 100 mmol/l. Bicarbonato ( $CO_3H^-$ ) de 1 a 100 mmol/l. $CO_2$ total ( $TCO_2$ ) de 1 a 100 mmol/l. Saturación de oxígeno ( $sO_2$ ) de 0 a 100 vol%
Datos eléctricos	Tensión: 100 hasta 240 VAC $\pm$ 10% Frecuencia: 50/60 Hz.
Dimensiones/Peso	Altura: 40 cm. Anchura: 71 cm. Profundidad: 58 cm. Peso: 45 Kg.

### 3 Investigación documental.

El objetivo fundamental de este capítulo se centra en la búsqueda de las fuentes de documentación, de las referencias bibliográficas correspondientes al tema de trabajo. El sistema utilizado pasa por la elaboración de las palabras clave del proyecto "HEMORREOLOGIA", "VISCOSIDAD", "POLIGLOBULIA NEONATAL", "DEFORMABILIDAD ERITROCITARIA", "AGREGABILIDAD ERITROCITARIA", "FLUJO SANGUINEO". Los pasos seguidos en la investigación experimental fueron los siguientes:

- (i) **Determinación genérica del área a investigar:** Se llevó a cabo una primera consulta a las enciclopedias, diccionarios, tratados, manuales y textos en la parte referente a las materias que en un principio motivaron el tema de la tesis.
- (ii) **Inicio de la formación bibliográfica:** El proceso de consulta se va completando con la toma de notas y referencias que finalmente constituirán la bibliografía de la tesis.
- (iii) **Considerar la actualidad e interés del tema objeto de la investigación:** Para lo que se seleccionaran del material documental encontrado

y las líneas de los autores que mas proxicamente investigan, considerando el estado actual de la línea de investigación, el interés social y sus posibilidades de desarrollo.

- (iv) **Superado el punto anterior, y en la nueva línea, establecimos unos objetivos concretos como hipótesis de trabajo.**
- (v) **Consulta de las fuentes documentales en relación a los objetivos concretos elegidos:** Determinando las fuentes primarias en: literatura organizada (monografías y tratados) y no organizada (revistas, etc.) en las que encontramos la información necesaria, para lo que fue necesario revisar los siguientes repertorios médicos: "INDEX MEDICUS", "CURRENT CONTENT", "EXCERPTA MEDICA", "INDICE MEDICO ESPAÑOL".
- (vi) **Consulta de los catálogos y ficheros de los Centros de Documentación existentes en Granada:** utilizando para ello la lista de palabras clave formada previamente, según se ha explicado.

### 3.1 Empleo de referencias bibliográficas.

El grupo de Vancouver [112], ha pasado a convertirse en el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. Son mas de 150, las revistas que han acordado que los trabajos se remitan según las normas y estilo de "Vancouver", que textualmente en el capítulo de referencias bibliográficas dice: *"Las referencias se han de enumerar siguiendo el orden en que son mencionadas por primera vez en el texto. Señalar las citas en el texto, las tablas y los piés de las figuras, por medio de numeración árabe, entre paréntesis. Las referencias que son citadas sólo en las tablas o en los piés de las figuras, se numeran de acuerdo con el orden que es correspondiente al referido en el texto por primera vez a la tabla o las figuras. Utilizar el modo de citar en que se basa la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos empleada en el Index Medicus. Los títulos de las revistas han de abreviarse según el estilo empleado en el Index Medicus para lo que se consultó en el "LIST OF JOURNAL INDEXED" que aparece cada año en el número de Enero del Index Medicus."* Así mismo, el resto de las recomendaciones en la confección de tablas y ficheros fueron tomadas en consideración, de las cuales queremos resaltar el siguiente texto: *"Las figuras deberán ser de calidad profesional, tanto los dibujos como las reproducciones fotográficas, considerándose inaceptable marcarlas con letras hechas a mano o con máquina de escribir."*

## 4 Aplicaciones estadísticas.

### 4.1 Medidas de centralización.

Se llaman medidas de centralización a aquellos valores que tienden a situarse en el centro del conjunto de datos ordenados respecto a su magnitud.

En nuestro estudio hemos considerado la media aritmética como a continuación detallamos:

**Media aritmética:** La media aritmética  $\bar{x}$ , de un conjunto de  $n$  números:  $x_1, x_2, \dots, x_n$ , que se presentan con frecuencias absolutas  $f_1, f_2, \dots, f_n$ , respectivamente es:

$$\bar{x} = \frac{\sum f_i x_i}{\sum f_i} = \frac{f_1 x_1 + f_2 x_2 + \dots + f_n x_n}{f_1 + f_2 + \dots + f_n} = \frac{\sum f_i x_i}{N}$$

## 4.2 Medidas de dispersión.

En ocasiones el conocimiento de los valores centrales no es suficiente, y es preciso conocer en que medida los datos numéricos están agrupados o no, alrededor de la media. Este hecho se conoce como **dispersión**.

En nuestro estudio hemos utilizado las siguientes medidas de dispersión:

- (i) **Desviación típica.** Se conoce también como desviación estándar o desviación cuadrática de la media. Se define la desviación típica como la raíz cuadrada de la media aritmética de los cuadrados de las desviaciones respecto a la media.

Es decir:

$$s = \sqrt{\frac{\sum f_i (x_i - \bar{x})^2}{N}} = \sqrt{\frac{\sum f_i x_i^2}{N} - \bar{x}^2}$$

- (ii) **Varianza.** Se define como el cuadrado de la desviación típica. Es decir:

$$s^2 = \frac{\sum f_i (x_i - \bar{x})^2}{N}$$

- (iii) **Coefficiente de variación.** Es el cociente entre la desviación típica y la media aritmética. Es decir:

$$C.V. = \frac{s}{\bar{x}} \times 100\%$$

El coeficiente de variación tiene escasa utilidad cuando la media se aproxima a cero, ya que entonces toma valores infinitamente grandes.

## 4.3 Medidas de forma.

Además de las medidas de centralización y de dispersión conviene al estudiar una distribución conocer su forma mediante un índice lo más simplificado posible.

- (i) **Momentos respecto al origen, respecto a la media y relación entre ellos.** Llamaremos momento de orden  $r$  respecto al origen y representaremos por  $\alpha_r$ , a la siguiente expresión:

$$\alpha_r = \frac{\sum f_i x_i^r}{N}$$

Llamaremos momento de orden  $r$  respecto a la media y representaremos por  $m_r$  a la siguiente expresión:

$$m_r = \frac{\sum f_i(x_i - \bar{x})^r}{N}$$

El momento central o de primer orden, que consideramos en nuestro estudio, es nulo, ya que:

$$m_1 = \frac{\sum f_i(x_i - \bar{x})}{N} = \frac{\sum f_i x_i}{N} - \bar{x} \frac{\sum f_i}{N} = \bar{x} - \bar{x} = 0$$

El momento de segundo orden coincide con la varianza:

$$m_2 = \frac{\sum f_i(x_i - \bar{x})^2}{N} = \frac{\sum f_i x_i^2}{N} - \bar{x}^2 = \alpha_2 - \alpha_1^2 = s^2$$

El momento de tercer orden se calcula en base a la siguiente expresión:

$$m_3 = \frac{\sum f_i(x_i - \bar{x})^3}{N} = \frac{\sum f_i x_i^3}{N} - 3\bar{x} \frac{\sum f_i x_i^2}{N} + 3\bar{x}^2 \frac{\sum f_i x_i}{N} - \bar{x}^3 \frac{\sum f_i}{N} =$$

$$\alpha_3 - 3\alpha_1\alpha_2 + 2\alpha_1^3$$

- (ii) **Sesgo, asimetría y curtosis.** Se denomina sesgo a la mayor o menor asimetría o simetría de una distribución. Al hablar de curtosis nos referimos al grado de "apuntamiento" de una distribución. Generalmente, se compara el mayor o menor apuntamiento de una distribución con la curtosis de la distribución normal. Por lo que viene expresado como:

$$\gamma_2 = \frac{m_4}{s^4} - 3$$

De esta forma el coeficiente de curtosis es nulo para una distribución normal. Si es negativo se trata de una distribución menos apuntada que la normal y recibe el nombre de **planicúrtica**. Si es positivo se trata de una distribución mas apuntada que la normal y recibe el nombre de **leptocúrtica**. A las distribuciones con coeficientes de curtosis nulo se les denomina **mesocúrticas**.

#### 4.4 Test de comparación de varias varianzas (Test de Barlett). ( $H_0 = \sigma_1^2 = \dots = \sigma_k^2$ )

Dadas  $k$ , varianzas estimadas  $s_1^2, \dots, s_k^2$ , obtenidas de muestras de  $k$  poblaciones normales e independientes, basadas en  $f_1, \dots, f_k$  grados de libertad (G.L.) y si la mayoría de los  $f_i$  son mayores de 5, se contrasta según las siguientes posibilidades:



(i) **Grados de libertad diferentes:** Se comparará:

$$\chi_{exp}^2 = \frac{1}{C} [(\sum f_i) \ln s^2 - \sum f_i \ln s_i^2]$$

frente a una  $\chi^2$  teórica, con  $(k - 1)$  G.L. en la distribución "F de Snedecor".  
Teniendo en cuenta en la expresión anterior que:

$$s^2 = \frac{\sum f_i s_i^2}{\sum f_i}$$

$$C = 1 + \frac{1}{3(r-1)} \left[ \sum \frac{1}{f_i} - \frac{1}{\sum f_i} \right]$$

(ii) **Grados de libertad iguales:** Cuando todos los  $f_i$  sean iguales, digamos a  $f$ , la expresión se simplifica siendo entonces:

$$\chi_{exp}^2 = \frac{1}{C} [r \ln s^2 - \sum \ln s_i^2]$$

Frente a una  $c_2$  teórica, con  $(k-1)$  grados de libertad, en donde:

$$s^2 = \frac{\sum s_i^2}{r}$$

$$C = 1 + \frac{r+1}{3rf}$$

#### 4.5 Test de Kruskal-Wallis.

Aún aceptando una aproximación a una normal con los valores correspondientes al C.D. por su elevado número de casos, la realización de un test de Barlett para la comparación de varias varianzas, la existencia de varianzas distintas y el escaso número de casos incluido en alguno de los grupos, obligan a la realización de un test de Kruskal-Wallis que al no depender de la distribución de la variable, no precisan la condición previa de normalidad de las poblaciones.

El test de Kruskal-Wallis, no es más que una generalización de la prueba de Mann-Whitney, que permite comparar, en bloque, un conjunto de muestras independientes.

Se inicia el test con una ordenación de menor a mayor de todos los valores observados en las  $k$  muestras y su correspondiente asignación de rangos. Determinando la prueba si las sumas de los rangos de las  $k$  muestras difieren de una manera estadísticamente significativa, en cuyo caso no se puede aceptar la hipótesis nula de homogeneidad, por lo que las muestras serían diferentes con una seguridad conocida. Sea  $N$ , el tamaño total de las  $K$  muestras juntas;  $n_i$ , el tamaño de la muestra; y  $S_i$  la suma de los rangos de la muestra (i). Cuando todas las muestras sean mayores de 5 (como sucede en esta experiencia) se puede demostrar que la expresión:

$$W = \frac{12}{N(N+1)} \sum_{j=1}^k \frac{[R_j - \frac{n_j(N+1)}{2}]^2}{n_j}$$

Donde K equivale al número de elementos en estudio.  $R_j$  a la suma de los números de orden de los datos de que se dispone para una variable dada;  $n_j$  equivale al número de datos existentes para cada elemento; y N el número total de datos en estudio.

Se ajusta a una distribución de  $\chi^2$  con K-1 grados de libertad. Bastará con calcular  $W$  y comparar si excede el valor teórico dado por la tabla de  $\chi^2$  de Pearson (máxima diferencia que el azar permite), en cuyo caso el distinto comportamiento de las muestras es excesivo para ser atribuido al azar, y las muestras difieren de una manera estadísticamente significativa.

Siempre que existan repeticiones o empates en los valores medidos de la variable se deberá hacer una corrección, calculando un índice:

$$T = t^3 - t$$

donde t, es el número de veces que tal valor se repite, operación que se realiza con todas las repeticiones para calcular finalmente el factor de corrección:

$$C = 1 - \frac{T}{N^3 - N}$$

Que dividiendo por  $W$ , obtendremos un nuevo valor corregido:

$$W' = \frac{W}{C}$$

que será el que se compare con la TABLA de  $\chi^2$ .

#### 4.6 Comparaciones múltiples de parejas de muestras. Test de Bonferroni.

Tras la realización de un test de Kruskal-Wallis, y en aquellos supuestos en los que la comparación global ofreció resultados estadísticamente significativos, se procedió a la comparación de grupos dos a dos con el fin de determinar entre cuales existían diferencias estadísticamente significativas. Puesto que el número de casos de cada uno de los grupos incluidos en nuestro estudio no era homogéneo se procedió a realizar un test de Bonferroni, de cuya realización se obtuvo un valor de  $t_{exp}$  que se ajusta una "distribución t de Student".

$$t_{exp} = \frac{[\bar{x}_i - \bar{x}_j]}{\sqrt{s_D^2 (\frac{1}{n_i} + \frac{1}{n_j})}}$$

#### 4.7 Recta de regresión y coeficiente de correlación.

Partiendo de  $n$  pares de valores cuantitativos  $(x_1, y_1), (x_2, y_2), (x_n, y_n)$ , pertenecientes a una muestra de  $n$  individuos, en los cuales  $(x_i)$  corresponden a una variable e  $(y_i)$  a otra, se puede obtener una nube de puntos sencillamente representando en un sistema de ordenadas, los valores correspondientes a cada uno de los pasos citados. Concuenda la ecuación de la recta de regresión de  $y$  sobre  $x$ :

$$y - \bar{y} = \frac{s_{xy}}{s_x^2}(x - \bar{x})$$

en la que  $s_x^2$  es la varianza de los valores muestrales  $x_1, x_2, \dots, x_n, y, s_{xy}$  la covarianza, que se obtiene según el cálculo siguiente:

$$s_{xy} = \frac{\sum(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{n}$$

con una pendiente igual a:  $\frac{s_{xy}}{s_x^2}$  y un valor correspondiente a la ordenada en el origen, que se obtendrá adjudicando a  $x$  el valor cero, quedando la recta :

$$y = \frac{s_{xy}}{s_x^2}x$$

Para medir el grado de relación entre las variables se utiliza el coeficiente de correlación de Pearson, que responde a la siguiente expresión:

$$r = \frac{s_{xy}}{s_x s_y}$$

Para conocer la dependencia / independencia de las variables a partir del coeficiente de correlación ( $r$ ) se parte de un test de hipótesis en el que:

$$H_0 \equiv r = 0 \text{ (independientes)}$$

$$H_1 \equiv r \neq 0 \text{ (dependientes)}$$

Obteniéndose una

$$t_{exp} = \sqrt{\frac{(n-2)r^2}{(1-r^2)}}$$

donde  $n$ , es el número de parejas y  $r$  la correlación muestral, que se contrastará con una  $t_\alpha$  (teórica) con  $(n-2)$  grados de libertad. De manera que si:

$$t_{exp} > t_\alpha; r \neq 0$$

y las variables  $x$  e  $y$ , son dependientes con un error  $\alpha$ .

#### 4.8 Regresión múltiple.

Mediante ella se busca la posible relación existente no entre dos variables sino entre tres ó mas. Se investiga el poder estimar una variable biológica, no en función de los valores que pueda tomar otra, sino en función de los valores que pueden tomar otras dos o más de dos. La ecuación de regresión tiene entonces la forma:

$$(z) = a(x) + b(y) + c$$

en el primer caso ó bien generalizando

$$(N) = a(A) + b(B) + \dots m(M) + n.$$

Los coeficientes de las sucesivas variables (a, b, ... m) juntamente con el término independiente n, una vez calculada, proporcionan la ecuación de regresión que ya no será una recta sino un plano o un hiperplano.

El cálculo convencional requiere naturalmente la utilización de álgebra y espacios afines mediante rectas y matrices en el que no vamos a entrar por que los programas automáticos de ordenador los resuelven de una forma rápida y con gran sencillez.

#### 4.9 Contraste de la diferencia entre coeficientes de correlación (transformación Z de Fisher).

Se pretende contrastar la hipótesis nula que consiste en afirmar que no existe diferencia alguna entre dos coeficientes de correlación  $r_1, r_2$  y  $r_3, r_4$  de las poblaciones (NA) y (NB):

$$H_0 = r_{1,2} = r_{3,4}$$

El primer paso consiste en transformar cada coeficiente en el estadístico **z de Fisher**, para lo cual se procede según la expresión:

$$z = \frac{1}{2}[\ln(1+r) - \ln(1-r)]$$

Posteriormente se calculará el error típico de la diferencia de **z**, el cual será estimado mediante la siguiente expresión:

$$S_{DZ} = A(s_{z_1}^2 + s_{z_2}^2) = \sqrt{\frac{1}{\sqrt{(N_A - 3)^2}} + \frac{1}{\sqrt{(N_B - 3)^2}}}$$

Procediéndose finalmente a realizar el contraste de significación entre los dos valores de **z**, el cual se obtendrá tras calcular:

$$z = \frac{z_1 - z_2}{S_{DZ}}$$

Si existe una diferencia significativa entre los dos estadísticos  $z_1$  y  $z_2$ , se puede deducir que también la hay entre los dos coeficientes de correlación de las poblaciones.

#### 4.10 Ajuste de curvas.

La investigación médica frecuentemente se encuentra con la necesidad de conocer posibles relaciones entre dos o más variables, deseándose expresar esta relación mediante una ecuación matemática que ligue dichas variables.

Para llegar a determinar una ecuación que relacione las variables, un primer paso que es de utilidad consiste en coleccionar los datos que muestren los correspondientes valores de las variables consideradas  $(X_1, X_2, X_3, \dots, X_n), (Y_1, Y_2, \dots, Y_n)$ . Posteriormente se representan los puntos  $(X_1, Y_1), (X_2, Y_2), (X_3, Y_3), \dots, (X_n, Y_n)$ , en un sistema de coordenadas. El sistema de puntos resultantes se llama a veces "diagrama de dispersión". Con el diagrama de dispersión es posible frecuentemente representar una curva que se aproxime a los datos. Tal curva se llama CURVA DE APROXIMACION.

El problema general de encontrar ecuaciones de curvas de aproximación que se ajusten al conjunto de datos es el buscar la curva de ajuste.

Para evitar el juicio individual en la construcción de rectas, parábolas u otras curvas de aproximación, en su ajuste a colecciones de datos es necesario obtener una definición de la "mejor recta de ajuste", "mejor parábola de ajuste", etc. Para lo cual consideran los puntos representativos de los datos por  $(X_1, Y_1), (X_2, Y_2), \dots, (X_n, Y_n)$ . Para un valor dado de  $X$ , por ejemplo  $X_1$ , habrá una diferencia entre el valor  $Y_1$  y el correspondiente valor de la curva  $C$ . A esta diferencia se le llama  $D_1$ , que se conoce a veces como desviación, error o residuo y puede ser positivo, negativo o cero. Análogamente para los valores  $X_2, \dots, X_n$ , se obtienen desviaciones  $D_2, \dots, D_n$ . Una medida de la bondad del ajuste de una determinada curva a los datos dados viene suministrada por la cantidad  $D_{12} + D_{22} + \dots + D_{n2}$ . Si esta cantidad es pequeña, el ajuste es bueno; si es grande, el ajuste es malo, con lo que se podría definir mediante este procedimiento de los mínimos cuadrados que: "de todas las curvas de aproximación a una serie de datos puntuales, la curva tiene la propiedad de que:  $D_{12} + D_{22} + \dots + D_{n2}$ , es mínimo se conoce como "la mejor curva de ajuste".

## 5 Anexo.

### 5.1 Reactivo de Dravkin:

$Fe(CN)_6K_3$ .....	30 mmol/l
CNK.....	38.4 mmol/l
$PO_4H_2K$ .....	1 mmol/l

Conservar a 2-30° C. La solución diluida de de Dravkin (20×50) se guardará a temperatura ambiente y a resguardo de la luz. El reactivo se desechara cuando presente turbidez o precipitado.

### 5.2 Gel SPE:

Agarosa.....	1 %
--------------	-----

Tampón barbital..... 1.2 %

Azida sódica..... 0.1 %

Los geles deben almacenarse a temperatura ambiente entre 18° y 26° C. Una vez reconstituido el tampón debe conservarse a temperatura ambiente y es estable durante 60 días.

### 5.3 Tampón barbital B-2:

5,5 Acido dietilbarbitúrico..... 10 mmol/l

Sal sódica del ácido 5,5 dietilbarbitúrico..... 50 mmol/l

pH: 8.6. Una vez reconstituido (18.2 g/1500 ml de agua destilada), debe conservarse a temperatura ambiente, entre 18° C. y 26° C. Permanece estable durante 60 días.

### 5.4 Teñidor azul:

8-Amino-7-(3 nitrofenilazo)-1-naptol-3,6-Sal disódica del ácido disulfónico, 0.5 % (p/v).

### 5.5 Solución ácido acético 5 %:

Acido acético glacial..... 150 ml

Agua desionizada..... 2850 ml

Almacenar en recipiente cerrado y a temperatura ambiente.

### 5.6 Solución alcohol-ácido:

Agua desionizada..... 1000 ml

Metanol..... 600 ml

Acido acético glacial..... 400 ml

Mezclar y agitar fuertemente. Almacenar en recipiente cerrado y a temperatura ambiente, entre 18° C. y 26° C.

---

## Resultados

---

### 1 Estadística descriptiva y presentación de los datos.

Por su propia definición, la estadística se considera ligada a los métodos científicos en la toma, organización, recopilación, presentación y análisis de los datos, tanto para la deducción de conclusiones, como para tomar decisiones razonables de acuerdo con tales análisis. La parte de estos resultados que pretende sencillamente describir y analizar una serie de datos sin sacar conclusiones o hacer inferencias sobre un grupo mayor se llama "estadística descriptiva o deductiva", considerada como aspecto básico para desarrollar posteriormente inferencias sobre los valores de las variables pertenecientes a la muestra y traspolarlas a la población.

#### 1.1 Medidas de tendencia central.

Un promedio es un valor que es típico o representativo de un conjunto de datos. Como tales valores tienden a situarse en el centro del conjunto de datos ordenados según su magnitud, los promedios se conocen también como "Medidas de Centralización". Se pueden definir varios tipos de estas medidas; la considerada en esta experiencia fue la media aritmética (muestral).

#### 1.2 Medidas de dispersión.

A veces, no basta con conocer los valores centrales, siendo preciso determinar en que medida los datos numéricos están agrupados o no alrededor de la media. Al grado en que los datos numéricos tienden a extenderse alrededor de un valor medio se le denomina "Variación o Dispersión de los datos". En esta experiencia se emplearon las siguientes medidas de dispersión o variación:

- (a) **Rango.** Definido como la diferencia entre el mayor y el menor representante de una distribución.
- (b) **Desviación típica (DS).** De todas las medidas de dispersión, es el estadígrafo que más se utiliza en la práctica; siendo necesaria su comprensión para la definición de otros muchos estadígrafos. Se define la desviación típica como la raíz cuadrada de la media aritmética de los cuadrados de las desviaciones respecto a la media. En nuestro proyecto se han utilizado la desviación típica muestral y poblacional, según el caso.
- (c) **Varianza.** Otro estadígrafo de gran experiencia en el desarrollo de esta experiencia es la varianza, que se define como el cuadrado de

la desviación típica. De su análisis en distintos modelos de diseño, fueron obtenidas importantes conclusiones.

- (d) **Coefficiente de variación.** Estadígrafo empleado fundamentalmente para determinar fiabilidad de técnicas y homogeneización de los datos seleccionados. Se expresa mediante un porcentaje (en consecuencia independiente de las unidades utilizadas). Se define por el cociente entre la desviación estándar y la media.
- (e) **Error estándar de la media.** El error típico de la media, es un estadígrafo que viene expresado por el cociente entre la desviación típica y la raíz cuadrada del número de individuos que componen la muestra. En términos conceptuales, el error típico de la media, es un estadígrafo que indica la fiabilidad del mismo. Cuando el error típico es pequeño respecto de las unidades de medida, el estadígrafo considerado presenta una variación menor de muestra a muestra, por tanto se puede tener más confianza en los resultados obtenidos.

### 1.3 Medidas de forma.

**Momentos.** Los dos estadígrafos más importantes, anteriormente señalados (media y desviación típica) pertenecen a un grupo de estadígrafos que se denominan "momentos"; en esta experiencia se consideraron los tres primeros momentos de la distribución:

$$m_1 = \frac{Wx}{N} = 0$$

$$m_2 = s^2$$

$$m_3 = \frac{Wx^3}{N}$$

**Asimetría-Curtosis.** En términos corrientes, este concepto hace referencia a un desplazamiento de la curva de distribución en un sentido positivo o negativo. Mientras que la curtosis va a definir el perfil de la curva en relación a un eje de coordenadas.

### 1.4. Bondad de Ajuste ( $\chi^2$ ).

Empleando una de las aplicaciones de la distribución  $\chi^2$ , para conocer la normalidad de una distribución mediante el contraste de la bondad de ajuste, se aplicaron en cada una de las variables analizadas un test estadístico con esta finalidad, cuyos resultados quedan expresados por los valores de  $\chi^2$  *experimental* y "p" en la parte inferior de las TABLAS que se presentan a continuación.



TABLA XIX: RECIEN NACIDOS TERMINO CONTROL VARIABLES: Peso, E.G. Test de Apgar.				
Estadist.	ARTERIA Y VENA UMBILICALES			
	Peso	E.G.	Apgar-1	Apgar-5
$\bar{X}$	3401.9	278.17	7.58	9.41
DS (M)	459.1	11.24	1.96	1.13
$S^2(M)$	210836.0	126.54	3.84	1.29
C.V.(M)%	13.49	4.04	25.86	12.10
DS (P)	453.53	11.11	1.93	1.12
$S^2(P)$	205693.7	123.45	3.75	1.26
C.V.(P)%	13.33	3.99	25.54	11.95
Error Std. $\bar{X}$	71.71	1.75	0.30	0.17
Valor Mín.	2450	263	2	4
Valor Máx.	4500	303	9	10
Suma de Cuadrados	482937600	3177599	2513	3686
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	205693.7	123.45	3.75	1.26
3 <sup>er</sup> Momento	28326224	924.44	-10.16	-4.15
C. Curtosis	2.48	2.30	4.14	13.47
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	5.24	10.31	66.51	128.56
p	0.38	0.06	0.0001	0.0001
n=41				

En este grupo RNTN-A y como se expresa en la TABLA XIX, se analizan las variables peso, edad gestacional y test de Apgar al minuto y a los cinco minutos respectivamente. Destacan como hechos más llamativos, en relación al peso, un valor medio de 3401.9 g. y un valor de  $\chi^2$  de 5.24, no ajustándose en consecuencia esta variable a una distribución normal, aspecto que se repite, aunque con algunas modificaciones para la edad gestacional  $p=0.06$ . En cambio, llama poderosamente la atención como el test de Apgar, por definición una variable que sigue una distribución binomial ofrece unos valores de  $\chi^2$  en el test de bondad de ajuste de 66.51 y de 128.56 respectivamente ( $p<0.001$ ).

Puede llamar la atención el hecho de que los valores mínimos al minuto y a los cinco minutos en el test de Apgar sean 2 y 4 respectivamente, hecho perfectamente explicable por la existencia en algunos casos de depresiones neonatales transitorias, consecuencia en muchos casos de maniobras de reanimación intensas y respuestas vagales por parte del neonato; en cualquier caso, la recuperación fue completa.

TABLA XX: RECIEN NACIDOS TERMINO CONTROL VARIABLES: Gasométricas.					
Estadist.	ARTERIA UMBILICAL				
	$pO_2$	$pCO_2$	pH	$sO_2$	$CO_3H^-$
$\bar{X}$	19.58	42.39	7.28	28.95	19.95
DS (M)	6.75	6.16	0.03	14.55	3.55
$S^2(M)$	45.59	37.99	0.001	211.89	12.64
C.V.(M)%	34.47	14.54	0.45	50.28	17.82
DS (P)	6.66	6.08	0.03	14.37	3.51
$S^2(P)$	44.48	37.06	0.001	206.72	12.33
C.V.(P)%	34.05	14.36	0.44	49.66	17.60
Error Std. $\bar{X}$	1.05	0.96	0.005	2.27	0.55
Valor Mín.	7	28	7.21	5	5
Valor Máx.	39	55	7.35	72	26
Suma de Cuadrados	17551	75194	2172.97	42841	16826
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	44.48	37.06	1.05	206.72	12.33
3 <sup>er</sup> Momento	316.79	-53.89	1.09	1740.93	-85.75
C. Curtosis	4.50	2.76	3.14	3.24	8.97
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	11.09	5.63	15	20.46	20.87
p	0.05	0.34	0.05	0.01	0.01
n=41					

En la TABLA XX, se analizan las variables gasométricas referidas a arteria umbilical del grupo RNTN-A. Destaca como hecho más llamativo la  $PaO_2$  con un valor medio de 19.58 torr y una saturación de  $O_2$  de tan sólo 28.95 %. En todos los casos, los valores del coeficiente de curtosis expresados en la parte inferior de la TABLA nos hacen deducir que estas variables siguen una distribución leptocúrtica, más marcada para el bicarbonato, con un valor del C. de curtosis de 8.97. Como se desprende de los valores de bondad de ajuste en la distribución  $\chi^2$ , sólo las variables bicarbonato y  $sO_2$  muestran un valor de  $\chi^2$  indicativo de una distribución normal (20.46 y 20.87, respectivamente, con un valor de  $p < 0.01$ ). Como era de esperar, y por razones de definición de grupo, se incluyen todos aquellos casos con valores de pH superiores a 7.2. Las presiones parciales de oxígeno y las saturaciones fueron en algunos casos en extremo bajas, con valores mínimos de 7 torr y 5 % respectivamente: no obstante, y a pesar de estos valores en arteria umbilical, los neonatos considerados fueron en todos los casos clínicamente normales.

TABLA XXI: RECIEN NACIDOS TERMINO CONTROL VARIABLES: Hematológicas (I).			
Estadist.	ARTERIA Y VENA UMBILICAL		
	HE(x10 <sup>6</sup> )	LEU(x10 <sup>3</sup> )	PLAQ(x10 <sup>3</sup> )
$\bar{X}$	4.24	12.90	264.82
DS (M)	0.49	3.99	104.58
$S^2(M)$	0.24	15.93	10937.4
C.V.(M)%	11.68	30.55	39.49
DS (P)	0.49	3.94	103.29
$S^2(P)$	0.24	15.54	10670.6
C.V.(P)%	11.53	30.55	39.00
Error Std. $\bar{X}$	0.07	0.62	16.33
Valor Mín.	2.63	5.83	2.79
Valor MáX.	5.48	22.46	536
Suma de Cuadrados	749.47	7464.2	3312902
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	0.24	15.54	10670.7
3 <sup>er</sup> Momento	-5.64	47.15	234542
C. Curtosis	4.81	3.39	4.08
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	2.90	6.80	6.04
p	0.71	0.23	0.30
n=41			

Los valores hematocitométricos presentados en la TABLA XXI, referidos a arteria y vena umbilical. En los tres casos representados, se deduce una distribución leptocúrtica, como se desprende de los valores del C. de curtosis (4.81, 3.39 y 4.08 respectivamente). Los valores medios de los recuentos de hematíes, leucocitos y plaquetas fueron de 4.240.000, 12.900 y 264.820, respectivamente; con una DS de 0.49, 3.99 y 104.58 respectivamente.

llama la atención el hecho de que el valor mínimo del recuento de hematíes presentado en esta TABLA sea de 2.630.000, dato acorde con el que presentamos en la TABLA XXII, según la cual, la cifra de hemoglobina mínima detectada en este grupo sería de 9.9 g/dl, con un valor de hematocrito de 31.2. La cifra de plaquetas, dato de menor interés en el protocolo de nuestro estudio mostró así mismo, un valor mínimo de 2790, hecho en principio achacable a artefactos de laboratorio.

TABLA XXII: RECIEN NACIDOS TERMINO CONTROL VARIABLES: Hematológicas (II).					
Estadist.	ARTERIA Y VENA UMBILICAL				
	VCM	HCM	CHCM	HB $\frac{g}{dl}$	HCTO
$\bar{X}$	109.05	35.95	33	15.46	46.19
DS (M)	5.86	2.36	1.42	1.72	5.78
$S^2(M)$	34.39	5.57	2.03	2.98	33.48
C.V.(M)%	5.37	6.56	4.31	11.02	12.52
DS (P)	5.79	2.33	1.40	1.70	5.71
$S^2(P)$	33.55	5.43	1.98	2.90	32.66
C.V.(P)%	5.31	6.48	4.26	11.02	12.37
Error Std. $\bar{X}$	0.91	0.36	0.22	0.26	0.90
Valor Mín.	98.3	31	28.4	9.9	31.2
Valor Máx.	124.9	45	36	18.9	61.5
Suma de Cuadrados	488976	53236	44756	9926.1	88823
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	33.55	5.43	1.98	2.90	32.66
3 <sup>er</sup> Momento	60.55	15.62	-1.38	-3.81	-26.84
C. Curtosis	2.84	6.74	4.15	4.44	3.46
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	6.41	40.36	6.80	7.19	0.95
p	0.59	0.26	0.23	0.20	0.96
n=41					

Como continuación de la TABLA XXI, llama la atención en la presente TABLA, el rango de los valores de hemoglobina, comprendidos entre 9.9 y 18.9  $\frac{g}{dl}$ . Se vuelve a llamar la atención del lector, en que el grupo de estudio comentado esta integrado por sangre de cordón umbilical de gestaciones de curso normal; sin duda la existencia de transfusión fetomaterna explica estas cifras extremas y claramente patológicas. El hematocrito medio fue de 46.19, con valores comprendidos entre 31.2 y 61.5. En ninguno de los casos expuestos, y pese a estar refiriéndonos a variables biológicas, se sigue una distribución normal, como se desprende del valor de  $\chi^2$  ( $p > 0.05$ ).

En todos los casos el coeficiente de variación muestra amplios porcentajes, en especial en relación al hematocrito, con un valor de 12.5 %, hecho que es perfectamente justificable si observamos el rango de esta variable, comprendido entre 31.2 y 61.5. El error típico de la media nos indica la fiabilidad de este estadígrafo.

TABLA XXIII: RECIEN NACIDOS TERMINO CONTROL VARIABLES: Bioquímicas (I).					
Estadist.	ARTERIA UMBILICAL				
	Sodio	Cloro	Calcio	Urea	Glucosa
$\bar{X}$	134.4	103.01	9.82	22.82	68.82
DS (M)	6.33	5.92	0.79	6.84	35.84
$S^2(M)$	40.13	35.13	0.63	46.79	1284.7
C.V.(M)%	4.71	5.75	8.08	29.96	52.07
DS (P)	6.25	5.85	0.78	6.75	35.40
$S^2(P)$	39.16	34.27	0.61	45.65	1253.4
C.V.(P)%	4.65	5.68	7.98	29.59	51.43
Error Std. $\bar{X}$	0.98	0.92	0.12	1.06	5.59
Valor Mín.	120	86	8	10	6
Valor Máx.	145	117	11.8	40	153
Suma de Cuadrados	742741	436518	3986	23240	245628
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	39.16	34.27	0.61	45.65	1353.4
3 <sup>er</sup> Momento	-85.2	-53.4	0.17	119.3	14193
C. Curtosis	2.67	3.95	3.24	3.08	3.05
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	3.29	17.73	10.31	6.04	4.07
p	0.65	0.003	0.06	0.30	0.53
n=41					

Los valores de sodio y cloro encontrados en el grupo RNTN-A, muestran amplias oscilaciones con un valor medio de 134.4 y 103.01 mEq/L; con un rango comprendido entre 120 y 145 mEq/L para el sodio y 86 a 117 mEq/L para el cloro. La variable calcio sufre menos oscilaciones (DS 0.79) con un valor medio de 9.82 mg/dl. Las otras variables expresadas en la TABLA XXIII, muestran una variabilidad incluso mayor que el sodio, con un valor medio de 22.82 mg/dl para la urea y 68.82 mg/dl para la glucosa, con una DS de 6.84 y 35.84 respectivamente.

Los casos individuales que integran la variable "urea", muestran oscilaciones amplias, como se desprende del valor del coeficiente de variación, hecho similar al observado para la variable "glucosa", con valores de 29.9 y 52 respectivamente. A este respecto, el sodio parece ser la variable que se muestra más homogénea de las consideradas en la TABLA XXIII, con un coeficiente de variación de 4.71.

TABLA XXIV: RECIEN NACIDOS TERMINO CONTROL VARIABLES: Bioquímicas (II).						
Estadist.	ARTERIA UMBILICAL					
	Alb.	$\alpha_1$ -G.	$\alpha_2$ -G.	$\beta$ -G.	$\gamma$ -G.	P.total
$\bar{X}$	3.95	0.24	0.44	0.59	0.86	6.02
DS (M)	0.44	0.037	0.08	0.21	0.20	0.78
$S^2$ (M)	0.19	0.0014	0.0076	0.044	0.042	0.62
C.V.(M)%	11.16	18.54	19.57	35.85	23.84	13.11
DS (P)	0.43	0.037	0.086	0.20	0.20	0.78
$S^2$ (P)	0.18	0.0013	0.007	0.04	0.041	0.60
C.V.(P)%	11.03	18.31	19.33	35.41	23.54	12.95
Error Std. $\bar{X}$	6.89	0.005	0.013	0.033	0.032	0.12
Valor Mín.	2.95	0.13	0.28	0.28	0.43	4.45
Valor Máx.	5.5	0.29	0.67	1.18	1.36	8.86
Suma de Cuadrados	647.5	1.73	8.44	16.10	32.33	1511.9
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	0.18	1.37	7.41	4.37	4.14	0.60
3 <sup>er</sup> Momento	8.82	1.38	1.40	0.10	2.60	0.51
C. Curtosis	6.03	2.75	2.94	3.82	2.87	5.98
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	16.56	13.04	12.26	9.53	7.19	7.58
p	0.005	0.02	0.03	0.08	0.20	0.18
n=41						

En la TABLA XXIV, se muestran los valores que describen las variables proteicas estudiadas en el grupo RNTN-A; como puede apreciarse los valores medios de cada una de las fracciones proteicas se conservan en unos márgenes bastante aproximados a los que estamos habituados durante el periodo neonatal. Destaca un valor medio de proteínas totales de 6.02 con un rango comprendido entre 4.45 y 8.86 mg/dl. La distribución es normal en todos los casos a excepción de la fracción gamma y las proteínas totales, con un valor de  $\chi^2$  de 7.19 y 7.58 respectivamente ( $p > 0.05$ ). La morfología de la distribución es claramente leptocúrtica para la albúmina y las proteínas totales, con C. de curtosis de 6.03 y 5.98 respectivamente.

En conjunto los datos de la TABLA XXIV, muestran poca homogeneidad, como se desprende de los valores del coeficiente de variación de las variables consideradas en la presente TABLA. El error típico de la media fue muy bajo en todos los casos, excepto para la albúmina (6.89), nos indica que la fiabilidad de este estadígrafo es elevada en todas las variables consideradas.

**TABLA XXV: RECIEN NACIDOS TERMINO CONTROL  
VARIABLES: Hemorreológicas.**

Estadist.	ARTERIA UMBILICAL					
	V.P.	V.I.	Osmol.	$\frac{ALB.}{GLOB.}$	A.GAP	Osm.GAP
$\bar{X}$	0.95	2.79	282.65	1.92	12.74	1.46
DS (M)	0.075	1.39	18.48	0.38	6.45	23.08
$S^2$ (M)	0.005	1.95	341.8	0.15	41.72	531.8
C.V.(M)%	8.14	49.9	6.54	20.21	50.66	1577.5
DS (P)	0.074	1.38	18.26	0.38	6.38	22.79
$S^2$ (P)	0.005	1.90	333.49	0.14	40.70	519.8
C.V.(P)%	8.04	49.30	6.46	19.96	50.04	1558.2
Error Std. $\bar{X}$	0.01	0.21	2.88	0.06	1.00	3.60
Valor Mín.	0.79	1.44	207	1.22	2	-67.6
Valor Máx.	1.19	1.05	320	3.26	27	58
Suma de Cuadrados	35.31	399.43	3289403	158.56	8332.7	21400.1
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	5.54	1.90	333.4	0.14	40.70	519.8
3 <sup>er</sup> Momento	4.50	7.44	-9021.7	0.044	92.82	-5202.2
C. Curtosis	5.15	12.02	8.22	4.79	2.20	4.14
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	3.68	33.34	5.24	10.70	8.75	16.17
p	0.59	0.0001	0.38	0.057	0.11	0.004
n=41						

De las variables hemorreológicas estudiadas y cuyos valores descriptivos referidas al grupo RNTN-A y que figuran en la TABLA XXV se deben destacar como hechos más significativos los valores medios de la viscosidad plasmática e intraeritrocitaria, con cifras de 0.95 y 2.79 mPa.s, y un error estándar de la media de 0.01 y 0.21 respectivamente; lo cual nos puede servir de referencia a la hora de valorar la fiabilidad de la técnica y la homogeneidad de la muestra. La distribución de la viscosidad intraeritrocitaria es claramente leptocúrtica con un C. de curtosis de 12.02, siguiendo una distribución normal, al igual que el osmolal GAP,  $\chi^2 = 16.17$  ( $p < 0.01$ ). Los coeficientes de variación son para la viscosidad plasmática e intraeritrocitaria de 8.14 y 49.9 respectivamente, hecho que refleja la amplia variabilidad muestral en relación a la variable viscosidad intraeritrocitaria en el grupo considerado. Llamamos así mismo la atención sobre el valor del coeficiente de variación de la variable osmolal GAP (C.V.: 1577.5).

TABLA XXVI: RECIEN NACIDOS TERMINO CONTROL VARIABLES: Gasométricas.					
Estadist.	VENA UMBILICAL				
	$pO_2$	$pCO_2$	pH	$sO_2$	$CO_3H^-$
$\bar{X}$	31.95	36.70	7.32	53.8	19.26
DS (M)	7.80	5.82	0.038	261.16	2.61
$S^2(M)$	60.94	33.91	0.0014	261.16	6.85
C.V.(M)%	24.43	15.86	0.52	30.03	13.58
DS (P)	7.71	5.75	0.038	15.96	2.58
$S^2(P)$	59.46	33.08	0.0014	254.79	6.68
C.V.(P)%	24.13	15.66	0.52	29.66	13.41
Error Std. $\bar{X}$	1.21	0.90	0.006	2.52	0.40
Valor Mín.	16	23	7.21	14	9
Valor Máx.	52	49	7.45	87	24
Suma de Cuadrados	44294	56601	2201.4	129140	15496
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	59.46	33.08	1.45	254.79	6.68
3 <sup>er</sup> Momento	20.79	-53.72	7.91	-491.2	-27.22
C. Curtosis	2.70	3.10	5.68	2.50	7.20
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	9.14	10.31	7.58	6.41	19.68
p	0.10	0.06	0.18	0.26	0.001
n=41					

De las variables gasométricas que se presentan en la TABLA XXVI, referidas a vena umbilical en el grupo RNTN-V, llama la atención que tan sólo el bicarbonato sigue una distribución claramente normal, pese a tratarse de claras variables biológicas. El valor medio de la presión arterial de oxígeno se situó en 31.95 torr, con un rango comprendido entre 16 y 52 torr. Las distribuciones fueron netamente mesocúrticas.

Los valores de pH en las muestras de este grupo se muestran muy homogéneos, con un C.V. de 0.52, siendo el valor de este estadígrafo en las otras variables consideradas en la TABLA superior a 10 en todos los casos. Llamamos la atención sobre el valor del error típico de la media de la variable pH, igual a 0.006, hecho que nos indica una escasa variabilidad de muestra a muestra entre los individuos que componen el grupo.



**TABLA XXVII: RECIEN NACIDOS TERMINO CONTROL  
VARIABLES: Bioquímicas (I).**

Estadist.	VENA UMBILICAL				
	Sodio	Cloro	Calcio	Urea	Glucosa
$\bar{X}$	133.7	103.9	9.78	22.12	76.58
DS (M)	4.95	4.73	0.83	6.69	37.82
$S^2(M)$	24.57	22.41	0.69	44.80	1430.7
C.V.(M)%	3.70	4.55	8.53	30.25	49.39
DS (P)	4.89	4.67	0.82	6.61	37.36
$S^2(P)$	23.97	21.86	0.68	43.71	1395.9
C.V.(P)%	3.66	4.49	8.43	29.88	48.78
Error Std. $\bar{X}$	0.77	0.73	0.13	1.04	5.90
Valor Mín.	124	90	7.7	7	4
Valor Máx.	146	117	12	37	168
Suma de Cuadrados	734608	443687	3953	21856	297710
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	23.97	21.86	0.68	43.71	1395.9
3 <sup>er</sup> Momento	10.37	-33.08	0.17	26.12	23975
C. Curtosis	2.33	4.41	3.75	2.81	3.15
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	9.92	10.70	8.36	7.58	2.90
p	0.07	0.05	0.13	0.18	0.71
n=41					

En la TABLA XXVII, se muestra el valor medio y resto de valores descriptivos de una parte de las variables bioquímicas estudiadas en el grupo RNTN-V. Al igual que referíamos para el grupo RNTN-A, los valores medios de sodio y cloro se siguen situando por debajo del límite inferior de la normalidad, 133.7 y 103.9 mg/dl respectivamente. El error estándar de la media relativamente pequeño, 0.77 y 0.73 respectivamente, nos indica escasa variación muestral entre los elementos que componen el grupo.

El coeficiente de variación muestral ofrece valores llamativos en relación a las variables urea y glucosa, con cifras de 30.2 y 49.3 respectivamente, hechos que nos hablan en favor de que la variabilidad de las muestras es amplia, en lo referente a estas variables. Ninguna variable sigue una distribución normal, según se desprende del test de bondad de ajuste,  $\chi^2$  en todos los casos por debajo de 10.75.

TABLA XXVIII: RECIEN NACIDOS TERMINO CONTROL VARIABLES: Bioquímicas (II).						
Estadist.	VENA UMBILICAL					
	Alb.	$\alpha_1$ -G.	$\alpha_2$ -G.	$\beta$ -G.	$\gamma$ -G.	P.total
$\bar{X}$	3.98	0.20	0.44	0.52	0.84	6.02
DS (M)	0.40	0.035	0.088	0.17	0.22	0.61
$S^2$ (M)	0.16	0.0012	0.0078	0.03	0.05	0.38
C.V.(M)%	10.20	17.48	19.94	33.07	26.57	10.28
DS (P)	0.40	0.034	0.087	0.17	0.22	0.61
$S^2$ (P)	0.16	0.0012	0.0076	0.029	0.049	0.37
C.V.(P)%	10.08	17.27	19.69	32.66	26.24	10.15
Error Std. $\bar{X}$	0.063	0.0054	0.01	0.027	0.035	0.09
Valor Mín.	2.99	0.12	0.29	0.21	0.37	4.79
Valor Máx.	4.98	0.27	0.67	1.19	1.46	7.77
Suma de Cuadrados	657.9	1.70	8.42	12.68	31.42	1501.9
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	0.16	1.20	7.67	0.029	4.94	0.37
3 <sup>er</sup> Momento	1.27	-3.73	4.63	0.0078	5.83	0.10
C. Curtosis	3.04	3.03	3.12	6.56	3.54	3.27
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	2.12	20.85	4.85	11.87	4.85	5.24
p	0.83	0.001	0.43	0.03	0.43	0.38
n=41						

En la TABLA XXVIII, se muestran los valores referidos a las variables bioquímicas (proteicas) analizadas en vena umbilical del grupo de recién nacidos término control (RNTN-V). Existen aquí pocas diferencias aparentes con respecto a lo ya comentado en la arteria umbilical de este mismo grupo de recién nacidos. Llama no obstante, la atención las  $\beta$ -globulinas, que siguen una distribución más leptocúrtica y la albúmina menos leptocúrtica que la expresada en arteria umbilical,  $\chi^2$  2.12, C. de curtosis 3.04.

En todos los casos considerados, el error típico de la media fue bajo, lo que nos indica una alta fiabilidad de este estadígrafo. De las variables que se recogen en la TABLA XXVIII, la que presenta menor error típico de la media fue la  $\alpha_1$ -globulina, con un valor de 0.0054. Las  $\beta$ -globulinas muestran un coeficiente de variación de 33.07, lo que nos indica poca homogeneidad de las muestras para esta variable.

**TABLA XXIX: RECIEN NACIDOS TERMINO CONTROL  
VARIABLES: Hemorreológicas.**

Estadist.	VENA UMBILICAL					
	V.P.	V.I.	Osmol.	$\frac{ALB.}{GLOB.}$	A.GAP	Osm.GAP
$\bar{X}$	0.95	2.72	277.8	2.01	11.61	6.83
DS (M)	0.094	1.01	47.81	0.36	5.77	18.40
$S^2(M)$	0.009	1.02	2285.8	0.13	33.35	338.7
C.V.(M)%	9.96	37.20	17.20	18.30	49.73	269.3
DS (P)	0.093	0.99	47.22	0.36	5.70	18.18
$S^2(P)$	0.0088	0.99	2230	0.13	32.53	330.51
C.V.(P)%	9.84	36.74	16.99	18.07	49.12	266.07
Error Std. $\bar{X}$	0.014	0.15	7.46	5.75	0.90	2.87
Valor Mín.	0.74	1.81	2.98	1.27	1	-59.39
Valor Máx.	1.13	7.55	316	2.79	25	35.47
Suma de Cuadrados	37.59	344.6	3256174	171.8	6862.5	15465.3
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	8.80	0.99	2230	0.13	32.53	330.5
3 <sup>er</sup> Momento	1.56	3.22	-505347	0.014	80.71	-7812.2
C. Curtosis	2.58	14.84	28.08	2.91	2.99	5.47
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	13.43	22.80	43.09	7.58	10.70	4.07
p	0.019	0.0003	0.0001	0.18	0.057	0.53
n=41						

El valor medio de la variable viscosidad plasmática es de 0.95 mPa.s para el grupo considerado (RNTN-V), con un error típico de la media llamativamente bajo, 0.014. La variable viscosidad intraeritrocitaria muestra un valor medio de 2.72 mPa.s, con un error típico de la media algo mayor 0.15. Estas dos variables siguen una clara distribución normal en este grupo, con valores de  $\chi^2$  de 13.43 y 22.80 ( $p < 0.05$ ). La distribución es claramente leptocúrtica para la osmolalidad con un C. de curtosis de 28.08.

De las variables que se recogen en la TABLA XXIX, la que se muestra menos homogénea es el Osmolal GAP, como se deduce de su coeficiente de variación igual a 269.3. La viscosidad plasmática aparece como una variable con representación muestral más homogénea que la viscosidad intraeritrocitaria, como se refleja en sus coeficientes de variación de 9.96 y 37.3 % respectivamente.

TABLA XXX: RECIEN NACIDOS TERMINO S.F.A. VARIABLES: Peso, E.G. y test de Apgar.				
Estadist.	ARTERIA Y VENA UMBILICAL			
	Peso	E.G.	Apgar-1	Apgar-5
$\bar{X}$	3233.7	274.8	7.15	9.12
DS (M)	417.57	11.46	2.14	0.94
$S^2(M)$	174366	131.5	4.58	0.88
C.V.(M)%	12.91	4.17	29.93	10.32
DS (P)	410.9	11.28	2.10	0.92
$S^2(P)$	168917	127.4	4.44	0.85
C.V.(P)%	12.70	4.10	29.45	10.15
Error Std. $\bar{X}$	73.81	2.02	0.37	0.16
Valor Mín.	1940	231	1	7
Valor Máx.	4150	296	9	10
Suma de Cuadrados	340033800	2420778	1781	2692
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	168917	127.4	4.44	0.85
3 <sup>er</sup> Momento	-63233496	-2379	12.6	-0.57
C. Curtosis	4.88	7.85	4.18	2.47
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	11.5	16	23.5	58
p	0.05	0.01	0.001	0.0001
n=32				

En el grupo RNTS-A el valor medio de la variable peso fue de 3233.7 g. con un rango comprendido entre 1940 y 4150 g. El valor medio de la edad gestacional es de 274.8. Las cuatro variables presentadas muestran una distribución normal según se desprende del test de bondad de ajuste de una distribución  $\chi^2$ , con  $p \leq 0.05$ ; a pesar de que las variables Apgar al minuto y a los 5 minutos, son claramente binomiales.

Este grupo está integrado por neonatos que presentaron en arteria umbilical un pH inferior a 7.2; llamamos la atención sobre el valor mínimo del Apgar al minuto recogido en la TABLA XXX, que fue de 1; en tanto a los 5 minutos fue de 7. De entre las variables recogidas en la TABLA XXX, la que muestra valores más altos en el coeficiente de variación es el Apgar al minuto, con un valor de 29.93, lo que refleja escasa homogeneidad de las muestras que componen el grupo, en relación a este concepto.

TABLA XXXI: RECIEN NACIDOS TERMINO S.F.A. VARIABLES: Hematológicas (I).			
Estadist.	ARTERIA Y VENA UMBILICAL		
	HE( $\times 10^6$ )	LEU( $\times 10^3$ )	PLAQ( $\times 10^3$ )
$\bar{X}$	4.37	15.87	289.5
DS (M)	0.48	4.35	100.1
$S^2$ (M)	0.23	18.9	10038
C.V.(M)%	11.17	27.42	34.59
DS (P)	0.48	4.28	98.6
$S^2$ (P)	0.23	18.36	9724
C.V.(P)%	10.99	26.99	34.05
Error Std. $\bar{X}$	0.086	0.76	17.71
Valor Mín.	3.38	8.3	26
Valor Máx.	5.7	29.29	635
Suma de Cuadrados	619.2	8649	2994743
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	0.23	18.36	9724.8
3 <sup>er</sup> Momento	0.06	51.7	861954
C. Curtosis	3.51	4.11	6.99
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	3	4	10.5
p	0.7	0.54	0.06
n=32			

El valor medio de la variable **número de hematíes** presentado en la TABLA XXXI, es de 4.370.000, con un rango comprendido entre 3.380.000 y 5.700.000. El error estándar de la media para esta variable es de 0.086, bastante inferior que para los otros estadígrafos considerados en esta TABLA. Los valores medios de los recuentos de leucocitos y plaquetas son de 15.870 y 289.500 respectivamente. Ninguno de las tres variables consideradas siguen una distribución normal en virtud del valor de  $\chi^2$  en el test de bondad de ajuste.

El error típico de la media para la variable **recuento de hematíes** es de 0.08, lo que indica alta fiabilidad de este estadígrafo. De las variables recogidas en la TABLA, la que muestra mayor coeficiente de variación es la variable **recuento de plaquetas**, lo que indica poca homogeneidad entre las muestras que componen el grupo.

TABLA XXXII: RECIEN NACIDOS TERMINO S.F.A. VARIABLES: Hematológicas (II).					
Estadist.	ARTERIA Y VENA UMBILICAL				
	VCM	HCM	CHCM	HB( $\frac{g}{dl}$ )	HCTO
$\bar{X}$	108.6	37.04	33.5	16.1	47.5
DS (M)	18.9	2.38	2.64	1.77	8.94
$S^2(M)$	357.3	5.67	7.02	3.06	80.08
C.V.(M)%	17.4	6.43	7.90	11.03	18.81
DS (P)	18.6	2.34	2.6	1.74	8.80
$S^2(P)$	346.2	5.49	6.80	3.06	77.5
C.V.(P)%	17.12	6.32	7.77	10.86	18.51
Error Std. $\bar{X}$	3.34	0.42	0.46	0.31	1.58
Valor Mín.	99.3	32.2	31	12.5	14.9
Valor Máx.	124.6	44.5	42.7	20.4	62.4
Suma de Cuadrados	388724	44080	36210	8395	74901
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	346.2	5.49	6.80	3.06	77.5
3 <sup>er</sup> Momento	-28584	8.62	42.9	1.29	- 1105
C. Curtosis	23.45	4.35	8.65	2.58	6.88
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	52	9	20.5	4.5	10
p	0.0001	0.1	0.01	0.47	0.07
n=32					

Como se muestra en la TABLA XXXII, el valor medio de la variable hematocrito fue de 47.5, con un rango llamativamente anormal, comprendido entre 14.9 y 62.4. El valor medio de la variable hemoglobina fue de 16.3 g/dl. El C. de curtosis para la variable VCM fue de 23.45, lo que denota una distribución claramente leptocúrtica. Del análisis del test de bondad de ajuste  $\chi^2$  se desprende que sólo siguen una distribución normal las variables VCM y CHCM, con un valor de  $\chi^2$  de 52 y 20.5 respectivamente ( $p < 0.001$  y  $0.01$ ).

La hemoglobina corpuscular media se comporta como la variable con mayor homogeneidad muestral de las referidas en la TABLA XXXII, como se desprende de su valor igual a 6.43. El error típico de la media para esta variable fue de 0.42, lo que nos indica la fiabilidad de este estadígrafo para la variable considerada.

TABLA XXXIII: RECIEN NACIDOS TERMINO S.F.A. VARIABLES: Gasométricas.					
Estadist.	ARTERIA UMBILICAL				
	$pO_2$	$pCO_2$	pH	$sO_2$	$CO_3H^-$
$\bar{X}$	14.46	50.06	7.14	25.50	16.90
DS (M)	6.68	9.69	0.049	15.19	4.05
$S^2$ (M)	44.64	93.93	0.0024	230.9	16.41
C.V.(M)%	46.17	19.35	0.69	59.59	23.96
DS (P)	6.57	9.53	0.048	14.95	3.98
$S^2$ (P)	43.24	90.99	0.002	223.7	15.89
C.V.(P)%	45.45	19.05	0.68	58.65	23.58
Error Std. $\bar{X}$	1.18	1.71	0.0087	2.68	0.71
Valor Mín.	4	26	7.01	4	6
Valor Máx.	35	68	7.2	55	24
Suma de Cuadrados	8063	83112	1634.9	27968	9655
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	43.24	90.99	0.002	223.7	15.89
3 <sup>er</sup> Momento	333.6	-496	-1.1	115.12	-66.12
C. Curtosis	4.34	2.80	3.26	1.52	3.84
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	8	4	13.5	34	10
p	0.15	0.54	0.019	0.0001	0.07
n=32					

En la TABLA XXXIII, se muestran entre otros valores el valor medio de la variable pH de 7.14, que define este grupo de estudio, con un rango comprendido entre 7.01 y 7.2. El valor medio de la presión arterial de oxígeno se sitúa en 14.46 torr, con un valor de presión parcial de carbónico de 50.56 torr; rangos comprendidos entre 4-35 y 26-68 respectivamente. El ajuste a una distribución normal sólo se demuestra para el pH y la saturación de oxígeno, con valores de  $\chi^2$  de 13.5 y 34 ( $p < 0.05$  y  $0.001$  respectivamente).

La variable con representación muestral más homogénea de las consideradas en la TABLA XXXIII, fue el pH, como se desprende de su coeficiente de variación, igual a 0.69; con un error típico de la media de 0.008, lo que refleja una alta fiabilidad de este estadígrafo. La presión de oxígeno y la saturación se mostraron como las variables con representación muestral en este grupo, menos homogéneas (C.V. de 46.1 y 59.5 respectivamente).

TABLA XXXIV: RECIEN NACIDOS TERMINO S.F.A. VARIABLES: Bioquímicas (I).					
Estadist.	ARTERIA UMBILICAL				
	Sodio	Cloro	Calcio	Urea	Glucosa
$\bar{X}$	132.9	102.6	9.7	23.7	72.27
DS (M)	5.81	4.42	17.89	6.13	30.95
$S^2$ (M)	33.8	19.61	320.33	37.66	958.2
C.V.(M)%	4.37	4.31	140.5	25.8	42.8
DS (P)	5.72	4.35	17.61	6.04	30.46
$S^2$ (P)	32.75	19.0	310.3	36.48	928.26
C.V.(P)%	4.30	4.24	138.3	25.39	42.15
Error Std. $\bar{X}$	1.02	0.78	3.16	1.08	5.47
Valor Mín.	119.1	92.4	7.7	10	22
Valor Máx.	144	111	11.7	36	146
Suma de Cuadrados	566883	337813	15122	19265	196876
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	32.75	19	310.3	36.48	928.2
3 <sup>er</sup> Momento	-85.6	1.57	29340	-14.7	12865
C. Curtosis	2.77	2.71	29.88	2.63	2.59
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	7.5	5	208.5	4	2
p	018	0.41	0.0001	0.54	0.84
n=32					

El valor medio de las variables sodio y cloro fue de 132.9 y 102.6 mEq/L respectivamente, con un rango amplio comprendido entre 119.1 y 144 mEq/L para el sodio y 92.4 y 111 mEq/L para el cloro; se sigue observando una tendencia al desplazamiento de estas variables hacia los valores inferiores. El valor medio de glucosa fue de 72.27 mg/dl con un rango amplio comprendido entre 22 y 146 mg/dl. De los estadígrafos referidos en esta TABLA, tan sólo el calcio sigue una distribución normal, según se desprende del análisis del test de bondad de ajuste  $\chi^2$ , con un valor de 208.5 ( $p < 0.001$ ).

El calcio muestra un valor de coeficiente de variación de 140.5, hecho que por si solo nos habla de la homogeneidad muestral del grupo considerado en lo referente a esta variable. Si se muestran más homogéneas el resto de las variables recogidas en la TABLA XXXIV. El error típico de la media para la glucosa fue de 5.47, hecho que si lo comparamos con las restantes variables reflejadas en la tabla, nos indica menor fiabilidad del estadígrafo media para esta variable que para el resto, de valor más bajo.



TABLA XXXV: RECIEN NACIDOS TERMINO S.F.A. VARIABLES: Bioquímicas (II).						
Estadist.	ARTERIA UMBILICAL					
	Alb.	$\alpha_1$ -G.	$\alpha_2$ -G.	$\beta$ -G.	$\gamma$ -G.	P.total
$\bar{X}$	4	0.24	0.46	0.61	0.84	6.19
DS (M)	0.37	0.14	0.076	0.16	0.25	0.56
$S^2$ (M)	0.14	0.021	0.0057	0.025	0.065	0.32
C.V.(M)%	9.35	59.15	16.21	26.06	30.30	9.19
DS (P)	0.36	0.14	0.074	0.15	0.25	0.56
$S^2$ (P)	0.13	0.02	0.005	0.025	0.063	0.32
C.V.(P)%	9.20	58.22	15.95	25.65	29.83	9.04
Error Std. $\bar{X}$	0.06	0.02	0.01	0.028	0.045	0.10
Valor Mín.	3.22	0.15	0.35	0.38	0.34	5.19
Valor Máx.	4.73	0.97	0.65	1.06	1.39	7.61
Suma de Cuadrados	518.27	2.66	7.21	13.04	24.79	1238.02
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	0.13	0.02	0.005	2.51	6.33	0.31
3 <sup>er</sup> Momento	-0.002	1.20	1.22	4.63	4.08	0.08
C. Curtosis	2.25	19.32	2.48	4.42	2.71	2.64
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	5.5	44.5	6	7.5	2	8
p	0.35	$4.3 \times 10^{-7}$	0.30	0.18	0.84	0.15
n=32						

En la TABLA XXXV se muestran los valores de las variables bioquímicas (proteicas), de las que nos llama la atención el valor del error estándar de la media de todas las variables, inferior o igual a 1 en todos los casos. El valor medio de las variables proteicas, consideradas reactantes de fase aguda, esto es  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  y  $\beta$ -globulinas fue de 0.24, 0.46 y 0.61 g/dl respectivamente. Excepto para las  $\alpha_1$ -globulinas no ha podido demostrarse después de realizar un test de bondad de ajuste que siga una distribución normal ninguno de los estadígrafos considerados,  $\chi^2$  44.5 ( $p < 0.0001$ ).

Las variables  $\alpha_1$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ -globulinas muestran poca homogeneidad muestral con valores de coeficientes de variación de 59.1 y 30.3 respectivamente. Las variables proteínas totales y albúmina se mostraron como las variables más homogéneas de las recogidas en la TABLA XXXV, con coeficientes de variación de 9.19 y 9.35 respectivamente.

**TABLA XXXVI: RECIEN NACIDOS TERMINO S.F.A.  
VARIABLES: Hemorreológicas.**

Estadist.	ARTERIA UMBILICAL					
	V.P.	V.I.	Osmol.	$\frac{ALB.}{GLOB.}$	A.GAP	Osm.GAP
$\bar{X}$	0.92	2.40	285.75	1.90	14.19	8.78
DS (M)	0.047	0.39	18.33	0.33	7.42	20.04
$S^2(M)$	0.00292	0.15	336.12	0.11	55.08	401.61
C.V.(M)%	5.14	16.39	6.41	17.68	52.29	228.20
DS (P)	0.046	0.38	18.04	0.33	7.30	19.72
$S^2(P)$	0.002	0.15	325.62	0.10	53.35	389.06
C.V.(P)%	5.06	16.13	6.31	17.40	51.47	224.60
Error Std. $\bar{X}$	0.0083	0.069	3.24	0.059	1.31	3.54
Valor Mín.	0.82	1.72	250	1	-11	-19.41
Valor Máx.	1.01	3.22	338	2.55	30	56.3
Suma de Cuadrados	27.22	190.45	2623318	119.56	8151.47	14918.02
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	0.002	0.15	325.62	0.10	53.35	389.06
3 <sup>er</sup> Momento	$-2.9 \times 10^{-6}$	1.66	3969.98	-6.75	-496.74	7057.5
C. Curtosis	2.20	2.34	3.78	-6.75	6.29	3.06
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	4	6.5	8.5	7	6	8
p	0.54	0.26	0.001	0.22	0.30	0.003
n=32						

En la TABLA XXXVI, se muestran los valores medios de las variables hemorreológicas, esto es viscosidad plasmática, viscosidad intraeritrocitaria, osmolalidad, cociente albumina-globulina, anión GAP y osmolal GAP. De ellos, llama la atención el bajo valor del error estándar de la media, de 0.0083 y 0.069, para las viscosidades plasmáticas e intraeritrocitarias; con un valor medio de 0.92 y 2.40 mPa.s respectivamente. Las distribuciones son leptocúrticas en todos los casos. Excepto la osmolalidad y el osmolal GAP, que muestran un valor de  $\chi^2$  de 8.5 y 8 ( $p < 0.01$ ), en las demás variables no se ha podido demostrar que sigan una distribución normal.

El Osmolal GAP, Anión GAP y cociente albúmina/globulina muestran gran heterogeneidad muestral, como se desprende del valor del coeficiente de variación, igual a 228, 52.29 y 17.68 respectivamente. La viscosidad plasmática es de las variables recogidas en la TABLA XXXVI, la que presenta mayor homogeneidad muestral, con valores del coeficiente de variación de 5.14.

TABLA XXXVII: RECIEN NACIDOS TERMINO S.F.A. VARIABLES: Gasométricas.					
Estadist.	VENA UMBILICAL				
	$pO_2$	$pCO_2$	$pH$	$sO_2$	$CO_3H^-$
t					
$\bar{X}$	26.34	41.81	7.24	37.18	17.75
DS (M)	13.78	8.18	0.071	19.26	4.22
$S^2(M)$	189.97	66.93	0.0051	371.06	17.87
C.V.(M)%	52.32	19.56	0.99	51.79	23.81
DS (P)	13.56	8.05	0.07	18.95	4.16
$S^2(P)$	184.03	64.83	0.005	359.46	17.31
C.V.(P)%	51.49	19.25	0.97	50.98	23.44
Error Std. $\bar{X}$	2.43	1.44	0.012	3.40	0.74
Valor Mín.	14	24	7.11	8	4
Valor Máx.	93	57	7.39	97	28
Suma de Cuadrados	28097	58020	1677.8	55755.9	10636
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	184.03	64.83	5.005	359.46	17.31
3 <sup>er</sup> Momento	9122.88	-11.89	8.59	5730.1	-53.06
C. Curtosis	18.33	2.28	2.61	4.07	5.75
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	17.5	3	13	20.5	19.5
p	0.003	0.7	0.02	0.001	0.001
n=32					

En la TABLA XXXVII se muestran las variables referidas a los gases sanguíneos en vena umbilical en el grupo RNTS-V. El valor medio de la presión de oxígeno fue de 26.34 torr, sólo discretamente inferior a la misma variable en el grupo control; este hecho se puede comprender si ojeamos los rangos de esta variable en uno y otro grupo; para el caso que nos ocupa, los rangos se situaron entre 14 y 93 torr; presiones desmesuradas si pensamos que se trata de un grupo de neonatos asfícticos. Este hecho paradójico podría ser explicado por la oxigenoterapia intraparto que se utilizó en algunos casos en la madre. En todos los casos excepto la presión de  $CO_2$  se pudo demostrar una distribución normal después de realizar un test de bondad de ajuste ( $\chi^2$ ).

Las distribuciones en todos los casos recogidos en la TABLA XXXVII son leptocúrticas. El pH aparece como la variable con representación muestral más homogénea, como se deriva del valor de su coeficiente de variación, igual a 0.99, con un error típico de la media de 0.012.

TABLA XXXVIII: RECIEN NACIDOS TERMINO S.F.A. VARIABLES: Bioquímicas (I).					
Estadist.	VENA UMBILICAL				
	Sodio	Cloro	Calcio	Urea	Glucosa
$\bar{X}$	132.4	102.8	9.65	23.95	83.86
DS (M)	7.79	5.91	0.74	5.85	29.72
$S^2(M)$	60.77	34.99	0.55	34.22	883.28
C.V.(M)%	5.88	5.74	7.71	24.41	35.43
DS (P)	7.67	5.82	0.73	5.75	29.25
$S^2(P)$	58.87	33.89	0.53	33.15	855.68
C.V.(P)%	5.79	5.65	7.59	24.03	34.87
Error Std. $\bar{X}$	1.37	1.04	1.13	1.03	5.25
Valor Mín.	113	91.8	8.1	12	30
Valor Máx.	146.6	117.1	11	36	152
Suma de Cuadrados	563472	339769.8	2999	19430.6	252468
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	58.87	33.89	0.53	33.15	855.6
3 <sup>er</sup> Momento	-226.1	24.50	0.02	7.57	5238.3
C. Curtosis	3.04	2.63	2.30	2.55	2.57
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	6.5	2	4	7	2.5
p	0.26	0.84	0.54	0.22	0.77
n=32					

El valor medio de las variables sodio y cloro en vena umbilical del grupo de recién nacidos con S.F.A (RNTS-V), fue de 132.4 y 102.8 mEq/L con una SD de 60.7 y 34.99 respectivamente. El valor medio de la glucosa fue de 83.86 mg/dl con un rango amplio entre 30 y 152, similar a lo que veíamos en arteria umbilical de este mismo grupo. Tras realizar un test de bondad de ajuste  $\chi^2$ , ninguno de los estadígrafos considerados sigue una distribución normal ( $p > 0.05$ ), según se muestra en la parte inferior de la TABLA XXXVIII.

Los coeficientes de variación para las variables urea y glucosa son de 24.41 y 35.43 respectivamente, reflejo de una amplia heterogeneidad muestral. En el caso de la urea, el error típico de la muestra fue de 1.03, hecho que nos indica una gran fiabilidad de la media para esta variable en el grupo considerado.

TABLA XXXIX: RECIEN NACIDOS TERMINO S.F.A. VARIABLES: Bioquímicas (II).						
Estadist.	VENA UMBILICAL					
	Alb.	$\alpha_1$ -G.	$\alpha_2$ -G.	$\beta$ -G.	$\gamma$ -G.	P.total
$\bar{X}$	4.09	0.21	0.47	0.56	0.88	6.22
DS (M)	0.36	0.053	0.075	0.15	0.24	0.57
$S^2$ (M)	0.13	0.0028	0.0057	0.023	0.062	0.32
C.V.(M)%	8.94	24.23	16.02	27.52	28.02	9.17
DS (P)	0.36	0.052	0.074	0.15	0.24	0.56
$S^2$ (P)	0.12	0.002	0.0055	0.02	0.06	0.31
C.V.(P)%	8.80	23.85	15.77	27.09	27.58	9.03
Error Std. $\bar{X}$	0.064	0.0094	0.01	0.027	0.044	0.10
Valor Mín.	3.55	0.14	0.35	0	0.47	5.32
Valor Máx.	4.92	0.38	0.62	0.8	1.51	7.4
Suma de Cuadrados	540.3	1.63	7.31	10.86	27.21	1252.01
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	0.12	0.002	5.54	0.02	6.01	0.31
3 <sup>er</sup> Momento	3.20	9.81	1	-0.005	9.06	0.07
C. Curtosis	2.44	3.64	2.18	6.52	3.07	2.22
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	16.5	10.5	3.5	7.5	3	12.5
p	0.005	0.06	0.62	0.18	0.7	0.02
n=32						

Los valores medios de las fracciones  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ -globulinas, según se muestran en la TABLA XXXIX, fueron 0.21, 0.47, 0.56 y 0.88 g/dl respectivamente. La media de las proteínas totales observadas fue de 6.22 g/dl, con un rango comprendido entre 5.32 y 7.34 g/dl, con un error típico de la  $\bar{X}$  de 0.1. Tan sólo las  $\beta$ -globulinas parecen seguir una distribución leptocúrtica clara, C de curtosis de 6.52.

Las muestras que componen el grupo ofrecen para las variables consideradas en la TABLA XXXIX, una gran heterogeneidad, como se desprende de los valores del coeficiente de variación, con un valor mínimo referido a la albúmina, igual a 8.44. Los errores típicos de la media son en todos los casos bajos, hecho que nos da una idea de la fiabilidad del estadístico considerado.

TABLA XL: RECIEN NACIDOS TERMINO S.F.A. VARIABLES: Hemorreológicas.						
Estadist.	VENA UMBILICAL					
	V.P.	V.I.	Osmol.	$\frac{ALB.}{GLOB.}$	A.GAP	Osm.GAP
$\bar{X}$	0.92	2.50	282	1.95	13	6.95
DS (M)	0.064	0.49	15.21	0.36	8.03	23.72
$S^2(M)$	0.0041	0.24	231.4	0.13	64.59	562.9
C.V.(M)%	6.96	19.88	5.39	18.84	61.79	341.26
DS (P)	0.063	0.49	14.97	0.36	7.91	23.35
$S^2(P)$	0.004	0.24	224.1	0.13	62.57	545.3
C.V.(P)%	6.85	19.88	5.30	18.54	60.82	335.89
Error Std. $\bar{X}$	0.011	0.088	2.68	0.06	1.42	4.19
Valor Mín.	0.78	1.69	250	1.25	-10	-37.11
Valor Máx.	1.04	4.01	318	2.92	27	56.79
Suma de Cuadrados	27.73	208.5	2551942	125.9	7415.6	18996.7
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	4.05	0.24	224.1	0.13	62.57	545.3
3 <sup>er</sup> Momento	$-6.1 \times 10^{-5}$	9.74	636.1	3.86	-573.3	-241.8
C. Curtosis	2.27	4.06	2.64	3.83	4.90	2.51
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	2	2	1.5	10	8.5	8.5
p	0.84	0.84	0.91	0.07	0.13	0.13
n=32						

En la TABLA XL se muestran los valores descriptivos de las variables hemorreológicas referentes al grupo RNTS-V. El valor medio de la viscosidad plasmática fue de 0.92 mPa.s, con una DS de 0.064 y un error estándar de la media de tan sólo 0.011. La viscosidad plasmática muestra un valor medio de 2.50 mPa.s, con un rango comprendido entre 1.69 y 4.01 mPa.s; la DS fue de 0.49 y el error estándar de la media de tan sólo 0.088. De los estadígrafos considerados en esta TABLA, ninguno parece seguir una distribución normal después de realizar un test de bondad de ajuste, con valores de  $\chi^2$  que oscilan entre 2 y 10 ( $p > 0.05$ ).

La variable que tiene una representación muestral menos homogénea es el Osmolal GAP, con coeficiente de variación de 335.89. La viscosidad plasmática y la osmolalidad son las variables que muestran mayor homogeneidad muestral de las que se recogen en la TABLA XL, con valores de coeficiente de variación de 6.96 y 5.39 respectivamente.

TABLA XLI: RECIEN NACIDOS PRETERMINO CONTROL VARIABLES: Peso, E.G. y test de Apgar.				
Estadist.	ARTERIA Y VENA UMBILICAL			
	Peso	E.G.	Apgar-1	Apgar-5
$\bar{X}$	2165.9	235.2	7.34	8.88
DS (M)	479.6	17.44	1.87	1.10
$S^2(M)$	230020	304.26	3.51	1.22
C.V.(M)%	22.14	7.41	25.52	12.46
DS (P)	470.29	17.10	1.83	1.08
$S^2(P)$	221173.1	292.56	3.38	1.17
C.V.(P)%	21.71	7.27	25.02	12.22
Error Std. $\bar{X}$	94.05	3.42	0.36	0.21
Valor Mín.	1200	196	2	6
Valor Máx.	3380	257	10	10
Suma de Cuadrados	127726625	1446278	1491	2083
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	221173	292.5	3.38	1.17
3 <sup>er</sup> Momento	18626552.6	-4301.01	-5.97	-0.85
C. Curtosis	3.49	2.85	3.72	2.82
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	6	10.30	20.15	36.76
p	0.30	0.06	0.001	0.001
n=26				

La TABLA XLI muestra las variables peso, edad gestacional y test de Apgar al minuto y a los 5 minutos del grupo de recién nacidos pretérmino tomados como control. El peso medio es de 2165.9 g con valores que oscilan entre 1200 y 3380 g. Las edades gestacionales estuvieron comprendidas entre 196 y 257 días, con una media de 235.2. Como ya hemos visto en otros grupos anteriores, la variable Apgar al minuto y a los cinco minutos, pese a seguir una distribución logicamente binomial, presenta al hacer un test de bondad de ajuste unos valores de  $\chi^2$  de 20.15 y 36.76 respectivamente ( $p < 0.001$ ).

Las muestras que componen el grupo, como ya se ha comentado, presentan una edad gestacional inferior a 37 semanas, hecho que se refleja en el valor del coeficiente de variación para la variable gestacional igual a 7.41, comportándose como la variable mas homogénea de las que componen la TABLA XLI. Por el contrario, las variables peso y Apgar al minuto son las que exhiben una representación muestral menos homogénea de las recogidas en la TABLA, con valores de coeficientes de variación de 22.14 y 25.5 respectivamente.

**TABLA XLII: RECIEN NACIDOS PRETERMINO CONTROL  
VARIABLES: Gasométricas.**

Estadist.	ARTERIA UMBILICAL				
	$pO_2$	$pCO_2$	$pH$	$sO_2$	$CO_3H^-$
$\bar{X}$	20.69	38.07	7.28	36.30	18.76
DS (M)	4.60	7.50	0.05	15.08	4.30
$S^2(M)$	21.18	56.31	0.0025	227.50	18.50
C.V.(M)%	22.24	19.70	0.69	41.54	22.91
DS (P)	4.51	7.35	0.049	14.79	4.21
$S^2(P)$	20.36	54.14	0.0024	218.75	17.79
C.V.(P)%	21.80	19.32	0.68	40.73	22.47
Error Std. $\bar{X}$	0.90	1.47	0.0099	2.95	0.84
Valor Mín.	8	25	7.22	12	11
Valor Máx.	30	53	7.4	80	32
Suma de Cuadrados	11662	39104	1381	39962	9622
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	20.36	54.14	2.46	218.7	17.79
3 <sup>er</sup> Momento	-65.93	-67.34	9.80	3631.8	59.40
C. Curtosis	4.01	2.22	2.99	4.68	4.77
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	3.53	2.30	7.23	20.76	1.69
p	0.61	0.80	0.20	0.001	0.88
n=26					

La presión arterial media en este grupo de estudio fue de 20.69 torr, con valores comprendidos entre 8 y 30 torr, la DS fue de 4.6. El pH, en todos los casos y por razones de definición de grupos superior a 7.20, con un valor medio de 7.28 y valores comprendidos entre 7.22 y 7.4. La media de la presión de carbónico muestra valores medios de 38.07 (DS 7.5). Excepto la saturación de oxígeno (Bondad de ajuste  $\chi^2$  de 20.76;  $p < 0.01$ ), ninguno de los estadígrafos referidos en la TABLA XLII, seguiría una distribución normal.

La saturación de oxígeno es la variable que muestra mayor homogeneidad muestral, con un valor de coeficiente de variación de 41.54. La variable mas homogénea de las consideradas en la TABLA XLII fue el pH con un coeficiente de variación de 0.69. El error típico de la media es de 0.0099, lo que nos da una idea de la fiabilidad de este estadígrafo.



TABLA XLIII: RECIEN NACIDOS PRETERMINO CONTROL VARIABLES: Hematológicas (I).			
Estadist.	ARTERIA Y VENA UMBILICAL		
	HE( $\times 10^6$ )	LEU( $\times 10^3$ )	PLAQ( $\times 10^3$ )
$\bar{X}$	3.92	10.67	301.7
DS (M)	0.86	4.2	79.9
$S^2$ (M)	0.74	17.65	6394
C.V.(M)%	22	39.37	26.5
DS (P)	0.84	4.12	78.4
$S^2$ (P)	0.71	16.97	6148.2
C.V.(P)%	21.5	38.6	25.9
Error Std. $\bar{X}$	0.16	0.82	15.6
Valor Mín.	2.04	5.6	200
Valor Máx.	6	22.4	553
Suma de Cuadrados	418.3	3402.3	2526933
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	0.71	16.9	6148.2
3 <sup>er</sup> Momento	-0.12	81.5	633782
C. Curtosis	3.82	3.84	4.98
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	9.07	6	8.46
p	0.10	0.30	0.13
n=26			

En la TABLA XLIII se muestran los valores referentes a los recuentos de los elementos formes sanguíneos en arteria umbilical de recién nacidos pretérminos. El valor medio de estas variables fue de 3.920.000 para el recuento de hematíes, 10.670 para los leucocitos y 301.700 para las plaquetas. El error estándar de la media se cifró en 0.16, 0.82 y 15.6 respectivamente, lo que nos indica una mayor fiabilidad del estadígrafo media para el recuento de hematíes. Ninguna de las variables consideradas se ajusta a una distribución normal según se desprende del valor de  $\chi^2$  en el test de bondad de ajuste, reflejado en la parte inferior de la TABLA.

Las variables muestran una moderada homogéneidad muestral, con coeficientes de variación de 22, 39.3 y 26.5 respectivamente. Las distribuciones de las tres variables recogidas en la TABLA XLIII siguen una distribución leptocúrtica (coeficientes de curtosis positivos).

**TABLA XLIV: RECIEN NACIDOS PRETERMINO CONTROL  
VARIABLES: Hematológicas (II).**

Estadist.	ARTERIA Y VENA UMBILICAL				
	VCM	HCM	CHCM	HB( $\frac{g}{dl}$ )	HCTO
$\bar{X}$	113.3	37.30	33.19	15.11	45.73
DS (M)	6.76	4.69	1.84	2.1	6.94
$S^2(M)$	45.8	22	3.40	4.44	48.25
C.V.(M)%	5.97	12.5	5.55	13.9	15.1
DS (P)	6.6	4.6	1.8	2.06	6.8
$S^2(P)$	44	21.2	3.27	4.27	46.3
C.V.(P)%	5.85	12.3	5.45	13.6	14.8
Error Std. $\bar{X}$	1.32	0.92	0.36	0.41	1.36
Valor Mín.	98.3	25.5	31.6	11.7	28.3
Valor Máx.	132	54.8	41.6	19.3	59
Suma de Cuadrados	335221	36740	28736	6054	55589
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	44.05	21.23	3.27	4.27	46.39
3 <sup>er</sup> Momento	207.2	142.2	22.4	-0.02	- 123.4
C. Curtosis	4.43	9.78	17.96	2.30	3.16
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	5.38	17.69	28.76	5.38	4.76
p	0.37	0.003	0.001	0.37	0.44
n=26					

En la TABLA XLIV se pueden apreciar como valores mas significativos un valor medio de VCM de 113.3, con un rango comprendido entre 98.3 y 132; valores a simple vista superiores a los apreciados en el grupo de recién nacidos a término. El valor medio del hematocrito fue de 45.73 con un valor mínimo y máximo de 28.3 y 59 respectivamente. Del análisis del test de bondad de ajuste, reflejado por el estadístico  $\chi^2$  en la parte inferior de la TABLA, sólo los estadígrafos HCM y CHCM parecen ajustarse a una distribución normal, con valores de  $\chi^2$  de 17.69 y 28.76 respectivamente,  $p < 0.01$  en ambos casos.

Las variables VCM y CHCM son de las variables recogidas en la TABLA XLIV, las que muestran una representación muestral mas homogénea, con coeficientes de variación de 5.97 y 5.55. El error típico de la media fue de 0.36 para la CHCM lo que nos indica una alta fiabilidad para el estadígrafo "media" en relación a esta variable.

**TABLA XLV: RECIEN NACIDOS PRETERMINO CONTROL  
VARIABLES: Bioquímicas (I).**

Estadist.	ARTERIA UMBILICAL				
	Sodio	Cloro	Calcio	Urea	Glucosa
$\bar{X}$	133.3	104.5	9.7	21.6	57.6
DS (M)	5.39	5.06	0.71	7.84	23.1
$S^2(M)$	29.1	25.6	0.51	61.5	537.03
C.V.(M)%	4.04	4.84	7.35	36.2	40.1
DS (P)	5.29	4.96	0.70	7.69	22.72
$S^2(P)$	28.03	24.65	0.49	59.14	516.38
C.V.(P)%	3.97	4.74	7.20	35.51	39.41
Error Std. $\bar{X}$	1.05	0.99	0.14	1.53	4.54
Valor Mín.	124	96	8.8	7	19
Valor Máx.	144	115	12	36	112
Suma de Cuadrados	463146	285006	2502	13729	99849
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	28.03	24.65	0.49	59.14	516.38
3 <sup>er</sup> Momento	-7.85	57.22	0.41	126.1	5988
C. Curtosis	2.26	2.28	4.68	2.25	3.27
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	10.30	7.23	4.76	6.61	11.53
p	0.06	0.20	0.44	0.25	0.04
n=26					

La TABLA XLV muestra las variables bioquímicas referidas al grupo de recién nacidos pretérmino tomados como control; es decir, sin evidencias clínicas ni analíticas de asfisia perinatal.

El valor medio del sodio es de 133.3 mEq/L con DS de 5.39; los valores medios de cloro se sitúan igualmente en niveles bajos con 104.5 mEq/L de media; rangos comprendidos entre 124 y 144 mEq/L para el sodio y 96 y 115 mEq/L para el cloro. La variable que parece mostrar menos variabilidad en este grupo es el calcio con un valor medio de 9.7 mg/dl, rango de 3.2 y error estándar de la media de 0.14.

Las variables urea y glucosa muestran un coeficiente de variación de 36.2 y 40.1; lo que nos indica poca homogeneidad muestral para estas variables en el grupo considerado. De las variables recogidas en la TABLA XLV, la que ofrece mayor fiabilidad en su estadígrafo "media" fue el calcio, con valores de error estándar de la media de 0.14. Las distribuciones fueron leptocúrticas en todos los casos considerados.

**TABLA XLVI: RECIEN NACIDOS PRETERMINO CONTROL  
VARIABLES: Bioquímicas (II).**

Estadist.	ARTERIA UMBILICAL					
	Alb.	$\alpha_1$ -G.	$\alpha_2$ -G.	$\beta$ -G.	$\gamma$ -G.	P.total
$\bar{X}$	3.42	0.18	0.35	0.49	0.64	4.86
DS (M)	0.71	0.049	0.06	0.16	0.15	1.03
$S^2$ (M)	0.51	0.0024	0.0036	0.026	0.024	1.06
C.V.(M)%	20.92	26.37	17.13	32.97	24.05	21.25
DS (P)	0.70	0.048	0.058	0.15	0.15	1.01
$S^2$ (P)	0.49	0.0023	0.0034	0.025	0.023	1.02
C.V.(P)%	20.51	25.88	16.80	32.33	23.59	20.83
Error Std. $\bar{X}$	0.14	0.0096	0.011	0.031	0.030	0.20
Valor Mín.	2.14	0.13	0.23	0.21	0.33	1.8
Valor Máx.	5.17	0.27	0.48	1.03	0.86	7.38
Suma de Cuadrados	0.96	3.28	7.01	11.40	26.4	640.9
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	0.49	0.0023	0.0034	0.025	0.023	1.02
3 <sup>er</sup> Momento	0.23	0.00005	0.00009	0.0051	-0.0015	-0.41
C. Curtosis	3.61	1.68	3.23	5.89	2.28	5.31
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	7.84	15.84	7.23	3.53	7.84	10.92
p	0.16	0.007	0.20	0.61	0.16	0.052
n=26						

Las variables referidas a las fracciones proteicas, así como a las proteínas totales ofrecen en este grupo (PRE-A), los siguientes datos de interés. Valor medio de la albúmina de 3.42 g/dl con rango de 3.03. Las fracciones  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  y  $\gamma$ -globulinas muestran un valor medio de 0.18 g/dl respectivamente, con un rango comprendido entre 0.13 y 0.27 g/dl para la  $\alpha_1$ , 0.23 y 0.48 g/dl para la  $\alpha_2$  y 0.33 y 0.86 g/dl para la  $\gamma$ -globulina. En un primer análisis estos valores parecerían inferiores a los observados en arteria umbilical del grupo de recién nacidos a término (RNTC-A). Tras realizar un test de bondad de ajuste sólo el estadígrafo alfa-1 proteínas ofreció un valor de  $\chi^2$  adecuado (15.84), para aceptar que sigue una distribución normal. De las variables consideradas en la TABLA XLVI, y según se deduce de los coeficientes de variación para cada una de las variables, no podemos afirmar que tengan una representación muestral homogénea en este grupo. La  $\alpha_1$  y la  $\gamma$ -globulina muestran un bajo error típico de la media, lo que nos da una idea de la fiabilidad de las medias consignadas en la TABLA para estas variables.

TABLA XLVII: RECIEN NACIDOS PRETERMINO CONTROL  
VARIABLES: Hemorreológicas.

Estadist.	ARTERIA UMBILICAL					
	V.P.	V.I.	OSMOL.	$\frac{ALB.}{GLOB.}$	A.GAP	Osm.GAP
$\bar{X}$	0.89	2.75	285.7	2	10.98	7.84
DS (M)	0.05	0.76	21.18	0.30	7.52	20.01
$S^2(M)$	0.003	0.58	448.9	0.09	56.66	400.6
C.V.(M)%	6.54	27.75	7.41	15.12	68.55	255.07
DS (P)	0.05	0.75	20.77	0.29	7.38	19.6
$S^2(P)$	0.003	0.56	431.6	0.08	54.4	385.2
C.V.(P)%	6.41	27.21	7.27	14.83	67.22	250.1
Error Std. $\bar{X}$	0.01	0.15	4.15	0.05	1.47	3.92
Valor Mín.	0.79	1.75	252	1.47	-9	-18.32
Valor Máx.	1.03	4.43	349	2.69	24	71.2
Suma de Cuadrados	21.11	212.3	2134488	106.9	4551.5	11616.7
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	0.003	0.56	431.6	0.08	54.48	385.2
3 <sup>er</sup> Momento	0.00004	0.39	10110.9	0.008	-176.2	9232.1
C. Curtosis	2.36	2.95	4.6	2.66	3.26	4.86
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	3.53	9.69	3.53	2.30	6	9.07
p	0.61	0.08	0.61	0.80	0.30	0.10
n=26						

La TABLA XLVII, muestra los valores correspondientes a las variables hemorreológicas en arteria umbilical del grupo de recién nacidos pretérminos (PRE-A). El valor medio de la viscosidad plasmática es de 0.89 mps y el error estándar de la media de 0.01. La viscosidad intraeritrocitaria muestra un valor medio de 2.75 mps, DS de 0.76 y un rango comprendido entre 1.75 y 4.43 mps. La osmolalidad, con un valor medio de 285.7 mOsm/Kg, muestra un rango comprendido entre 252 y 349 mOsm/Kg. Tras la realización de un test de bondad de ajuste  $\chi^2$ , ninguno de las variables consideradas parece ajustarse a una distribución normal, con una probabilidad en todos los casos superior a 0.05. Existe poca homogeneidad muestral para la variable viscosidad intraeritrocitaria, con valores del coeficiente de varición de 27.75, pero esta homogeneidad, aún es menor para el anión GAP y el osmolal GAP, con valores de coeficientes de variación de 68.5 y 255. El error típico de la media es bajo para las variables V.P. y cociente albúmina-globulina, lo que en términos generales representa una alta fiabilidad para el estadígrafo que evalúa.

**TABLA XLVIII: RECIEN NACIDOS PRETERMINO CONTROL  
VARIABLES: Gasométricas.**

Estadist.	VENA UMBILICAL				
	$pO_2$	$pCO_2$	$pH$	$sO_2$	$CO_3H^-$
$\bar{X}$	28.88	32.65	7.34	51	17.96
DS (M)	5.70	5.35	0.05	14.14	2.93
$S^2(M)$	32.50	28.63	0.0032	200	8.59
C.V.(M)%	19.73	16.38	0.77	27.73	16.32
DS (P)	5.59	5.24	0.055	13.87	2.87
$S^2(P)$	31.25	28.63	0.003	192.3	8.26
C.V.(P)%	19.35	16.06	0.75	27.19	22.3
Error Std. $\bar{X}$	1.11	1.04	0.011	2.77	0.57
Valor Mín.	16	21	7.24	34	10
Valor Máx.	42	42	7.45	99	23
Suma de Cuadrados	22505	28439	1404	72628	8603
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	31.25	27.53	0.003	192.3	8.26
3 <sup>er</sup> Momento	53.8	-38.8	$4.9 \times 10^{-7}$	4871	-24.4
C. Curtosis	3.36	2.69	2.31	6.63	4.29
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	1.69	1.07	4.76	17.69	10.30
p	0.88	0.95	0.44	0.003	0.06
n=26					

La TABLA XLVIII nos muestra los valores descriptivos de las variables gasométricas referidas al grupo PRE-V; como datos mas significativos llama la atención el hecho de que ninguno de las variables consideradas sigue una distribución normal, según se desprende del análisis de  $\chi^2$ , que en todos los casos es inferior a 10.3 ( $p > 0.05$ ). Las distribuciones son claramente leptocúrticas para las variables saturación de oxígeno y bicarbonato. El valor medio de la presión arterial de oxígeno fue de 28.88 torr, con valores comprendidos entre 16 y 42 torr. Sólo la variable pH parece mostrar una alta homogeneidad en los valores de las muestras que componen el grupo, como se desprende del valor de su coeficiente de variación igual a 0.77; en los demas casos considerados en la TABLA XLVIII, los C.V. presentan valores ampliamente superiores al referido para el pH, como puede comprobarse en la TABLA. El error típico de la media para esta variable fue igual a 0.011, lo que nos indica, también que la media del pH es mas fiable que las medias de las otras variables consideradas en la tabla, con errores típicos de la media mas altos.

**TABLA XLIX: RECIEN NACIDOS PRETERMINO CONTROL  
VARIABLES: Bioquímicas (I).**

Estadist.	VENA UMBILICAL				
	Sodio	Cloro	Calcio	Urea	Glucosa
$\bar{X}$	133.3	104.5	9.7	21.6	64.3
DS (M)	5.96	6.08	0.59	8.01	22.29
$S^2$ (M)	35.54	36.97	0.35	64.22	496.94
C.V.(M)%	4.46	5.81	6.15	36.94	34.66
DS (P)	5.84	5.96	0.58	7.85	21.85
$S^2$ (P)	34.17	35.55	0.34	61.75	477.82
C.V.(P)%	4.38	5.70	6.03	36.22	33.99
Error Std. $\bar{X}$	1.16	1.19	0.11	1.57	4.37
Valor Mín.	124	85	8.7	8	24
Valor Máx.	152.8	116.9	11.1	38	106
Suma de Cuadrados	463439	284913	2468.8	13840	119946
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	34.17	35.55	0.34	61.75	477.8
3 <sup>er</sup> Momento	232.9	-203.9	0.07	266.9	-413.3
C. Curtosis	5.63	5.69	2.65	2.36	2.24
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	12.15	4.76	3.53	7.84	4.15
p	0.03	0.44	0.61	0.16	0.52
n=26					

El grupo PRE-V presenta como valores mas significativos referentes a las variables bioquímicas los siguientes: Destaca inicialmente un valor medio de sodio de 133.3 mEq/L, con valores comprendidos entre 124 y 152.8 mEq/L; error estándar de la media de 1.16. El cloro sigue un comportamiento similar con valor medio de 104.5 mEq/L y valores comprendidos entre 85 y 116.9 mEq/L. Calcio, glucosa y urea no parecen tener en un primer análisis comportamientos diferentes a los que estamos habituados en los otros grupos de estudio. No obstante, llama la atención que de las variables consignadas en la TABLA XLIX, la que presenta menor coeficiente de variación, y por tanto mayor homogeneidad intermuestral es la variable sodio, con un valor del coeficiente de variación de 4.46. Sin embargo, el error típico de la media mas bajo encontrado en la TABLA XLIX, es el referente a la variable calcio, con un valor de 0.11, lo que nos indica alta fiabilidad de la media de esta variable.

Las distribuciones son claramente leptocúrticas para los estadígrafos sodio y cloro, con C. de curtosis de 5.63 y 5.69 respectivamente.

TABLA L: RECIEN NACIDOS PRETERMINO CONTROL VARIABLES: Bioquímicas (II).						
Estadist.	VENA UMBILICAL					
	Alb.	$\alpha_1$ -G.	$\alpha_2$ -G.	$\beta$ -G.	$\gamma$ -G.	P.total
$\bar{X}$	3.45	0.19	0.37	0.45	0.70	5.09
DS (M)	0.61	0.049	0.075	0.15	0.17	1.32
$S^2$ (M)	0.37	0.002	0.005	0.025	0.030	1.75
C.V.(M)%	17.72	25.04	20.34	35.06	24.98	25.99
DS (P)	0.59	0.048	0.073	0.15	0.17	1.29
$S^2$ (P)	0.35	0.0023	0.0054	0.024	0.029	1.68
C.V.(P)%	17.38	24.56	19.94	34.38	24.50	25.48
Error Std. $\bar{X}$	0.11	0.0096	0.014	0.031	0.034	0.25
Valor Mín.	2.17	0.11	0.21	0.23	0.31	0.51
Valor Máx.	4.8	0.29	0.6	0.89	0.97	8.05
Suma de Cuadrados	318.9	1.06	3.70	5.92	13.65	718.6
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	0.35	0.0023	0.0054	0.024	0.029	1.68
3 <sup>er</sup> Momento	0.06	$2.6 \times 10^{-5}$	$3.5 \times 10^{-4}$	0.004	0.003	-2.28
C. Curtosis	3.02	2.11	5.29	4.24	3.00	7.43
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	2.92	6.00	7.84	14	2.30	10.30
p	0.71	0.30	0.16	0.01	0.80	0.06
n=26						

El valor medio de la albúmina en el grupo PRE-V es de 3.45 g/dl, con un rango comprendido entre 2.17 y 4.8 g/dl. El error estándar de la media es de 0.11. Las fracciones  $\alpha_1$ -globulina y  $\alpha_2$ -globulina muestran un valor medio de 0.19 y 0.37 g/dl respectivamente, con un rango comprendido entre 0.11 y 0.29 g/dl para la  $\alpha_1$ -globulina y 0.21 y 0.6 para la  $\alpha_2$ -globulina. Tras realizar un test de bondad de ajuste  $\chi^2$ , sólo la fracción  $\beta$ -globulina sigue una distribución normal con un valor de  $\chi^2$  de 14 ( $p < 0.01$ ).

Las variables proteicas en el grupo considerado, fueron en todos los casos muy heterogéneas como se desprende del valor del coeficiente de variación que se puede apreciar en la cuarta línea de la TABLA L. El error típico de la media fue en extremo bajo en todos los casos, de lo que se desprende que la media como estadígrafo aislado en cada una de las variables consignadas en la TABLA L, fue altamente específica y fiable. Las distribuciones fueron en todos los casos leptocúrticas con distribuciones mas apuntadas para la variable  $\alpha_2$ -globulina.



TABLA LI: RECIEN NACIDOS PRETERMINO CONTROL  
VARIABLES: Hemorreológicas.

Estadist.	VENA UMBILICAL					
	V.P.	V.I.	OSMOL.	$\frac{ALB.}{GLOB.}$	A.GAP	Osm.GAP
$\bar{X}$	0.90	2.77	284.6	2.04	12.01	6.34
DS (M)	0.10	0.85	22.87	0.27	6.64	25.75
$S^2(M)$	0.011	0.73	523.4	0.078	44.12	663.4
C.V.(M)%	11.95	30.79	8.03	13.63	55.28	406.18
DS (P)	0.10	0.83	22.43	0.27	6.51	25.25
$S^2(P)$	0.011	0.70	503.3	0.075	42.42	637.9
C.V.(P)%	11.72	30.19	7.88	13.37	54.21	398.3
Error Std. $\bar{X}$	0.021	0.16	4.48	0.054	1.30	5.05
Valor Mín.	0.78	1.52	243	1.62	-2	-39.05
Valor Máx.	1.35	4.59	340	2.95	27	60.87
Suma de Cuadrados	21.75	218.47	2119240	111.1	4855.9	17631
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	0.011	0.70	503.3	0.075	42.42	637.9
3 <sup>er</sup> Momento	0.003	0.51	3487.4	0.02	175.6	602.2
C. Curtosis	11.67	2.47	3.14	5.43	3.63	2.41
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	10.30	20.76	6.00	6.61	7.23	2.92
p	0.06	$8.9 \times 10^{-4}$	0.30	0.25	0.20	0.71
n=26						

La TABLA LI, muestra las variables hemorreológicas correspondientes al grupo PRE-V. La viscosidad plasmática muestra un valor medio de 0.90 mps, el rango comprendido entre 0.78 y 1.35 mps. La viscosidad intraeritrocitaria presenta, como era de suponer, un valor medio de 2.77 mps, superior al de la viscosidad plasmática, siendo el error estadístico de la media de 0.16, hecho que por si solo nos indica una alta fiabilidad del estadístico al que hace referencia. La distribución es claramente leptocúrtica para la viscosidad plasmática, con un C. de curtosis de 11.67; pero también es leptocúrtica, aunque menos apuntada para las demas variables consideradas en la TABLA LI.

Sólo la viscosidad intraeritrocitaria parece ajustarse a una distribución normal después de realiza un test de bondad de ajuste, con valores de  $\chi^2$  de 20.76,  $p < 0.0001$ . La variabilidad intermuestral o heterogeneidad grupal para las variables consignadas en la TABLA, fue acusada en todos los casos, siendo la variable osmolalidad, con un coeficiente de variación igual a 8.03 la que se muestra menos heterogénea.

TABLA LII: RECIEN NACIDOS PRETERMINO S.F.A. VARIABLES: Peso, E.G., test de Apgar.				
Estadist.	ARTERIA Y VENA UMBILICAL			
	PESO	E.G.	APGAR-1	APGAR-5
$\bar{X}$	2678.6	243.5	5.66	8.13
DS (M)	731.07	10.60	2.74	1.55
$S^2(M)$	534469.5	112.4	7.52	2.40
C.V.(M)%	27.29	4.35	48.40	19.08
DS (P)	706.2	10.24	2.64	1.49
$S^2(P)$	498838	104.9	7.02	2.24
C.V.(P)%	26.36	4.20	46.76	18.43
Error Std. $\bar{X}$	188.7	2.73	0.70	0.40
Valor Mín.	1400	217	1	4
Valor Máx.	3660	258	9	10
Suma de Cuadrados	115111400	891200	587	1026
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	498838	104.9	7.02	2.24
3 <sup>er</sup> Momento	-95130778	-1391	-8.07	-4.36
C. Curtosis	2.00	4.31	1.72	4.49
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	2.6	26.06	5.8	16.46
p	0.76	$8.6 \times 10^{-5}$	0.32	0.005
n=15				

La TABLA LII, muestra el valor medio de la variable peso referida al grupo PRES-A, que se cifró en 2678.6 g, con valores comprendidos entre 1400 y 3660 g; La edad gestacional media fue de 243.5 días y el rango, por definición de grupo comprendido entre 217 y 258 días, con valores comprendidos entre 217 y 258 días. Distribuciones francamente leptocúrticas para todas las variables consideradas, si bien son más apuntadas distribuciones de las variables edad gestacional y Apgar a los 5 minutos.

El Apgar al minuto se muestra como la variable menos homogénea de las consignadas en la TABLA LII, con valores de coeficiente de variación de 4.35. el error típico de la media para las variables al minuto y a los 5 minutos de 0.70 y 0.40 respectivamente, lo que nos indica gran fiabilidad del estadígrafo al que hacen referencia

TABLA LIII: RECIEN NACIDOS PRETERMINO S.F.A. VARIABLES: Gasométricas.					
Estadist.	ARTERIA UMBILICAL				
	$pO_2$	$pCO_2$	$pH$	$sO_2$	$CO_3H^-$
$\bar{X}$	14.39	48	7.14	18.46	16.66
DS (M)	6.05	13.05	0.071	12.14	3.97
$S^2(M)$	36.68	170.42	0.005	147.40	15.8
C.V.(M)%	42.06	27.19	0.99	65.74	23.85
DS (P)	5.85	12.61	0.068	11.72	3.84
$S^2(P)$	34.23	159.06	0.004	137.58	14.75
C.V.(P)%	40.63	26.27	0.96	63.51	23.04
Error Std. $\bar{X}$	1.56	3.37	0.018	3.13	1.02
Valor Mín.	5	25	7	4	10
Valor Máx.	25	70	7.2	40	25
Suma de Cuadrados	3623.9	36946	764.7	7178.9	4388
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	34.23	159.06	0.0047	137.5	14.75
3 <sup>er</sup> Momento	67.64	-422	-0.0003	1095.3	-3.94
C. Curtosis	2.05	2.47	2.79	2.00	2.91
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	7.93	4.73	12.2	13.26	11.13
p	0.15	0.44	0.03	0.02	0.04
n=15					

La TABLA LIII, muestra los valores medios de los parámetros gasométricos en arteria umbilical de recién nacidos pretérminos con SFA La presión arterial media es de 14.39 torr, DS de 6.05, y rango comprendido entre 5 y 25 torr. Por razones de definición de grupo, los pH fueron en todos los casos inferiores a 7.20 con un valor medio de 7.14 y un rango comprendido entre 7 y 7.2. Después de aplicar un test de bondad de ajuste, sólo los estadígrafos pH, saturación de oxígeno y bicarbonato parecen seguir una distribución normal con valores de  $\chi^2$  de 12.2, 13.26 y 11.13 respectivamente ( $p < 0.05$ ).

El pH se define en función de su coeficiente de variación como la variable más homogénea de las consignadas en la TABLA LIII, con un valor igual a 0.99. El error típico de la media para esta variable fue de 0.018 lo que comparativamente con las variables restantes de la TABLA LIII, convierten el estadígrafo media del pH del grupo en el más fiable de los consignados en la TABLA.

TABLA LIV: RECIEN NACIDOS PRETERMINO S.F.A. VARIABLES: Hematológicas (I).			
Estadist.	ARTERIA Y VENA UMBILICAL		
	HE.( $\times 10^6$ )	LEU.( $\times 10^3$ )	PLAQ.( $\times 10^3$ )
$\bar{X}$	4.48	14.20	241.86
DS (M)	0.83	5.57	78.79
$S^2(M)$	0.69	31.11	6208.2
C.V.(M)%	18.54	39.27	32.57
DS (P)	0.80	5.38	76.12
$S^2(P)$	0.64	29.04	5794.3
C.V.(P)%	17.91	37.94	31.47
Error Std. $\bar{X}$	0.21	1.44	20.34
Valor Mín.	3.22	6.73	40
Valor Máx.	6.64	26.77	343
Suma de Cuadrados	311.6	3461	964408
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	0.64	29.04	5794.3
3 <sup>er</sup> Momento	0.43	129.2	-383824
C. Curtosis	4.17	2.80	3.86
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	1.53	4.73	9
p	0.90	0.44	0.10
n=15			

La TABLA LIV nos muestra el valor medio de las variables recuento de hematíes, leucocitos y plaquetas, correspondientes al grupo PRES-A y PRES-V; estos valores se cifran en 4.480.000, 14.200 y 241.860 respectivamente. Las DS son 0.83 para la primera variable, 5.57 para la segunda y bastante más amplia para la tercera, con valores comprendidos entre 40.000 y 343.000. Ninguna de las tres distribuciones puede considerarse normal si nos atenemos al valor de  $\chi^2$  en el test de bondad de ajuste. No obstante, la distribución sigue un patrón leptocúrtico, con distribuciones más apuntadas para el recuento de hematíes.

Los coeficientes de variación muestral fueron de 18.54, 39.27 y 32.57 respectivamente para las variables recuento de hematíes, leucocitos y plaquetas, lo que nos da una idea de la escasa homogeneidad de las muestras que integran el grupo, en lo relativo a estas variables. El error típico de la media fue de 20.34 para el recuento de plaquetas lo que nos indica baja fiabilidad de este estadígrafo en lo referente a la variable en cuestión.

TABLA LV: RECIEN NACIDOS PRETERMINO S.F.A. VARIABLES: Hematológicas (II).					
Estadist.	ARTERIA Y VENA UMBILICAL				
	VCM	HCM	CHCM	Hb( $\frac{g}{dl}$ )	HCTO.
$\bar{X}$	113.34	36.74	32.42	16.44	50.80
DS (M)	6.08	3.79	3.07	3.34	9.92
$S^2(M)$	37.03	14.36	9.48	11.16	92.8
C.V.(M)%	5.36	10.31	9.50	20.32	19.52
DS (P)	5.87	3.66	2.97	3.22	9.58
$S^2(P)$	34.56	13.40	8.85	10.41	91.88
C.V.(P)%	5.18	9.96	9.17	19.63	18.86
Error Std. $\bar{X}$	1.57	0.97	0.79	0.86	2.56
Valor Mín.	106.2	29.3	26	12.1	37.6
Valor Máx.	130	47	41	25.7	80.1
Suma de Cuadrados	193207	20448	15898	4210.4	40098
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	34.56	13.40	8.85	10.41	91.88
3 <sup>er</sup> Momento	267.4	40.81	23.81	45.29	1424.75
C. Curtosis	4.84	5.41	6.10	4.98	6.20
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	3.66	11.13	10.06	5.80	5.8
p	0.59	0.04	0.07	0.32	0.32
n=15					

El valor medio de hematocrito en el grupo considerado fue de 50.80, con valores comprendidos entre 37.6 y 80.1. El volumen corpuscular medio muestra valores comprendidos entre 106.2 y 130, con un valor medio de 113.34. Las distribuciones son francamente leptocúrticas para todas las variables, si bien son más apuntadas las distribuciones de las variables concentración de hemoglobina corpuscular media y hematocrito. Tanto la hemoglobina como el hematocrito presentan unos coeficientes de variación muy superiores a las restantes variables consideradas en la TABLA LV, iguales a 20.32 y 19.52 respectivamente. La variable con mayor homogeneidad muestral de las consignadas es el volumen corpuscular medio, con valor del coeficiente de variación inferior al de las restantes variables consignadas en la TABLA LV, igual a 5.36. Los errores típicos de la media más bajos, y que por tanto indican mayor fiabilidad del estadígrafo "media", fueron 0.97, 0.79 y 0.86, relativos a las variables H.C.M., C.H.C.M. y hemoglobina respectivamente.

TABLA LVI: RECIEN NACIDOS PRETERMINO S.F.A. VARIABLES: Bioquímicas (I).					
Estadist.	ARTERIA UMBILICAL				
	Sodio	Cloro	Calcio	Urea	Glucosa
$\bar{X}$	133.15	103.5	9.65	26.93	67.19
DS (M)	4.47	4.98	0.62	9.61	39.67
$S^2(M)$	20.02	24.81	0.39	92.35	1582.3
C.V.(M)%	3.36	4.81	6.47	35.68	59.19
DS (P)	4.32	4.81	0.60	9.28	38.42
$S^2(P)$	18.69	23.15	0.36	86.19	1476.8
C.V.(P)%	3.24	4.64	6.25	34.47	57.18
Error Std. $\bar{X}$	1.15	1.28	0.16	2.48	10.27
Valor Min.	124.8	92	8.3	14	5
Valor Máx.	143.9	110	10.7	53	140
Suma de Cuadrados	266227	161093	1403	12174	89890
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	18.69	23.15	0.36	86.19	1476
3 <sup>er</sup> Momento	40.07	-86.31	-0.14	1011.9	25369
C. Curtosis	3.69	2.94	3.44	4.69	2.41
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	2.60	3.66	7.93	4.73	4.73
p	0.76	0.59	0.15	0.44	0.44
n=15					

El comportamiento de las variables sodio y cloro en este grupo (PRES-A), ofrece las siguientes particularidades: Un valor medio para la primera variable de 133.15 mEq/L, y rango comprendido entre 124.8 y 143.9 mEq/L, DS de 4.47; el cloro muestra un valor medio de 103.5 mEq/L, DS de 4.98 y rango de 18. Se detectan valores mínimos de glucosa de 5 mg/dl y máximos de 140 mg/dl, media de 67.19 mg/dl. Ninguna de las variables consideradas se puede tomar en el contexto de una distribución normal ( $\chi^2$  con  $p > 0.05$ ). Las distribuciones son en todos los casos leptocúrticas, si bien más apuntada para la distribución de la variable calcio, como se desprende del valor del coeficiente de curtosis para esta variable, igual a 7.93. Las variables urea y glucosa se muestran como las más heterogéneas, con valores del coeficiente de variación de 35.68 y 59.19 respectivamente. El error típico de la media más bajo de cuantos se consignan en la TABLA LVI, se refiere a la variable calcio, que con un valor igual a 0.16, se convierte en la variable con un valor medio de mayor fiabilidad que las restantes variables recogidas en la TABLA que nos ocupa.

**TABLA LVII: RECIEN NACIDOS PRETERMINO S.F.A.  
VARIABLES: Bioquímicas (II).**

Estadist.	ARTERIA UMBILICAL					
	Alb.	$\alpha_1$ -G.	$\alpha_2$ -G.	$\beta$ -G.	$\gamma$ -G.	P.total
$\bar{X}$	3.65	0.21	0.37	0.52	0.7	5.15
DS (M)	0.49	0.05	0.06	0.19	0.23	1.36
$S^2$ (M)	0.24	2.53	0.04	0.03	0.05	1.85
C.V.(M)%	13.62	23.90	17.29	36.50	33.58	26.41
DS (P)	0.48	0.04	0.06	0.18	0.22	1.31
$S^2$ (P)	0.23	0.02	0.03	0.03	0.05	1.73
C.V.(P)%	13.16	23.09	16.70	35.27	32.44	25.51
Error Std. $\bar{X}$	0.12	0.01	0.01	0.04	0.06	0.35
Valor Mín.	2.92	0.13	0.27	0.28	0.43	0.75
Valor Máx.	4.5	0.33	0.5	1.01	1.22	6.39
Suma de Cuadrados	204.26	0.7	2.17	4.63	8.12	425.1
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	0.23	0.02	0.03	0.03	0.05	1.73
3 <sup>er</sup> Momento	0.01	0.09	0.04	0.07	0.07	-5.50
C. Curtosis	1.98	3.33	2.14	4.11	2.56	8.52
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	4.73	10.06	7.93	5.80	11.13	9
p	0.44	0.07	0.15	0.32	0.04	0.10
n=15						

Como se muestra en la TABLA LVII, los valores medios de las variables  $\alpha_1$ -globulina,  $\alpha_2$ -globulina,  $\beta$ -globulina y  $\gamma$ -globulina fueron de 0.21, 0.37, 0.52 y 0.7 g/dl respectivamente; con un error en cada caso de 0.01, 0.01, 0.04 y 0.06; lo que nos indica una alta fiabilidad del estadígrafo "media" en cada caso en concreto. Tan sólo la fracción  $\gamma$ -globulina puede afirmarse que sigue una distribución normal tras realizar un test de bondad de ajuste. Las distribuciones de las variables consideradas tienen en todos los casos una morfología leptocúrtica, con curvas más apuntadas para las variables proteínas totales y  $\beta$ -globulinas, con valores de coeficiente de curtosis de 8.52 y 4.11 respectivamente.

Los valores de los coeficientes de variación en todos los casos recogidos en la TABLA LVII, nos indican que las variables consignadas tienen una representación muestral bastante heterogénea, al ser numericamente en todos los casos superiores al 13 %.

TABLA LVIII: RECIEN NACIDOS PRETERMINO S.F.A.  
VARIABLES: Hemorreológicas.

Estadist.	ARTERIA UMBILICAL					
	V.P.	V.I.	Osmol.	$\frac{ALB}{GLOB}$	A.GAP	Osm.GAP
$\bar{X}$	0.91	2.31	287.26	2.06	22.03	8.28
DS (M)	0.07	0.38	20.10	0.39	30.84	22.53
$S^2(M)$	0.005	0.14	404.3	0.15	951.33	507.9
C.V.(M)%	8.11	16.71	6.99	19.06	139.98	272.09
DS (P)	0.07	0.37	19.42	0.37	29.79	21.77
$S^2(P)$	0.05	0.13	377.39	0.14	887.9	474.12
C.V.(P)%	7.83	16.14	6.76	18.41	135.23	262.87
Error Std. $\bar{X}$	0.019	0.099	5.19	0.10	7.96	5.81
Valor Mín.	0.79	1.85	259	1.46	4	-21.77
Valor Máx.	1.11	3.08	329	2.68	32	47.5
Suma de Cuadrados	12.53	82.22	1243493	65.89	20600	8141
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	5.10	0.13	377.3	0.14	887.9	474.1
3 <sup>er</sup> Momento	3.38	0.29	3537.9	-3.86	87623.5	3922.08
C. Curtosis	4.81	2.04	2.24	1.79	12.38	1.86
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	7.93	6.86	7.93	2.60	34	4.73
p	0.15	0.23	0.15	0.76	$7.3 \times 10^{-6}$	0.44
n=15						

El valor medio de la viscosidad plasmática e intraeritrocitaria en este grupo (PRES-A), fue de 0.91 y 2.31 mps respectivamente, con rangos comprendidos entre 0.79 y 1.11 mps, para la viscosidad plasmática y 1.85 y 3.08 mps, para la viscosidad intraeritrocitaria. La osmolalidad presentó un valor medio de 287.26 mOsm/Kg, DS 20.10 y valores comprendidos entre 259 y 329 mOsm/Kg. El anión GAP y osmolal GAP muestran unos valores medios de 22.03 mEq/L y 8.28 mOsm/Kg respectivamente. Tras realizar un test de bondad de ajuste sólo el anión GAP parece ajustarse a una distribución normal,  $\chi^2$  igual a 34 ( $p < 0.001$ ). La viscosidad plasmática muestra un coeficiente de variación de 8.11, que aunque superior al encontrado en otros grupos a los que ya nos hemos referido, indica, no obstante, que la viscosidad plasmática es la variable con representación muestral más homogénea de cuantas se recogen en la TABLA LVIII. De igual forma, el estadístico " $\bar{X}$ ", para esta variable es el que presenta mayor fiabilidad de cuantos se recogen en la TABLA, como se desprende del valor del error típico de la media, igual a 0.019.



TABLA LVIX: RECIEN NACIDOS PRETERMINO S.F.A. VARIABLES: Gasométricas.					
Estadist.	VENA UMBILICAL				
	$pO_2$	$pCO_2$	pH	$sO_2$	$CO_3H^-$
$\bar{X}$	23.46	41.8	7.25	34.93	17.86
DS (M)	7.45	8.76	0.078	17.98	2.74
$S^2(M)$	55.55	76.74	0.0061	323.3	7.55
C.V.(M)%	31.76	20.95	1.08	51.47	15.38
DS (P)	7.20	8.46	0.075	17.37	2.65
$S^2(P)$	51.84	71.62	0.0057	301.7	7.04
C.V.(P)%	30.68	20.24	1.04	49.72	14.85
Error Std. $\bar{X}$	1.92	2.26	0.02	4.64	0.70
Valor Mín.	14	30	7.09	12	12
Valor Máx.	36	59	7.38	68	21
Suma de Cuadrados	9038	27283	788.9	22831	4894
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	51.84	71.62	0.0057	301.7	7.04
3 <sup>er</sup> Momento	218.5	368.7	-0.0002	3270.6	-13.7
C. Curtosis	2.13	2.67	3.39	2.32	2.44
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	7.93	14.33	7.93	2.60	14.33
p	0.15	0.01	0.15	0.76	0.01
n=15					

El valor medio de la presión de carbónico fue de 41.8 torr, con niveles comprendidos entre 30 y 59 torr. Junto con el bicarbonato parece ser la única variable de las aquí consideradas que se ajusta a una distribución normal,  $\chi^2$  igual a 14.33 en ambos casos ( $p < 0.05$ ). El valor medio del pH es de 7.25, con un error estándar de la media de 0.02. La presión de oxígeno media es de 23.46 torr, DS 7.45 y rango de 22.

Las distribuciones son leptocúrticas en todos los casos, con curvas más apuntadas para la distribución de la variable pH, como se deriva del valor del coeficiente de curtosis igual a 3.39. Al igual que venimos observando en otros grupos, el valor del coeficiente de variación muestral más bajo lo exhibe la variable pH, con valor de 1.08, lo que la transforma en la variable más homogénea de cuantas se recogen en la TABLA LVIX. De igual forma, es el pH quien muestra en menor valor de error típico de la media, igual a 0.02.

TABLA LX: RECIEN NACIDOS PRETERMINO S.F.A. VARIABLES: Bioquímicas (I).					
Estadist.	VENA UMBILICAL				
	Sodio	Cloro	Calcio	Urea	Glucosa
$\bar{X}$	132.8	103.1	9.77	27.2	74.8
DS (M)	3.45	3.17	0.75	9.90	44.40
$S^2(M)$	11.91	10.08	0.56	98.17	1971.6
C.V.(M)%	2.59	3.07	7.71	36.42	59.31
DS (P)	3.35	3.06	0.72	9.57	42.89
$S^2(P)$	11.12	9.41	0.52	91.62	1840.2
C.V.(P)%	2.51	2.97	7.44	35.19	57.29
Error Std. $\bar{X}$	0.89	0.82	0.19	2.55	11.46
Valor Mín.	128	97.8	8.1	14	5
Valor Máx.	138	108.7	11	54	146
Suma de Cuadrados	264784	159832	1440	12472	111679
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	11.12	9.41	0.52	91.62	1840
3 <sup>er</sup> Momento	4.36	-0.17	-0.19	1074.8	21882
C. Curtosis	1.51	2.25	2.79	4.63	1.90
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	9	2.6	3.6	4.73	3.6
p	0.10	0.76	0.59	0.44	0.59
n=15					

La glucosa muestra un valor medio de 74.8 mg/dl, con un amplio rango comprendido entre 5 mg/dl y 146 mg/dl, DS 44.40. El sodio, al igual que el cloro, y como hemos estado viendo en los grupos hasta aquí comentados muestran unos valores medios bajos: 132.8 y 103.1 mEq/L respectivamente, DS de 3.45 y 3.17. El valor medio del calcio se mantiene en los niveles considerados de normalidad 9.77 mg/dl, rango entre 8.1 y 11 mg/dl. Las distribuciones son leptocúrticas, siendo más apuntada para la variable urea, con coeficiente de curtosis igual a 4.63. Tanto la urea, como la glucosa son de las variables recogidas en la TABLA LX, las que muestran más heterogeneidad intermuestral, como se desprende los valores de sus coeficientes de variación iguales a 36.42 y 59.31 %, con valores de error típico de la media igualmente altos, de 2.55 y 11.46 en cada uno de los casos; este hecho puede ser interpretado como un dato en favor de la amplia labilidad metabólica de los individuos que componen el grupo en estudio.

TABLA LXI: RECIEN NACIDOS PRETERMINO S.F.A. VARIABLES: Bioquímicas (II).						
Estadist.	VENA UMBILICAL					
	Alb.	$\alpha_1$ G.	$\alpha_2$ G.	$\beta$ G.	$\gamma$ G.	P. TOTAL
$\bar{X}$	3.71	0.23	0.37	0.49	0.66	5.46
DS (M)	0.53	0.08	0.05	0.16	0.22	0.74
$S^2$ (M)	0.28	0.007	0.003	0.02	0.05	0.54
C.V.(M)%	14.44	35.97	15.72	32.6	33.8	13.57
DS (P)	0.51	0.08	0.05	0.15	0.21	0.71
$S^2$ (P)	0.26	0.006	0.003	0.02	0.04	0.51
C.V.(P)%	13.95	35.97	15.19	31.50	32.65	12.11
Error Std. $\bar{X}$	0.13	0.02	0.01	0.04	0.05	0.19
Valor Mín.	2.81	0.12	0.29	0.28	0.35	3.98
Valor Máx.	4.56	0.49	0.51	0.92	0.99	6.66
Suma de Cuadrados	211.1	0.9	2.13	4.1	7.37	455.6
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	0.26	0.006	0.003	0.04	0.04	0.51
3 <sup>er</sup> Momento	-0.03	0.001	0.0001	0.004	-0.0001	-0.13
C. Curtosis	2.02	6.74	3.01	4.08	1.53	2.30
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	3.66	18.6	4.73	9	3.66	2.60
p	0.59	0.002	0.44	0.1	0.59	0.76
n=15						

Los valores medios de las subfracciones proteicas  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ -globulinas fueron de 0.23, 0.37, 0.49 y 0.66 g/dl respectivamente, con valores comprendidos entre 0.12 y 0.49 g/dl para la  $\alpha_1$ -globulina, 0.29 y 0.51 para la  $\alpha_2$ -globulinas, 0.28 y 0.92 para las  $\beta$ -globulinas y 0.35 y 0.99 para las  $\gamma$ -globulinas. Tras realizar en ellos un test de bondad de ajuste, de los valores desprendidos, sólo podemos afirmar que siga una distribución normal, la variable  $\alpha_1$ -globulina,  $\chi^2$  igual a 18.6 ( $p < 0.002$ ).

Las distribuciones son leptocúrticas en todos los casos, más apuntadas para las  $\alpha_1$ -globulinas, con valor del coeficiente de curtosis de 6.74. Para todas las variables recogidas en la TABLA podemos afirmar que existe una amplia variabilidad muestral, como se desprende de los valores del coeficiente de variación representado en la cuarta línea de la TABLA que estamos analizando.

**TABLA LXII: RECIEN NACIDOS PRETERMINO S.F.A.  
VARIABLES: Hemorreológicas.**

Estadist.	VENA UMBILICAL					
	V.P.	V.I.	Osmol.	$\frac{ALB.}{GLOB.}$	A.GAP	Osm.GAP
$\bar{X}$	0.90	2.40	287	2.20	12.71	7.74
DS (M)	0.07	0.49	11.41	0.52	5.41	13.27
$S^2(M)$	0.005	0.24	130.2	0.27	29.35	176.21
C.V.(M)%	8.09	20.45	3.97	23.99	42.61	171.44
DS (P)	0.07	0.47	11.02	0.51	5.23	12.82
$S^2(P)$	0.004	0.22	121.5	0.26	27.39	164.4
C.V.(P)%	7.82	19.76	3.84	23.17	41.17	165.6
Error Std. $\bar{X}$	0.01	0.12	2.94	0.13	1.39	3.42
Valor Mín.	0.81	1.76	270	1.35	3	-7.78
Valor Máx.	1.08	3.84	308	3.78	22	30.6
Suma de Cuadrados	12.27	90.17	1237932	76.54	2835	3366.2
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0	
2 <sup>o</sup> Momento	0.004	0.22	121.52	0.26	27.39	164.46
3 <sup>er</sup> Momento	0.0003	0.17	85.36	0.21	-18.75	1356
C. Curtosis	3.38	5.87	2.08	6.72	2.28	1.86
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	2.6	5.8	1.53	4.73	6.86	13.26
p	0.76	0.32	0.90	0.44	0.23	0.02
n=15						

El valor medio de las variables hemorreológicas viscosidad plasmática, viscosidad intraeritrocitaria y osmolalidad fue de 0.90 mps, 2.40 mps y 287 mOsm/Kg respectivamente; el error estándar de la media en cada caso fue de 0.01, 0.12 y 2.94, lo que nos indica mayor fiabilidad del estadígrafo "media" para la variable viscosidad plasmática. Los rangos están comprendidos entre 0.81 y 1.08 mps para la viscosidad plasmática, 1.76 y 3.84 mps para la viscosidad intraeritrocitaria y 270 y 308 mOsm/Kg para la osmolalidad. Tan sólo el osmolal GAP muestra valores de  $\chi^2$  estadísticamente significativos y que permite afirmar que sigue una distribución normal,  $\chi^2$  igual a 13.26 ( $p < 0.05$ ). Las distribuciones fueron en todos los casos consideradas leptocúrticas, si acaso más apuntada para las distribuciones de las variables viscosidad intraeritrocitaria y cociente albúmina-globulina, con valores de coeficiente de curtosis de 5.87 y 6.72. La variable que muestra menor C. V. de las consideradas en la TABLA es la osmolalidad, que se convierte así en la variable con menor variabilidad intermuestral, es por tanto la más homogénea; C. V. (M) igual a 3.97.

TABLA LXIII: RECIEN NACIDOS TERMINO CONTROL				
VARIABLES: peso, E.G., test de Apgar.				
Estadist.	PERIODO NEONATAL PRECOZ			
	PESO	E.G.	APGAR-1	APGAR-5
$\bar{X}$	3190.4	278.6	6.79	9
DS (M)	556.1	9.4	2.91	1.5
$S^2(M)$	309247.6	88.4	8.51	2.26
C.V.(M)%	17.43	3.37	42.97	16.70
DS (P)	544.39	9.20	2.85	1.47
$S^2(P)$	296362.3	84.8	8.16	2.16
C.V.(P)%	17.06	3.30	42.07	16.35
Error Std. $\bar{X}$	113.51	1.92	0.59	0.30
Valor Mín.	1940	263	1	5
Valor Máx.	4740	300	9	10
Suma de Cuadrados	251402900	1865758	1303	1996
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	296362	84.8	8.16	2.16
3 <sup>er</sup> Momento	110294338	192	-21.09	-4.49
C. Curtosis	4.50	2.83	3.07	22.04
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	12	10.66	37.33	52.66
p	0.03	0.05	$6.4 \times 10^{-8}$	$4.4 \times 10^{-7}$
n=24				

El peso medio de este grupo (RN-N), fue de 3190.4 g, con valores mínimos y máximos de 1940 y 4740 g. La edad gestacional por cuestiones de definición de grupo, fue en todos los casos superior a las 37 semanas, con un valor medio de 278.6 días y rango comprendido entre 263 y 300 días. Todos los casos considerados se ajustan a una distribución normal, tras realizar un test de bondad de ajuste, siendo los valores de  $\chi^2$  superiores a 10.6 en todos los casos ( $p < 0.05$ ). Los coeficientes de curtosis, que son en todos los casos superiores a 0, nos indican que estas variables siguen una distribución leptocúrtica, más apuntada para las variables Apgar a los cinco minutos y peso.

Al haberse eliminado de forma sistemática de este grupo todos aquellos neonatos que no cumplen el prerrequisito de ser a término, es decir, con edades gestacionales superiores a las 37 semanas, resulta en consecuencia que la variable edad gestacional es la que presenta un menor coeficiente de variación, es por tanto la más homogénea (C.V. (M) igual a 3.37).

**TABLA LXIV: RECIEN NACIDOS TERMINO CONTROL  
VARIABLES: Gasométricas.**

Estadist.	PERIODO NEONATAL PRECOZ				
	$pO_2$	$pCO_2$	pH	$sO_2$	$CO_3H^-$
$\bar{X}$	51.58	33.29	7.38	78.20	19.95
DS (M)	18.71	4.66	0.02	9.38	2.27
$S^2(M)$	350.25	21.78	0.0007	88.08	5.17
C.V.(M)%	36.28	14.01	0.37	12	11.39
DS (P)	18.32	4.56	0.02	9.18	2.22
$S^2(P)$	335.65	20.87	0.0007	84.41	4.95
C.V.(P)%	35.51	13.72	0.37	11.74	11.15
Error Std. $\bar{X}$	3.82	0.95	0.005	1.91	0.46
Valor Mín.	32	25	7.35	58	16
Valor Máx.	102	48	7.45	99	27
Suma de Cuadrados	71916	27101	1308	148823	9678
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	335.6	20.8	0.0007	84.41	4.95
3 <sup>er</sup> Momento	20961	94.75	$1.5 \times 10^{-5}$	0.93	9.32
C. Curtosis	15.58	5.45	2.85	2.73	5.37
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	16.66	11.33	2.66	5.33	14.66
p	0.005	0.04	0.75	0.37	0.01
n=24					

Los valores medios de las variables gasométricas fueron: 51.58 torr para la presión de oxígeno (con valores comprendidos entre 32 y 102 torr); 33.29 torr para la presión de carbónico (valores comprendidos entre 25 y 48 torr), 7.38 para el pH (valores comprendidos entre 7.35 y 7.45); 78.2 para la saturación de oxígeno (valores comprendidos entre 58 y 99) y 19.95 mEq/L para el bicarbonato (valores comprendidos entre 16 y 27 mEq/L). Tras realizar un test de bondad de ajuste sólo las variables presión de oxígeno, presión de carbónico y bicarbonato parecen ajustarse a una distribución normal  $\chi^2$ ,  $p < 0.05$ . Las distribuciones son leptocúrticas en todos los casos, si acaso más apuntadas para la variable presión parcial de oxígeno.

Al igual que venimos observando en otros grupos, la variable con mayor homogeneidad de muestras es el pH, en esta caso el coeficiente de variación fue igual a 0.37, con un error estándar de la media también muy bajo, lo que nos indica una mayor fiabilidad del estadístico que estamos considerando (error típico de la  $\bar{X}$  igual a 0.005).

TABLA LXV: RECIEN NACIDOS TERMINO CONTROL VARIABLES: Hematológicas (I).			
Estadist.	PERIODO NEONATAL PRECOZ		
	HE.	LEU.	PLAQ.
$\bar{X}$	4.47	14.79	227.6
DS(M)	0.51	5.74	107.8
$S^2(M)$	0.26	33	11627.3
C.V.(M)%	11.47	38.81	47.37
DS (P)	0.50	5.62	105.5
$S^2(P)$	0.25	31.62	11142
C.V.(P)%	11.23	38	46.37
Error Std. $\bar{X}$	0.1	1.17	20.01
Valor Mín.	3.25	5.6	17
Valor Máx.	5.52	28.7	447
Suma de Cuadrados	487.5	6014	1510945
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	0.25	31.62	11142.9
3 <sup>er</sup> Momento	-0.02	76.21	-122038
C. Curtosis	3.10	2.80	2.58
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	4	1.33	5.33
p	0.54	0.93	0.37
n=24			

En la TABLA LXV, se muestran los estadísticos relativos a las variables recuento de hematíes, leucocitos y plaquetas. El valor medio de estas variables fue de 4.470.000, 14.790 y 227.600 respectivamente, rangos comprendidos entre: 3.250.000 y 5.520.000 para los hematíes; 5.660 y 28.700 para los leucocitos; 17.000 y 447.000 para las plaquetas. De estas variables, la que presenta mayor homogeneidad intermuestral fue el recuento de hematíes, con valores de coeficiente de variación de 11.47, frente a 38.81 y 47.37 que presentaron las variables recuento de leucocitos y plaquetas respectivamente. De igual forma la media de la variable recuento de hematíes parece ser más fiable según se desprende del valor del error típico de la media. Los valores de  $\chi^2$  no muestran en ningún caso valores en límites de significación estadística, por lo que se podría afirmar que no se ajustan a una distribución normal. En los tres casos considerados, podemos afirmar que las variables siguen una distribución leptocúrtica, según se muestra en la 15<sup>a</sup> línea de la TABLA que estamos analizando.

TABLA LXVI: RECIEN NACIDOS TERMINO CONTROL VARIABLES: Hematológicas (II).					
Estadist.	PERIODO NEONATAL PRECOZ				
	VCM	HCM	CHCM	HB	HCTO.
$\bar{X}$	108.3	36.3	33.9	20.76	48.07
DS (M)	5.41	1.8	1.82	16.94	6.13
$S^2(M)$	29.3	3.24	3.31	1365.17	37.9
C.V.(M)%	4.99	4.95	5.36	55.46	12.77
DS (P)	5.29	1.76	1.78	36.17	6.01
$S^2(P)$	28.08	3.1	3.18	1308	36.12
C.V.(P)%	4.88	4.85	5.25	152.18	12.5
Error Std. $\bar{X}$	1.10	0.36	0.37	7.54	1.25
Valor Mín.	100	33.8	30.6	11.7	31.8
Valor Máx.	121	40.2	39.3	23.7	60
Suma de Cuadrados	282665	31720	27745	44955	56335
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	28	3.1	3.18	216121	36.12
3 <sup>er</sup> Momento	146.28	4.03	5.24	216121	-92.2
C. Curtosis	3.29	2.52	4.48	21.92	3.68
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	9.33	10.66	4	138	5.33
p	0.09	0.05	0.54	$4.4 \times 10^{-7}$	0.37
n=24					

El VCM en el grupo que estamos considerando (RN-N) fue de 108.3 con valores comprendidos entre 100 y 121; el hematocrito medio fue 48.07 y los valores mínimos y máximos de este estadígrafo fueron 31.8 y 60; obviamente se excluyeron de este grupo todos aquellos neonatos que habían presentado un valor hematocrito superior a 60, los cuales se incluyeron en el grupo poliglobúlico que veremos más adelante. De las variables consideradas en la TABLA LXVI, sólo H.C.M. y hemoglobina, se puede admitir, en función del valor del test de bondad de ajuste, que siguen una distribución normal ( $p < 0.05$ ). Las distribuciones son leptocúrticas en todos los casos, si bien muy apuntadas en el caso de la hemoglobina, con valores de coeficiente de curtosis de 21.92. El mayor coeficiente de variación recogido en la TABLA LXVI, corresponde a la variable hemoglobina, por lo que podemos afirmar que es esta variable la que presenta menos homogeneidad, con valores de coeficiente de variación de 55.46, le sigue el hematocrito con un coeficiente de variación de 12.77.



TABLA LXVII: RECIEN NACIDOS TERMINO CONTROL VARIABLES: Bioquímicas (I).						
Estadist.	PERIODO NEONATAL PRECOZ					
	Sodio	Potasio	Cloro	Calcio	Urea	Glucosa
$\bar{X}$	137.06	4.65	105.55	8.90	26.91	61.75
DS (M)	2.76	0.66	4.10	0.62	12.94	24.16
$S^2(M)$	7.65	0.44	16.83	0.39	167.64	583.76
C.V.(M)%	2.01	14.30	3.88	7.03	48.10	39.12
DS (P)	2.70	0.65	4.01	0.61	12.67	23.65
$S^2(P)$	7.33	0.42	16.13	0.37	160.65	559.43
C.V.(P)%	1.97	14	3.80	6.88	47.09	38.30
Error Std. $\bar{X}$	0.56	0.13	0.83	0.12	2.64	4.93
Valor Mín.	130.3	3.2	96.3	7.9	4	17
Valor Máx.	141.8	5.9	115	10.6	59	126
Suma de Cuadrados	451043	529	267787	1913	21244	104940
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	7.33	0.42	16.13	0.37	160.65	559.43
3 <sup>er</sup> Momento	-10.19	0.01	2.79	0.16	1169.8	8768.8
C. Curtosis	3.07	2.55	3.24	3.54	3.14	3.69
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	4.66	13.33	5.33	4.66	9.33	2
p	0.45	0.02	0.37	0.45	0.09	0.84
n=24						

Los valores medios de las variables aquí consideradas son: 137.06 mEq/L para el sodio (valores comprendidos entre 130.3 y 141.8 mEq/L); 8.9 mg/dl para el calcio (valores comprendidos entre 7.9 y 10.6 mg/dl); 105.55 mEq/L para el cloro (valores comprendidos entre 96.3 y 115 mEq/L). De las variables consideradas, tan sólo el potasio con un valor medio de 4.65 mEq/L (valores comprendidos entre 3.2 y 5.9 mEq/L), sigue una distribución normal, según se desprende del test de bondad de ajuste, con valores de  $\chi^2$  de 13.33 ( $p < 0.05$ ).

Distribuciones en todos los casos considerados leptocúrticas con similares grados de apuntamiento, al ser los coeficientes de curtosis muy similares. Los coeficientes de variación mayores recogidos en la TABLA fueron para la urea, glucosa y potasio, con valores iguales a 48.10, 39.12 y 14.30 respectivamente. Sin embargo, en el caso del potasio el error típico de la media encontrado fue en extremo bajo, igual a 0.13, lo que nos indica alta fiabilidad del estadígrafo evaluado; no ocurre lo mismo en relación a las variables glucosa y urea, con errores iguales a 4.93 y 2.64 respectivamente.

TABLA LXVIII: RECIEN NACIDOS TERMINO CONTROL VARIABLES: Bioquímicas (II).						
Estadist.	PERIODO NEONATAL PRECOZ					
	Alb.	$\alpha_1$ -G.	$\alpha_2$ -G.	$\beta$ -G.	$\gamma$ -G.	P.total
$\bar{X}$	3.56	0.23	0.46	0.67	0.80	5.61
DS (M)	0.47	0.06	0.1	0.1	0.21	0.77
$S^2$ (M)	0.22	0.004	0.01	0.02	4.67	0.60
C.V.(M)%	13.34	28.32	21.45	23.24	26.72	13.84
DS (P)	0.46	0.06	0.09	0.15	0.21	0.76
$S^2$ (P)	0.21	0.004	0.009	0.02	0.04	0.58
C.V.(P)%	13.06	27.72	21.005	22.75	26.16	13.55
Error Std. $\bar{X}$	0.09	0.01	0.02	0.03	0.04	0.15
Valor Mín.	2.5	0.16	0.29	0.44	0.4	3.19
Valor Máx.	4.49	0.41	0.68	0.98	1.31	6.85
Suma de Cuadrados	309.4	1.45	5.47	11.38	16.78	771.83
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	0.21	0.004	0.009	0.02	0.04	0.58
3 <sup>er</sup> Momento	-0.02	0.0002	0.0005	0.001	0.004	-0.51
C. Curtosis	2.57	3.22	2.94	2.04	3.08	5.17
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	4	12.66	9.33	8.66	2.66	2.66
p	0.54	0.02	0.09	0.12	0.75	0.75
n=24						

El valor medio de las variables consideradas como fracciones proteicas en el grupo RN-N, es de 0.23 mg/dl para la fracción  $\alpha_1$ -globulina, 0.46 mg/dl para la fracción  $\alpha_2$ -globulina, 0.67 mg/dl para la fracción  $\beta$ -globulina y 0.80 mg/dl para la fracción  $\gamma$ -globulina. Rango, para las  $\gamma$ -globulinas entre 0.4 y 1.31 mg/dl, en un primer análisis cifra superior a las que hemos estado barajando en los grupos de cordón umbilical. Llama la atención que de las variables consideradas, sólo la  $\alpha_1$ -globulina se ajusta, tras realización del test de bondad de ajuste, a una distribución normal, con valores de  $\chi^2$  de 12.66 ( $p < 0.05$ ). Las distribuciones son leptocúrticas en todos los casos, si bien más apuntada para la distribución de la variable proteínas totales, con un valor de coeficiente de curtosis de 5.17.

Los valores observados para el coeficiente de variación muestral fueron altos en todos los casos, según se puede apreciar en la 4<sup>a</sup> línea de la TABLA que estamos analizando; lo que no nos permite afirmar de una forma estricta que las muestras que componen este grupo sean homogéneas para las variables consideradas.

**TABLA LXIX: RECIEN NACIDOS TERMINO CONTROL  
VARIABLES: Hemorreológicas.**

Estadist.	PERIODO NEONATAL PRECOZ					
	$\frac{ALB.}{GLOB.}$	V.P.	V.I.	Osmol.	A.GAP	Osm.GAP
$\bar{X}$	1.62	0.90	2.52	286.54	12.81	0.17
DS (M)	0.31	0.06	0.52	18.62	5.65	19.33
$S^2(M)$	0.09	0.003	0.27	347	31.99	373.79
C.V.(M)%	19.37	6.78	20.87	6.5	43.21	10892
DS (P)	0.30	0.06	0.51	18.23	5.53	18.92
$S^2(P)$	0.09	0.003	0.26	332.5	30.66	358.22
C.V.(P)%	18.97	6.64	20.43	6.36	43.21	10662.9
Error Std. $\bar{X}$	0.06	0.01	0.10	3.80	1.15	3.94
Valor Mín.	1	0.79	1.76	246	1	-45.33
Valor Máx.	2.18	1.04	4.23	321	22.4	34.24
Suma de Cuadrados	65.38	19.87	158.87	1978529	4675.6	8598.1
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	0.09	0.003	0.26	332.5	30.66	358.22
3 <sup>er</sup> Momento	0.001	$7.5 \times 10^{-5}$	0.19	-801.06	-72.1	-2411.1
C. Curtosis	2.1	2.72	5.95	2.63	2.45	2.61
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	4.66	5.33	7.33	4.66	2.66	6
p	0.55	0.37	0.19	0.45	0.75	0.30
n=24						

La TABLA LXIX, muestra los valores correspondientes a las variables hemorreológicas en el grupo RN-N. El valor medio de las viscosidades plasmáticas y hemorreológicas fue de 0.90 y 2.52 mps respectivamente, con valores comprendidos entre 0.79 y 1.05 mps para la viscosidad plasmática y 1.76 y 4.23 mps para la viscosidad intraeritrocitaria. Tras realizar un test de bondad de ajuste en una distribución  $\chi^2$ , ninguno de los estadísticos considerados en la TABLA LXIX, dió valores de  $\chi^2$  experimental mayores que  $\chi^2$  teórica, por lo que no podemos afirmar que se ajusten a una distribución normal. Las distribuciones fueron leptocúrticas en todos los casos, si bien fueron más apuntadas para la distribución de la variable viscosidad intraeritrocitaria, con valores de coeficiente de curtosis de 5.95. Los menores coeficientes de variación encontrados en la TABLA fueron los relativos a las variables osmolalidad y viscosidad plasmática, con valores de 6.5 y 6.78 respectivamente, lo que las convierte en las variables más homogéneas de las consignadas en la TABLA LXIX.

TABLA LXX: RECIEN NACIDOS TERMINO ACIDOSIS VARIABLES: peso, E.G., test de Apgar.				
Estadist.	PERIODO NEONATAL PRECOZ			
	PESO	E.G.	APGAR-1	APGAR-5
$\bar{X}$	3113	274.8	6.88	8.83
DS (M)	429.4	7.69	2.72	1.65
$S^2(M)$	184397	59.28	7.39	2.73
C.V.(M)%	13.79	2.80	39.48	18.72
DS (P)	417.3	7.48	2.64	1.60
$S^2(P)$	174153	55.98	6.98	2.58
C.V.(P)%	13.40	2.72	38.37	18.19
Error Std. $\bar{X}$	101.21	1.81	0.64	0.38
Valor Mín.	2200	260	1	4
Valor Máx.	3750	287	10	10
Suma de Cuadrados	177574825	1361158	980	1451
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	174153	55.98	6.98	2.58
3 <sup>er</sup> Momento	-56611814	-37.44	-15.78	-6.20
C. Curtosis	2.79	2.14	2.58	4.90
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	5.11	1.55	30	36.22
p	0.4	0.9	$1.4 \times 10^{-5}$	$4.08 \times 10^{-7}$
n=17				

La TABLA LXX, muestra las variables peso, edad gestacional y test de Apgar correspondientes al grupo de recién nacidos con acidosis durante el periodo neonatal precoz. El peso medio de los individuos que componen este grupo fue de 3113 g, con valores comprendidos entre 2200 y 3750 g. Llama la atención que, al igual que veíamos en grupos precedentes, las variables test de Apgar muestran valores de  $\chi^2$  experimental mayores que  $\chi^2$  teórica para un nivel de significación de  $p < 0.0001$ ; por lo que podemos afirmar que estas variables por definición binomiales, se ajustan a una distribución normal. De igual forma, y referido sobre todo para la variable Apgar a los cinco minutos, la morfología de la curva de la distribución es más apuntada que en las distribuciones de las otras variables, según se desprende del valor de su coeficiente curtosis, en este caso igual a 4.90. El menor coeficiente de variación expresado en la TABLA, por razones a las que ya hemos hecho mención en repetidas ocasiones, fue el derivado de la edad gestacional, con coeficientes de variación de 2.80, es por tanto, la variable más homogénea de la TABLA que estamos comentando.

TABLA LXXI: RECIEN NACIDOS TERMINO ACIDOSIS VARIABLES: Gasométricas.					
Estadist.	PERIODO NEONATAL PRECOZ				
	$pO_2$	$pCO_2$	pH	$sO_2$	$CO_3H^-$
$\bar{X}$	47.2	38.7	7.29	72.7	18.7
DS (M)	12.42	8.46	4.98	11.65	3.85
$S^2(M)$	154.4	71.7	2.48	135.85	14.88
C.V.(M)%	26.31	21.83	0.68	16.01	20.54
DS (P)	12.07	8.22	4.84	11.32	3.74
$S^2(P)$	145.83	67.72	2.34	128.30	14.06
C.V.(P)%	25.57	21.22	0.66	15.56	19.96
Error Std. $\bar{X}$	2.92	1.99	1.17	2.74	0.90
Valor Mín.	32	26	7.19	50	12
Valor Máx.	88	57	7.34	95	27
Suma de Cuadrados	42764	28285	958.2	97692	6600
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	154.8	67.72	2.34	128.3	14.06
3 <sup>er</sup> Momento	3475.9	311.6	-9.36	-125.2	33.16
C. Curtosis	7.55	2.33	2.32	2.44	2.90
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	6	12.22	22	2.44	8.66
p	0.30	0.03	0.0005	0.78	0.12
n=17					

La TABLA LXXI, muestra el valor medio de la presión de oxígeno en el grupo de recién nacidos asfícticos durante el periodo neonatal precoz, que se cifró en 47.2 torr, con valores comprendidos entre 32 y 88 torr; el coeficiente de variación para esta variable, es el mayor de los recogidos en la TABLA LXXI, lo que nos indica que de las variables gasométricas en este grupo, es la menos homogénea. Por cuestiones de definición de grupo de estudio el pH en todos los casos es inferior a 7.35. Como ya hemos venido observando en otros grupos, el coeficiente de variación para esta variable, es el menor de los encontrados entre las variables gasométricas, con un valor igual a 0.68, lo que la convierte en la variable más homogénea de las aquí consideradas. Los valores de presión de carbónico oscilan entre 26 y 57 torr, con un valor medio de 38.7. De las variables consideradas, tan sólo la presión de carbónico y el pH muestran valores de  $\chi^2$  en el test de bondad de ajuste superiores a los teóricos para un nivel de significación de  $p < 0.05$  y  $p < 0.001$  respectivamente, por lo que se ajustarían a una distribución normal.

TABLA LXXII: RECIEN NACIDOS TERMINO ACIDOSIS VARIABLES: Hematológicas (I).			
Estadist.	PERIODO NEONATAL PRECOZ		
	HEM.	LEUC.	PLAQ.
$\bar{X}$	4.53	14.63	255
DS (M)	0.63	6.89	98.08
$S^2(M)$	0.40	47.58	9620
C.V.(M)%	14.11	47.14	38.45
DS (P)	0.62	6.70	95.31
$S^2(P)$	0.38	44.94	9085
C.V.(P)%	13.71	45.81	37.37
Error Std. $\bar{X}$	0.15	1.62	23.11
Valor Mín.	3.53	6.1	80
Valor Máx.	5.7	30.23	404
Suma de Cuadrados	377	4662.5	1334503
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	0.38	44.94	9085.7
3 <sup>er</sup> Momento	3.30	283.4	-17735
C. Curtosis	1.98	2.95	1.79
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	5.11	11.33	3.33
p	0.40	0.04	0.64
n=17			

El valor medio de los recuentos globulares del grupo que estamos considerando fue de 4.530.000 para los hematíes, 14.630 para los leucocitos y 255.000 para las plaquetas. Tan sólo el recuento de leucocitos se ajustaría a una distribución normal, con valores de  $\chi^2$  superiores al  $\chi^2$  teórico para un grado de significación estadística de  $p < 0.05$ . Los valores de los coeficientes de variación aquí encontrados, no nos permiten afirmar que ninguna de las variables aquí consideradas sea en exceso homogénea, ya que sus coeficientes de variación fueron de 14.11, 47.14 y 38.45 para las variables recuento de hematíes, leucocitos y plaquetas respectivamente. Sin embargo, llama la atención que el error estándar de la media para la variable recuento de hematíes es en extremo baja, igual a 0.15, lo que la convierte en una variable con un valor medio altamente fiable.

**TABLA LXXIII: RECIEN NACIDOS TERMINO ACIDOSIS  
VARIABLES: Hematológicas (II).**

Estadist.	PERIODO NEONATAL PRECOZ				
	VCM	HCM	CHCM	HB	HCTO
$\bar{X}$	107.5	36.4	33.6	16.5	49.01
DS (M)	5.64	3.23	2.08	1.91	6.70
$S^2(M)$	31.90	10.47	4.35	3.66	45
C.V.(M)%	5.25	8.88	6.19	11.59	13.68
DS (P)	5.48	3.14	2.02	1.85	6.51
$S^2(P)$	30.13	9.89	4.11	3.45	42.50
C.V.(P)%	5.10	8.63	6.02	11.26	13.30
Error Std. $\bar{X}$	1.33	0.76	0.49	0.45	1.58
Valor Mín.	97.7	31.1	30	13.3	39.1
Valor Máx.	119.8	44.1	38.7	19.7	58.3
Suma de Cuadrados	208791	24049	20482	4969.3	44012
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	30.13	9.89	4.11	3.45	42.50
3 <sup>er</sup> Momento	102.6	26.13	5.79	0.17	-25.48
C. Curtosis	2.82	3.21	3.80	2.04	1.46
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	7.78	7.78	8.66	0.66	3.33
p	0.16	0.16	0.12	0.98	0.64
n=17					

El hematocrito medio del grupo en estudio fue de 49.01 g/dl, siendo los valores comprendidos entre 39.1 y 58.3 g/dl. El VCM medio observado fue de 107.5, y rango entre 97.7 y 119.8, ninguno de las variables consideradas en la TABLA LXXIII, se ajusta a una distribución normal, al presentar valores de  $\chi^2$  inferiores a  $\chi^2$  teórica. El menor coeficiente de variación de los expresados en la TABLA LXXIII, fue de 5.25 y corresponde a la variable volumen corpuscular medio, no obstante el error típico de la media más pequeño encontrado en esta TABLA, lo fue para las variables hemoglobina corpuscular media, concentración de hemoglobina corpuscular media y hemoglobina, variables con menos homogeneidad interna, pero que muestran un valor medio más fiable, según se desprende de sus errores típicos de la media, iguales a 0.76, 0.49 y 0.45 respectivamente. Las distribuciones fueron leptocúrticas en todos los casos, si bien más apuntada para las variables CHCM y HCM, con valores de coeficiente de curtosis igual a 3.80 y 3.21 respectivamente.

TABLA LXXIV: RECIEN NACIDOS TERMINO ACIDOSIS VARIABLES: Bioquímicas (I).						
Estadist.	PERIODO NEONATAL PRECOZ					
	Sodio	Potasio	Cloro	Calcio	Urea	Glucosa
$\bar{X}$	137.9	4.7	102.5	8.8	23.3	71.6
DS (M)	3.11	0.87	3.94	0.70	5.82	25.71
$S^2(M)$	9.73	0.76	15.54	0.49	33.89	661.31
C.V.(M)%	2.26	18.64	3.84	7.92	24.89	35.91
DS (P)	3.03	0.85	3.83	0.68	5.65	24.99
$S^2(P)$	9.19	0.72	14.67	0.46	32.01	624.5
C.V.(P)%	2.19	18.12	3.73	7.70	24.19	34.98
Error Std. $\bar{X}$	0.73	0.20	0.92	0.16	1.37	6.06
Valor Mín.	134	3.4	90	7.3	11	13
Valor Máx.	143	6.2	107	10	31	122
Suma de Cuadrados	342681	411.6	189520	1423	10423	103549
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	9.19	0.72	14.67	0.46	32.01	624.5
3 <sup>er</sup> Momento	4.59	-0.0003	-107.3	-0.09	-103.02	-2576
C. Curtosis	1.62	1.87	6.70	2.79	2.51	3.10
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	9.55	1.55	18.44	3.33	5.11	5.11
p	0.08	0.9	0.002	0.64	0.40	0.40
n=17						

La TABLA LXXIV, muestra las variables bioquímicas, correspondientes al grupo en estudio (RN-A); el valor medio de sodio y cloro es de 137.9 y 102.5 mEq/L, con rangos comprendidos entre 134 y 143 mEq/L para el sodio y 90 y 107 mEq/L para el cloro. La glucosa mostró amplias oscilaciones con un rango comprendido entre 13 y 122 mg/dl, y una media de 71.6, DS 25.71. Distribuciones en todos los casos leptocúrticas, siendo más apuntada para la variable cloro, con un valor del coeficiente de curtosis igual a 6.7.

Los coeficientes de variación para sodio y cloro son de 2.26 y 3.84 respectivamente, por lo que son las variables con representación muestral más homogénea de cuantas se recogen en la TABLA LXXIV. Los errores típicos más bajos se refieren a las variables sodio, potasio y calcio, con valores iguales a 0.73, 0.20 y 0.16 respectivamente. Después de realizar un test de bondad de ajuste, sólo podemos afirmar un comportamiento normal de la distribución para la variable cloro, al ser el test de bondad de ajuste ( $\chi^2$ ) igual a 18.44 ( $p < 0.002$ ).



**TABLA LXXV: RECIEN NACIDOS TERMINO ACIDOSIS  
VARIABLES: Bioquímicas (II).**

Estadist.	PERIODO NEONATAL PRECOZ					
	Alb.	$\alpha_1$ -G.	$\alpha_2$ -G.	$\beta$ -G.	$\gamma$ -G.	P.total
$\bar{X}$	3.50	0.24	0.46	0.63	0.75	5.62
DS (M)	0.59	0.07	0.13	0.19	0.24	0.89
$S^2$ (M)	0.35	0.005	0.01	0.03	0.06	0.80
C.V.(M)%	17.05	30.41	28.23	30.65	32.81	15.98
DS (P)	0.58	0.07	0.12	0.19	0.24	0.87
$S^2$ (P)	0.33	0.005	0.01	0.03	0.05	0.76
C.V.(P)%	16.57	29.58	27.44	29.78	31.89	15.53
Error Std. $\bar{X}$	0.14	0.01	0.03	0.04	0.05	0.21
Valor Mín.	2.62	0.13	0.25	0.34	0.42	4.22
Valor Máx.	4.94	0.43	0.71	1.12	1.44	7.26
Suma de Cuadrados	227.3	1.14	4.26	7.99	11.30	584.07
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	0.33	0.005	0.01	0.03	0.05	0.76
3 <sup>er</sup> Momento	0.17	0.0002	0.0004	0.005	0.01	0.33
C. Curtosis	3.49	3.57	2.21	3.35	4.67	2.27
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	5.11	0.66	5.11	6.88	9.55	9.55
p	0.40	0.98	0.40	0.22	0.08	0.08
n=17						

La TABLA LXXV, muestra los estadígrafos correspondientes a las variables bioquímicas proteicas. El valor medio de las fracciones globulínicas fue de 3.50 para la albúmina, 0.24 para la  $\alpha_1$ -globulina, 0.46 para la  $\alpha_2$ -globulina y 0.75 para la  $\beta$ -globulina. Llama la atención el hecho que de los estadísticos considerados en la TABLA LXXV, ninguno de ellos se ajuste a una distribución normal ( $\chi^2$  experimental <  $\chi^2$  teórica).

Como ya hemos venido observando en otros grupos los valores de los coeficientes de variación fueron altos, en todos los casos superior a 15 %, por lo que no podemos afirmar que exista en ningún caso de los considerados en la TABLA LXXV, homogeneidad intermuestral. Sin embargo, los errores típicos de la media si fueron en todos los casos muy bajos, lo que apoya la idea de la alta fiabilidad del estadístico media en este grupo de variables.

**TABLA LXXVI: RECIEN NACIDOS TERMINO ACIDOSIS  
VARIABLES: Hemorreológicas.**

Estadist.	PERIODO NEONATAL PRECOZ					
	V.P.	V.I.	Osmol.	A.GAP	Osmol.GAP	$\frac{ALB.}{GLOB.}$
$\bar{X}$	0.92	3.03	281.33	17.99	-6.15	1.67
DS (M)	0.07	0.96	28.79	7.46	29.11	0.34
$S^2(M)$	0.005	0.93	829.1	55.79	247.8	0.12
C.V.(M)%	7.80	31.33	10.23	40.34	4.73	20.86
DS (P)	0.06	0.94	27.98	7.25	28.29	0.33
$S^2(P)$	0.004	0.88	783.11	52.69	800.7	0.11
C.V.(P)%	7.58	31.33	9.94	40.34	4.6	20.27
Error Std. $\bar{X}$	0.01	0.22	6.78	1.76	6.86	0.08
Valor Mín.	0.82	1.76	212	10.7	-79.08	1.24
Valor Máx.	1.07	5.58	321	38.4	34.24	2.36
Suma de Cuadrados	15.36	178.30	1438768	6776.9	15095.3	52.47
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	0.004	0.88	783.11	52.69	800.76	0.11
3 <sup>er</sup> Momento	0.0001	1.01	-29304.8	530.6	-27191	0.01
C. Curtosis	2.21	3.88	3.80	4.34	3.87	1.94
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	8.66	12.22	21.11	9.55	12.22	4.22
p	0.12	0.03	0.0007	0.08	0.03	0.51
n=17						

La viscosidad plasmática media en el grupo RN-A, fue de 0.92 mps, con valores comprendidos entre 0.82 y 1.07 mps. La viscosidad intraeritrocitaria media fue de 3.03 mps, siendo su DS de 0.96, y el rango comprendido entre 1.76 y 5.58 mps. El error típico de la media fue bastante más bajo para la viscosidad plasmática que para la viscosidad intraeritrocitaria, 0.01 frente a 0.22 respectivamente; lo que nos indica mayor fiabilidad de la media para la variable viscosidad plasmática que para la viscosidad intraeritrocitaria. La osmolalidad muestra un coeficiente de variación de 10.23 y su error típico de la media es de los mayores recogidos en la TABLA, junto con el osmolal GAP, valores de 10.23 y 4.73 respectivamente.

De las variables reseñadas en la TABLA LXXVI, sólo osmolal GAP y osmolalidad exhiben un valor de  $\chi^2$  de 21.11 y 12.22 respectivamente, en ambos casos superior al valor de  $\chi^2$  teórico; con un valor de  $p < 0.001$  y  $p < 0.05$  respectivamente. Puede afirmarse por tanto que estas dos variables se ajustan a una distribución normal.

TABLA LXXVII: RECIEN NACIDOS PRETERMINO CONTROL				
VARIABLES: peso, E.G., test de Apgar.				
Estadist.	PERIODO NEONATAL PRECOZ			
	PESO	E.G.	APGAR-1	APGAR-5
$\bar{X}$	2128.5	231.5	7	8.4
DS (M)	741.97	26.80	2.40	1.77
$S^2(M)$	550533	718.27	5.77	3.15
C.V.(M)%	34.85	11.57	34.33	21.14
DS (P)	703.9	25.42	2.28	1.68
$S^2(P)$	495480	646.4	5.2	2.84
C.V.(P)%	33.07	10.98	32.57	20.06
Error Std. $\bar{X}$	234.63	8.47	0.76	0.56
Valor Mín.	950	175	2	4
Valor Máx.	3180	255	9	10
Suma de Cuadrados	50259925	542387	542	734
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	495480	646.4	5.2	2.8
3 <sup>er</sup> Momento	-10795473	-19517.7	-12	-7.2
C. Curtosis	1.81	2.98	2.85	4.89
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	4.40	10.80	10.80	14
p	0.49	0.05	0.05	0.01
n=10				

El peso medio del grupo RNP-N, es de 2128.5 g, el rango esta comprendido entre 950 y 3180 g, siendo el error estándar de la media de 234.6. Por razones de definición de grupo la edad gestacional media fue de 231.5 (inferior a 37 semanas de gestación). Al igual que en grupos anteriores las variables binomiales correspondientes al test de apgar, se aproximan a una distribución normal ( $\chi^2$  10.8 y 14;  $p < 0.05$  y  $p < 0.01$  respectivamente). Aunque las distribuciones son leptocúrticas en todos los casos, es más apuntada para la variable Apgar a los cinco minutos, con un valor del coeficiente de curtosis igual a 4.89. En ninguna de las cuatro variables recogidas en la TABLA LXXVII, podemos afirmar que exista homogeneidad entre variables, según se desprende de los valores de los coeficientes de variación que se pueden ver en la línea cuarta de la TABLA que estamos analizando. Los errores típicos de la media fueron bajos para las variables Apgar al minuto y a los cinco minutos, con valores de 0.76 y 0.56 respectivamente.

**TABLA LXXVIII: RECIEN NACIDOS PRETERMINO CONTROL  
VARIABLES: Gasométricas.**

Estadist.	PERIODO NEONATAL PRECOZ				
	$pO_2$	$pCO_2$	pH	$sO_2$	$CO_3H^-$
$\bar{X}$	57.4	36	7.39	85.9	20.7
DS (M)	32.05	12.01	0.07	7.95	3.46
$S^2(M)$	1027.8	144.4	0.005	63.21	12.01
C.V.(M)%	55.85	33.38	1.02	9.25	16.74
DS (P)	30.41	11.40	0.07	7.54	3.28
$S^2(P)$	925	130	0.005	56.89	10.81
C.V.(P)%	52.98	31.67	0.97	8.78	15.88
Error Std. $\bar{X}$	10.1	3.8	0.02	2.51	1.09
Valor Mín.	14	18	7.35	77	15
Valor Máx.	137	63	7.59	99	26
Suma de Cuadrados	42198	14260	547.3	74357	4393
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	925.03	130	0.005	56.89	10.81
3 <sup>er</sup> Momento	42038.6	1308	0.0006	225.1	-8.54
C. Curtosis	5.13	3.83	5.14	2.04	2.02
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	9.20	10.80	33.20	10.80	4.40
p	0.10	0.05	$2.9 \times 10^{-6}$	0.05	0.49
n=10					

La TABLA LXXVIII, muestra los valores medios de las variables gasométricas en el grupo RNP-N; como puede apreciarse el valor medio del pH, por razones de definición de grupo, es de 7.39, valores por tanto comprendidos entre 7.35 y 7.59. El coeficiente de variación al igual que hemos visto en otros grupos es bajo, con un valor de 1.02, lo que nos indica bastante homogeneidad intermuestral.

La presión media de oxígeno fue de 57.4 torr, y la presión de carbónico de 36, DS 32.05 y 12.01 respectivamente. Tras realizar un test de bondad de ajuste, sólo los estadígrafos presión de carbónico, pH y saturación de oxígeno se ajustan a una distribución normal. El mayor de los coeficientes de variación observados, es decir la variable con representación muestral más heterogénea es la presión parcial de oxígeno. El error típico de la media más bajo corresponde al pH, con un valor de 0.02, lo que nos indica alta fiabilidad de la media de esta variable.

La realización de un test de bondad de ajuste sólo nos permite afirmar una distribución normal para el pH, con un valor de  $\chi^2$  de 33.2 ( $p < 0.001$ ).

**TABLA LXXIX: RECIEN NACIDOS PRETERMINO CONTROL  
VARIABLES: Hematológicas (I).**

Estadist.	PERIODO NEONATAL PRECOZ		
	HEM.	LEUC.	PLAQ.
$\bar{X}$	4.33	13.01	284.9
DS (M)	0.59	3.61	117.19
$S^2(M)$	0.35	13.05	13733
C.V.(M)%	13.67	27.77	41.13
DS (P)	0.56	3.42	111.17
$S^2(P)$	0.31	11.75	12360.4
C.V.(P)%	12.97	26.34	39.02
Error Std. $\bar{X}$	0.18	1.14	37.05
Valor Mín.	3	9.3	130
Valor Máx.	5.03	17.09	554
Suma de Cuadrados	191.35	1810.1	935285
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	0.31	0.75	12360.4
3 <sup>er</sup> Momento	-0.21	13.58	1444610
C. Curtosis	3.65	1.25	3.95
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	2.80	18.80	4.40
p	0.73	0.002	0.49
n=10			

La TABLA LXXIX, muestra los valores correspondientes a los recuentos de hematíes, leucocitos y plaquetas en el grupo RNP-N, como puede apreciarse en dicha TABLA, el valor medio correspondientes a los hematíes es de 4.330.000, con rango entre 3.000.000 y 5.030.000; el coeficiente de variación para esta variable es el menor de los recogidos en la TABLA LXXIX, con un valor de 13.67. El error típico de la media para esta variable, es también el menor de los encontrados en TABLA que estamos comentando, igual a 0.18.

Los leucocitos muestran un valor medio de 13.01, y las plaquetas de 284.000. Sólo el recuento de leucocitos, en el grupo considerado, se puede ajustar de acuerdo a una distribución normal, con valores de  $\chi^2$  de 18.8 superiores a los de  $\chi^2$  experimental para una  $p < 0.01$ .

Las distribuciones son leptocúrticas si bien son más achatadas en relación a la variable leucocitos; coeficiente de curtosis de 1.25.

TABLA LXXX: RECIEN NACIDOS PRETERMINO CONTROL VARIABLES: Hematológicas (II).					
Estadist.	PERIODO NEONATAL PRECOZ				
	VCM	HCM	CHCM	HB	HCTO.
$\bar{X}$	106.45	36.01	33.83	15.6	46.19
DS (M)	6.07	1.55	1.54	2	5.87
$S^2(M)$	36.96	2.4	2.38	4.03	34.49
C.V.(M)%	5.71	4.30	4.56	12.87	12.71
DS (P)	5.76	1.47	1.46	1.90	5.57
$S^2(P)$	33.26	2.16	2.14	3.62	31.04
C.V.(P)%	5.41	4.08	4.32	12.20	12.06
Error Std. $\bar{X}$	1.92	0.49	0.48	0.63	1.85
Valor Min.	96	33.4	31.6	11.4	34
Valor Máx.	113.5	38	36.1	18.8	54.8
Suma de Cuadrados	113648.6	12988.8	11466.1	2469.88	21645.5
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	33.26	2.16	2.14	3.62	31.04
3 <sup>er</sup> Momento	-76.4	-0.54	0.17	-4.12	-105.3
C. Curtosis	1.90	1.74	1.82	3.31	2.99
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	4.40	6	6	2.80	6
p	0.49	0.30	0.30	0.73	0.30
n=10					

El hematocrito medio medido en este grupo fue de 46.19, con valores extremos de 34 y 54.8. Se aprecia un elevado volumen corpuscular medio (VCM), con valores comprendidos entre 96 y 113.5, media de 106.45; el coeficiente de variación es de 5.71, inferior al observado para otras variables como son hemoglobina o el hematocrito, con coeficiente de variación de 12.87 y 12.71 respectivamente.

El valor de la hemoglobina media fue de 15.6 g/dl y el rango de esta variable comprendido entre 11.4 y 18.8 g/dl.

Ninguna de las variables consideradas se ajusta a una distribución normal, es decir, el valor de  $\chi^2$  teórico para un valor de  $p < 0.05$  fue en todos los casos presentados en esta TABLA superior al valor de  $\chi^2$  experimental ( $\chi^2$  teórico igual a 16.91). Las distribuciones de las variables recogidas en la tabla son de morfología leptocúrtica, más apuntada para la variable hemoglobina, según se desprende del valor de su coeficiente de curtosis igual a 3.31.

**TABLA LXXXI: RECIEN NACIDOS PRETERMINO CONTROL  
VARIABLES: Bioquímicas (I).**

Estadist.	PERIODO NEONATAL PRECOZ					
	Sodio	Potasio	Cloro	Calcio	Urea	Glucosa
$\bar{X}$	137.75	4.70	105.07	9.14	20.93	79.7
DS (M)	2.85	0.92	4.42	0.88	7.59	43.89
$S^2(M)$	8.15	0.84	19.55	0.79	57.64	1926.67
C.V.(M)%	2.07	19.59	4.20	9.73	36.27	55.07
DS (P)	2.70	0.87	4.19	0.84	7.20	41.64
$S^2(P)$	7.34	0.76	17.59	0.71	51.88	1734.01
C.V.(P)%	1.96	18.58	3.99	9.23	34.41	52.24
Error Std. $\bar{X}$	0.90	0.29	1.39	0.28	2.40	13.88
Valor Mín.	135	3.5	96	7.7	13	25
Valor Máx.	144.9	6.7	112.1	10.5	35	182
Suma de Cuadrados	189824	228.82	110573	842.5	4899.49	80861
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	7.34	0.76	17.59	0.71	51.88	1734
3 <sup>er</sup> Momento	34.05	0.58	-25.72	-0.06	227.68	84356.7
C. Curtosis	5.05	3.27	3.29	1.93	2.12	4.06
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	6	4.40	7.60	6	7.60	2.80
p	0.30	0.49	0.17	0.30	0.17	0.73
n=10						

En la TABLA LXXXI, no se aprecian valores de especial interés, ni que a priori, nos permitan hacer comentarios claramente diferenciadores entre variables de los distintos grupos en estudio. Únicamente comentar el valor medio del ión sodio, que en el caso que nos ocupa es de 137.75 mEq/L, con valores comprendidos entre 135 y 144.9 mEq/L.

Los coeficientes de variación fueron en todos los casos recogidos en la TABLA LXXXI, altos y no nos permiten afirmar la existencia de una excesiva homogeneidad entre variables en los grupos considerados. Los errores estándar de la media fueron bajos para las variables sodio, potasio y calcio, con valores de 0.90, 0.29 y 0.28 relativamente. Ninguna de las variables comentadas en la TABLA LXXXI, se ajusta a una distribución normal, según se deduce de la aplicación de un test de bondad de ajuste en una distribución  $\chi^2$ ; valor de  $\chi^2$  teórico igual a 16.91.

TABLA LXXXII: RECIEN NACIDOS PRETERMINO CONTROL VARIABLES: Bioquímicas (II).						
Estadist.	PERIODO NEONATAL PRECOZ					
	Alb.	$\alpha_1$ -G.	$\alpha_2$ -G.	$\beta$ -G.	$\gamma$ -G.	P.total
$\bar{X}$	3.37	0.25	0.46	0.65	0.7	5.47
DS (M)	0.80	0.05	0.12	0.34	0.27	1.05
$S^2$ (M)	0.64	0.003	0.01	0.12	0.07	1.10
C.V.(M)%	23.79	21.79	26.24	52.91	39.74	19.23
DS (P)	0.76	0.05	0.11	0.32	0.26	0.99
$S^2$ (P)	0.57	0.002	0.01	0.10	0.06	0.99
C.V.(P)%	22.57	20.68	24.90	50.20	37.70	18.24
Error Std. $\bar{X}$	0.25	0.01	0.03	0.10	0.08	0.33
Valor Mín.	2.21	0.15	0.23	0.36	0.27	3.34
Valor Máx.	4.64	0.35	0.62	1.49	1.28	6.46
Suma de Cuadrados	119.5	0.66	2.26	5.38	5.59	309.1
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	0.57	0.002	0.01	0.10	0.06	0.99
3 <sup>er</sup> Momento	0.09	$-2.8 \times 10^{-5}$	$-5.4 \times 10^{-4}$	0.05	0.009	-0.87
C. Curtosis	1.73	2.95	2.38	4.37	3.25	2.49
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	2.80	1.20	2.80	7.60	2.80	10.80
p	0.73	0.94	0.73	0.17	0.73	0.05
n=10						

En la TABLA LXXXII el valor medio de la albúmina es de 3.37 g/dl; DS 0.80. Las proteínas totales, parecen sufrir menos variaciones que en otros grupos hasta aquí comentados, su valor medio es de 5.47 g/dl, DS 1.05, rango de 3.34 a 6.46 g/dl. Las restantes fracciones proteicas muestran valores, que en un primer análisis no parecen ser diferentes entre los grupos de estudio. Los coeficientes de variación muestral, como ya hemos comentado para otros grupos, nos indican escasa homogeneidad para cada una de las variables recogidas en la TABLA LXXXII. No obstante, los errores típicos de la media de cada una de las variables consideradas, nos indican alta fiabilidad del estadístico "media", al presentar valores de error típico de 0.25, 0.01, 0.03, 0.10, 0.06 y 0.99 para las variables albúmina,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -globulinas y proteínas totales respectivamente.

Tras realizar un test de bondad de ajuste, los valores de  $\chi^2$  experimental, fueron en todos los casos inferiores a  $\chi^2$  teórica igual a 16.91. Las distribuciones son leptocúrticas en todos los casos, más apuntadas para las variables  $\beta$  y  $\gamma$ -globulinas.



TABLA LXXXIII: RECIEN NACIDOS PRETERMINO CONTROL VARIABLES: Hemorreológicas.						
Estadist.	PERIODO NEONATAL PRECOZ					
	$\frac{ALB.}{GLOB.}$	V.P.	V.I.	Osmol.	A.GAP	Osm.GAP
$\bar{X}$	1.74	0.95	2.58	282.7	16.68	-4.55
DS (M)	0.59	0.17	0.39	19.03	7.04	19.57
$S^2(M)$	0.35	0.02	0.15	362.4	49.65	383.18
C.V.(M)%	34.29	18.12	15.27	6.73	42.24	4.3
DS (P)	0.56	0.16	0.37	18.06	6.68	18.57
$S^2(P)$	0.32	0.02	0.13	326.21	44.68	344.86
C.V.(P)%	32.53	17.19	14.49	6.38	40.07	4.08
Error Std. $\bar{X}$	0.18	0.05	0.12	6.02	2.22	6.19
Valor Mín.	0.87	0.78	2	242	4.4	-38.23
Valor Máx.	3	1.38	3.1	300	30	19
Suma de Cuadrados	33.59	9.37	68.06	802455	3229.77	3656.43
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	0.32	0.02	0.13	326.21	44.68	344.86
3 <sup>er</sup> Momento	0.07	0.007	-0.02	-6441.08	32.27	-4993.74
C. Curtosis	3.39	4.78	1.66	3.13	2.90	2.62
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	6	6	9.20	7.60	1.20	10.80
p	0.30	0.30	0.10	0.17	0.94	0.05
n=10						

El valor medio de las viscosidades plasmáticas e intraeritrocitarias en los grupos considerados en la TABLA LXXXIII fueron de 0.95 y 2.58 mps respectivamente, con valores de DS de 0.17 y 0.39 respectivamente. La osmolalidad, parámetro de indudable interés en el grupo de recién nacidos pretérmino, por su ya conocida inmadurez de los mecanismos reguladores de la homeostasis interna, mostró niveles comprendidos entre 242 y 300 mOsm/Kg, con un valor medio de 282.7 mOsm/Kg. Hay que decir, que la osmolalidad es la que muestra una mayor homogeneidad intermuestral, según se desprende del valor de su coeficiente de variación igual a 6.73. El error típico de la media es bajo para ambas viscosidades, por lo que podemos asegurar una alta fiabilidad del estadígrafo "media" para estas variables.

De las variables consideradas en la TABLA, el osmolal GAP muestra valores de  $\chi^2$  igual a 10.8 ( $p \leq 0.05$ ); dicho de otra forma, puede aceptarse para esta variable una distribución de tipo normal, no así para las otras variables expresadas en la TABLA LXXXIII.

**TABLA LXXXIV: RECIEN NACIDOS PRETERMINO ACIDOSIS  
VARIABLES: Peso, E.G., test de Apgar.**

Estadist.	PERIODO NEONATAL PRECOZ			
	PESO	E.G.	APGAR-1	APGAR-5
$\bar{X}$	2022.5	234.96	7	8.78
DS (M)	532.63	15.26	2.21	1.06
$S^2(M)$	283700.92	232.99	4.88	1.13
C.V.(M)%	26.33	6.49	31.58	12.13
DS (P)	523.03	14.98	2.17	1.04
$S^2(P)$	273568.7	224.77	4.71	1.09
C.V.(P)%	25.86	6.37	31.01	11.92
Error Std. $\bar{X}$	100.65	2.88	0.41	0.20
Valor Mín.	1060	196	1	6
Valor Máx.	3630	253	10	10
Suma de Cuadrados	122194100	1552121	1504	2192
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	273568	224.67	4.71	1.09
3 <sup>er</sup> Momento	69698825	-3834	-12.42	-0.57
C. Curtosis	4.52	3.76	3.95	2.78
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	8	10.85	16.57	38.85
p	0.15	0.05	0.005	$1.9 \times 10^{-7}$
n=28				

El peso medio del grupo que se muestra en la TABLA LXXXIV, es de 2022.5 g, con valores comprendidos entre 1060 y 3630 g. Por razones de definición de grupo, la edad gestacional estuvo comprendida entre 196 y 253 días; es decir inferior a 37 semanas. Este hecho justifica que el coeficiente de variación muestral para esta variable sea inferior al expresado por las otras variables de la TABLA LXXXIV, en términos numéricos igual a 6.49. Los errores típicos de la media más bajos fueron los observados para las variables Apgar al minuto y a los cinco minutos, con valores numéricos de 0.41 y 0.20 respectivamente.

Al igual que hemos venido observando en otros grupos, los estadígrafos referentes al test de Apgar, muestran valores de  $\chi^2$  experimental superiores a los de  $\chi^2$  teórica, es decir, se ajusta a una distribución normal, para  $p < 0.01$ . Las distribuciones son leptocúrticas en todos los casos, pero más apuntadas para las variables peso y Apgar al minuto.

**TABLA LXXXV: RECIEN NACIDOS PRETERMINO ACIDOSIS  
VARIABLES: Gasométricas.**

Estadist.	PERIODO NEONATAL PRECOZ				
	$pO_2$	$pCO_2$	pH	$sO_2$	$CO_3H^-$
$\bar{X}$	59.08	44.06	7.24	79.72	19.40
DS (M)	28.15	11.38	0.07	17.36	3.79
$S^2(M)$	792.84	129.51	0.005	301.68	14.40
C.V.(M)%	47.65	25.82	1	21.78	19.55
DS (P)	27.65	11.17	0.07	17.05	3.72
$S^2(P)$	764.52	124.89	0.005	290.9	13.88
C.V.(P)%	46.79	25.35	0.98	21.39	19.20
Error Std. $\bar{X}$	5.32	2.15	0.01	3.28	0.71
Valor Mín.	7.3	24	7	21	9
Valor Máx.	119	81	7.34	98	28
Suma de Cuadrados	119146	57872	1468	186099	10934
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	764.52	124.89	0.005	-7256.1	13.88
3 <sup>er</sup> Momento	16593.3	1568.1	$-4.5 \times 10^{-4}$	-7256.1	-22.2
C. Curtosis	3.07	5.10	5.47	5.81	3.95
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	6.85	10.85	11.42	16	4.57
p	0.23	0.05	0.04	0.006	0.47
n=28					

Este grupo RNP-A, por cuestiones de definición presenta valores de pH comprendidos entre 7 y 7.34. El valor medio del pH fue de 7.24, con DS de 0.07. La presión de oxígeno media fue de 59.08 torr, con rango comprendido entre 7.3 y 119 torr; como se puede apreciar diferencias amplias que vienen bien reflejadas en la DS que muestra esta variable, igual a 28.15. La razón de la hiperoxia que se observa en algunos casos estaría justificada por el hecho de que algunos de estos neonatos precisaron ventilación mecánica con altas  $FiO_2$  nada más nacer. Los coeficientes de variación más bajos se observaron para la variable pH, con valor numérico igual a 1 y un error típico de la media de 0.01; lo que nos indica que esta variable es la de mayor homogeneidad interna de las expresadas en la TABLA, pero además, la de media más fiable y representativa de la distribución.

Tan sólo el pH y la saturación de oxígeno se ajustan a una distribución normal, como se desprende de la realización de un test de bondad de ajuste ( $\chi^2$ ).

**TABLA LXXXVI: RECIEN NACIDOS PRETERMINO ACIDOSIS  
VARIABLES: Hematológicas (I).**

Estadist.	PERIODO NEONATAL PRECOZ		
	HEM.	LEUC.	PLAQ.
$\bar{X}$	4.34	12.13	268.57
DS (M)	0.88	4.61	115.64
$S^2(M)$	0.77	21.25	13374.3
C.V.(M)%	20.29	38	43.06
DS (P)	0.86	4.52	113.56
$S^2(P)$	0.74	20.50	12896
C.V.(P)%	19.93	37.31	42.28
Error Std. $\bar{X}$	0.16	0.87	21.85
Valor Mín.	2.85	4.8	41
Valor Máx.	7.03	24.1	675
Suma de Cuadrados	548.62	4696	13374
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	0.74	20.50	12896
3 <sup>er</sup> Momento	0.47	55.49	2245089
C. Curtosis	4.45	3.21	7.04
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	3.42	2.28	13.71
p	0.63	0.80	0.01
n=28			

En el grupo de recién nacidos pretérmino acidóticos, un primer análisis de las variables globulares que se muestran en la TABLA LXXXVI, ofreció los siguientes datos. Por un lado un valor medio de hematíes de 4.340.000, con valores comprendidos entre 2.850.000 y 7.030.000. Como ya hemos comentado en otros grupos, los coeficientes de variación más bajos se observan para la variable recuento de hematíes, con valores numéricos de 20.29. El error típico de la media para el recuento de hematíes fue, sin embargo, muy bajo, con valor numérico igual a 0.16, lo que nos sugiere un valor medio muy representativo de la distribución.

En lo referente a leucocitos y plaquetas, los valores medios observados fueron 12.130 y 268.570 respectivamente. Distribución ampliamente leptocúrtica para el recuento de plaquetas, según se desprende del valor del C. de curtosis de 7.04. Siendo las distribuciones también leptocúrticas, pero más achatadas, para el recuento de hematíes y leucocitos.

TABLA LXXXVII: RECIEN NACIDOS PRETERMINO ACIDOSIS  
VARIABLES: Hematológicas (II).

Estadist.	PERIODO NEONATAL PRECOZ				
	VCM	HCM	CHCM	HB	HCTO.
$\bar{X}$	105.39	37.28	32.64	14.78	44.91
DS (M)	11.19	13.13	3.11	3.23	8.97
$S^2(M)$	125.27	172.47	9.71	10.47	80.54
C.V.(M)%	10.61	35.22	9.54	21.88	19.98
DS (P)	10.99	12.89	3.06	3.17	8.81
$S^2(P)$	120.79	166.31	9.37	10.10	77.67
C.V.(P)%	10.42	34.58	9.37	21.49	19.62
Error Std. $\bar{X}$	2.11	2.48	0.58	0.61	1.69
Valor Mín.	70.3	21.3	20.8	9.2	25.8
Valor Máx.	119	99.6	36.2	19.7	58.3
Suma de Cuadrados	314396	43582	30104	6407	58668
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	120.79	166.3	9.3	10.1	77.6
3 <sup>er</sup> Momento	-1699	8358	-64.6	-7.5	-446.3
C. Curtosis	4.73	19.62	8.96	1.89	2.66
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	4	40	14.85	7.42	4.57
p	0.54	$2.9 \times 10^{-7}$	0.01	0.19	0.47

n=28

El valor hematocrito medio en el grupo RNP-A, es de 44.91, con valores comprendidos entre 25.8 y 58.3. De los estadígrafos que se muestran en la TABLA LXXXVII, sólo la hemoglobina corpuscular media (HCM) y la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) se ajustan a una distribución normal, según se desprende del valor de  $\chi^2$  experimental: 40 y 14.85, en ambos casos superiores al valor de  $\chi^2$  teórica para niveles de significación estadística superiores a 0.01. Estos mismos estadígrafos muestran distribuciones normales y ampliamente leptocúrticas; valores de C. de curtosis de 19.62 y 8.96.

Los valores numéricos de los coeficientes de variación de las variables consideradas en la TABLA LXXXVII, nos indican escasa homogeneidad entre variables, ya que el valor numérico más bajo encontrado fue el referido a la variable concentración de hemoglobina corpuscular media, igual a 9.54. las variables con menor valor de error típico de la media fueron la hemoglobina corpuscular media y la hemoglobina, con valores numéricos iguales a 0.58 y 0.61 respectivamente.

**TABLA LXXXVIII: RECIEN NACIDOS PRETERMINO ACIDOSIS  
VARIABLES: Bioquímicas (I).**

Estadist.	PERIODO NEONATAL PRECOZ					
	Sodio	Potasio	Cloro	Calcio	Urea	Glucosa
$\bar{X}$	137.91	4.79	106.53	11.10	22.73	66.49
DS (M)	3.64	0.90	0.45	19.78	12.26	31.31
$S^2(M)$	13.29	0.81	11.91	39.15	150.38	980.77
C.V.(M)%	2.64	18.84	3.24	15.1	53.24	47.09
DS (P)	3.58	0.88	3.38	19.43	12.04	30.75
$S^2(P)$	12.81	0.78	11.49	37.76	145.01	945.75
C.V.(P)%	2.59	18.50	3.18	14.82	52.97	46.24
Error Std. $\bar{X}$	0.68	0.17	0.65	3.73	2.31	5.91
Valor Mín.	131	3.5	99.7	8	11	16
Valor Máx.	146.8	8.4	113.7	11.4	57.3	133
Suma de Cuadrados	532928	666.41	318117	15379	18529	150304
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	12.81	0.78	11.49	377.56	2415.9	5384.6
3 <sup>er</sup> Momento	29.71	1.54	-0.04	36627.6	2415.9	5384.6
C. Curtosis	3.23	10.12	2.42	25.96	4.15	2.21
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	7.42	14.28	1.14	180.57	15.42	3.42
p	0.19	0.01	0.95	$-4.4 \times 10^{-7}$	0.008	0.63
n=28						

Los valores medios de las variables sodio y cloro fueron de 137.91 y 106.53 mEq/L; con valores extremos de 131 y 146.8 mEq/L para el sodio y 99.7 y 113.7 mEq/L para el cloro. Al igual que en otros grupos de estudio, se aprecian amplias oscilaciones de glucosa, con valores comprendidos entre 16 y 133 mg/dl. De las variables que se muestran en la TABLA LXXXVIII, sólo se puede admitir que siguen una distribución normal los estadígrafos potasio, calcio y urea, con valores de  $\chi^2$  de 14.28, 180.57 y 15.42 respectivamente.

Si consideramos los coeficientes de variación de las variables recogidas en la TABLA LXXXVIII, veremos que el valor mínimo le corresponde a la variable cloro, con un valor numérico de 3.24. El error típico de la media más bajo, lo encontramos referido a las variables cloro, potasio y sodio, con un valor numérico de 0.65, 0.17 y 0.68 respectivamente; lo que nos indica mayor fiabilidad de la media para estas variables.

**TABLA LXXXIX: RECIEN NACIDOS PRETERMINO ACIDOSIS  
VARIABLES: Bioquímicas (II).**

Estadist.	PERIODO NEONATAL PRECOZ					
	Alb.	$\alpha_1$ -G.	$\alpha_2$ -G.	$\beta$ -G.	$\gamma$ -G.	P.total
$\bar{X}$	2.37	0.20	0.37	0.48	0.60	4.87
DS (M)	5.57	0.06	0.11	0.13	0.21	0.77
$S^2$ (M)	3.1	0.004	0.01	0.01	0.04	0.60
C.V.(M)%	405.4	33.32	31.53	26.93	34.96	15.95
DS (P)	5.47	0.06	0.11	0.12	0.20	0.76
$S^2$ (P)	2.992	0.004	0.01	0.01	0.04	0.58
C.V.(P)%	39.8	32.72	30.96	26.45	34.33	15.66
Error Std. $\bar{X}$	1.05	0.01	0.02	0.02	0.03	0.14
Valor Mín.	2.21	0.11	0.17	0.28	0.22	3.24
Valor Máx.	2.98	0.35	0.65	0.75	1	6.68
Suma de Cuadrados	89089	1.24	4.33	7.02	11.40	680.3
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	2.992	0.004	0.01	0.01	0.04	0.58
3 <sup>er</sup> Momento	8.19	0.0002	0.0006	$8.7 \times 10^{-5}$	0.001	0.04
C. Curtosis	26.03	2.68	2.85	2.18	2.18	2.89
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	180.5	4.57	10.85	7.42	5.14	6.85
p	$-4.4 \times 10^{-7}$	0.47	0.05	0.19	0.39	0.23
n=28						

Los valores medios de las fracciones globulínicas de este grupo de pretérminos se muestra en la TABLA LXXXIX, la fracción  $\alpha_1$ -globulina muestra un valor medio de 0.20 g/dl, con valores comprendidos entre 0.11 y 0.35 g/dl. Las distribuciones son leptocúrticas para la albúmina, al mostrar coeficientes de curtosis superiores a 2.8 ( $p < 0.05$ ). El valor medio de las proteínas totales es algo inferior a lo que hemos venido apreciando en los otros grupos de estudio, con un valor comprendido entre 3.24 y 6.68 g/dl, de media 4.87 g/dl. Los coeficientes de variación que apreciamos en todos los casos son muy elevados, llamando especialmente la atención el valor numérico del coeficiente de variación relativo a la albúmina, igual a 405.4; este valor por si mismo nos indica una intensa heterogeneidad muestral para esta variable en el grupo que estamos considerando. Los errores típicos de la media fueron bajos en todos los casos considerados, si bien es la albúmina la que muestra un valor más alto, igual a 1.05.

TABLA LXL: RECIEN NACIDOS PRETERMINO ACIDOSIS VARIABLES: Hemorreológicas.						
Estadist.	PERIODO NEONATAL PRECOZ					
	$\frac{ALB.}{GLOB}$	V.P.	V.I.	Osmol.	A.GAP	Osm.GAP
$\bar{X}$	1.96	0.91	2.71	287.3	15.59	-0.44
DS (M)	0.36	0.08	0.60	13.37	6.59	19.61
$S^2(M)$	0.13	0.07	0.37	178.9	43.4	384.7
C.V.(M)%	18.57	9.21	22.47	4.65	42.28	
DS (P)	0.35	8.25	0.59	13.13	6.47	19.26
$S^2(P)$	0.12	0.006	0.35	172.59	41.93	371
C.V.(P)%	18.23	9.04	22.07	4.57	41.51	
Error Std. $\bar{X}$	0.06	0.01	0.11	2.52	1.24	3.70
Valor Mín.	1.11	0.79	1.54	248	-1.8	-53.5
Valor Máx.	2.62	1.11	4.34	310	35.4	27.8
Suma de Cuadrados	112.1	23.54	215.7	2317483	7985	10393
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	0.12	0.006	0.35	172.5	41.93	371
3 <sup>er</sup> Momento	-0.005	0.0004	0.09	-1856.5	95.3	-8061
C. Curtosis	2.41	3.13	3.20	3.85	5.45	3.82
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	5.71	7.42	1.71	14.28	6.28	6.85
p	0.33	0.19	0.88	0.01	0.27	0.23
n=28						

Las viscosidades medias en este grupo de estudio fueron de 0.91 mps para la viscosidad plasmática, y de 2.71 mps para la intraeritrocitaria. La osmolalidad, sigue presentando, al igual que en los otros grupos comentados hasta aquí, amplias diferencias, con valores máximos y mínimos de 310 y 248 mOsm/Kg, y con un valor medio de 287.3 mOsm/Kg. En lo referente a esta última variable. hay que decir que la aplicación de un test de bondad de ajuste, nos mostró valores de  $\chi^2$  experimental superiores a los de  $\chi^2$  teórica para un nivel de significación de  $p < 0.01$ . La aplicación de este mismo test a las restantes variables consignadas en la TABLA LXL, no ofreció valores numéricos en límites de significación estadística, como se puede apreciar en la parte inferior de la TABLA que estamos comentando. Los coeficientes de variación que se pueden consultar en la 4<sup>a</sup> línea de la referida TABLA indican en todos los casos escasa homogeneidad muestral. Si embargo, los errores típicos de la media fueron muy bajos para las variables cociente albúmina-globulina, viscosidad plasmática y viscosidad intraeritrocitaria, con valores numéricos de 0.06, 0.01 y 0.11 respectivamente.



TABLA LXLI: RECIEN NACIDOS POLIGLOBULICOS VARIABLES: Peso, E.G., test de Apgar.				
Estadist.	PERIODO NEONATAL PRECOZ			
	PESO	E.G.	APGAR-1	APGAR-5
$\bar{X}$	3101.8	273.27	7.99	9.36
DS (M)	290.47	15.31	1.54	1.02
$S^2(M)$	84376.3	234.4	2.40	1.05
C.V.(M)%	9.36	5.60	19.36	10.96
DS (P)	276.95	14.59	1.47	0.97
$S^2(P)$	76705	213.1	2.18	0.95
C.V.(P)%	8.92	5.34	18.46	10.45
Error Std. $\bar{X}$	87.58	4.61	0.46	0.30
Valor Mín.	2600	239	5	7
Valor Máx.	3630	296	9	10
Suma de Cuadrados	106677800	823802	727.9	975
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	76705.7	213.1	2.18	0.95
3 <sup>er</sup> Momento	2945598	-1830.6	-3.27	-1.27
C. Curtosis	2.47	3.68	2.29	3.54
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	7.18	8.63	31.90	30.45
p	0.20	0.12	$5.7 \times 10^{-6}$	$1.1 \times 10^{-5}$
n=11				

La definición del grupo de recién nacidos poliglobúlicos, como se explica en el capítulo de material y método, se realizó en base exclusivamente al hematocrito (superior a 60 %). La edad gestacional media de este grupo de estudio fue de 273.2 días, con un peso medio de 3101.8 g. Como ya se ha referido en otros grupos, las variables binomiales que nos definen el test de Apgar se comportan como una distribución normal, según se desprende del valor de  $\chi^2$  experimental (mayor que  $\chi^2$  teórica).

La homogeneidad muestral de cada una de estas variables se puede constatar en función del valor del coeficiente de variación, que en el modelo de TABLA que nos ocupa viene referida en la 4<sup>a</sup> línea; como podemos apreciar la variable más homogénea sería la edad gestacional, con un valor numérico de C.V. de 5.60. El error típico de la media más bajo lo encontramos referido para las variables Apgar al minuto y a los cinco minutos.

TABLA LXLII: RECIEN NACIDOS POLIGLOBULICOS VARIABLES: Hematológicas (I).			
Estadist.	PERIODO NEONATAL PRECOZ		
	HEM.	LEUC.	PLAQ.
$\bar{X}$	5.68	12.56	173.9
DS (M)	0.27	7.32	56.5
$S^2(M)$	0.07	53.61	3193
C.V.(M)%	4.76	58.2	32.49
DS (P)	0.25	6.98	53.87
$S^2(P)$	0.06	48.7	2902.8
C.V.(P)%	4.54	55.5	30.98
Error Std. $\bar{X}$	0.08	2.20	17.03
Valor Mín.	5.27	6.4	70
Valor Máx.	6.13	26.4	272
Suma de Cuadrados	356.6	2273.9	364619
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	0.06	48.73	2902.8
3 <sup>er</sup> Momento	0.0003	394.5	-15629
C. Curtosis	2.09	2.76	2.47
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	1.36	14.45	2.81
p	0.92	0.01	0.72
n=11			

Como se muestra en la TABLA LXLII, el valor medio del recuento de hematíes fue de 5.680.000, con valores comprendidos entre 5.270.000 y 6.130.000; los recuentos de leucocitos y plaquetas en este grupo, arrojaron las siguientes cifras: 12.560 y 173.900 como valores medios para leucocitos y plaquetas respectivamente. Tan sólo, el recuento leucocitario, parece ajustarse a una distribución normal,  $\chi^2$  igual a 14.45 ( $p < 0.01$ ). La morfología de las distribuciones de estas variables fue leptocúrtica en los tres casos considerados, con distribuciones más apuntadas para la variable recuento leucocitario. Los coeficientes de variación presentaron un valor numérico importante para la variable recuento de leucocitos, con un valor igual a 58.2. El error típico de la media más bajo se obtuvo para la variable recuento de hematíes con un valor numérico de 0.08; se comporta esta variable como la mejor definida por su media de cuantas figuran en la TABLA LXLII.

**TABLA LXLIII: RECIEN NACIDOS POLIGLOBULICOS  
VARIABLES: Hematológicas (II).**

Estadist.	PERIODO NEONATAL PRECOZ				
	VCM	HCM	CHCM	HB	HCTO.
$\bar{X}$	101.46	34.98	32.13	19.03	63.17
DS (M)	30.08	2.72	1.65	2.99	1.93
$S^2(M)$	905	7.4	2.74	89.9	3.75
C.V.(M)%	29.6	7.78	5.15	10.32	3.06
DS (P)	28.68	2.59	1.57	2.89	1.84
$S^2(P)$	822	6.74	2.49	81.76	3.4
C.V.(P)%	28.26	7.42	4.9	9.84	2.92
Error Std. $\bar{X}$	9.07	0.82	0.49	9.04	0.58
Valor Mín.	11.9	30.2	29.1	18.6	60.5
Valor Máx.	119	37.2	35.2	29.4	66.4
Suma de Cuadrados	122293	13535	11387	18268	43936
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	822.7	6.74	2.49	817.6	3.41
3 <sup>er</sup> Momento	-64132	-15.9	-0.88	66379	1.37
C. Curtosis	8.66	2.26	2.88	9.07	1.7
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	20.27	13	11.54	27.54	5.72
p	0.001	0.02	0.04	$4.4 \times 10^{-5}$	0.33
n=11					

El hematocrito medio de este grupo de recién nacidos poliglobúlicos fue de 63.17, con valores comprendidos entre 60.5 y 66.4. El VCM osciló entre 100.8 y 119, con un valor medio de 101.46. A excepción del hematocrito, todas las variables consideradas en la TABLA LXLIII, muestran una distribución normal, según se desprende de la realización de un test de bondad de ajuste  $\chi^2$  cuyos valores se detallan en la parte inferior de la TABLA.

El coeficiente de variación mínimo encontrado en estas variables fue el relativo a la variable concentración de hemoglobina corpuscular media, con un valor numérico de 5.15. El error típico de la media lo encontramos referido a las variables hemoglobina corpuscular media, concentración de hemoglobina corpuscular media y hematocrito, con valores numéricos de 0.82, 0.49 y 0.58 respectivamente.

Las distribuciones son leptocúrticas en todos los casos considerados, siendo más apuntadas para las variables volumen corpuscular medio y hemoglobina.

TABLA LXLIV: RECIEN NACIDOS POLIGLOBULICOS VARIABLES: Gasométricas.					
Estadist.	PERIODO NEONATAL PRECOZ				
	$pO_2$	$pCO_2$	pH	$sO_2$	$CO_3H^-$
$\bar{X}$	52.09	39.27	7.33	71.90	20.27
DS (M)	17.18	6.21	0.05	17.07	1.73
$S^2(M)$	295.29	38.61	0.003	291.4	3.01
C.V.(M)%	32.98	15.82	0.81	23.74	8.56
DS (P)	16.38	5.92	0.05	16.27	1.65
$S^2(P)$	268.4	35.10	0.003	264.9	2.74
C.V.(P)%	31.45	15.08	0.77	22.63	8.17
Error Std. $\bar{X}$	5.18	1.87	0.01	5.14	0.52
Valor Mín.	25	31	7.21	32	17
Valor Máx.	84	53	7.42	91	23
Suma de Cuadrados	32801	17352	591.4	59795	4550.9
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	268.4	35.1	0.003	264.9	2.74
3 <sup>er</sup> Momento	1384.8	192.9	$-7.8 \times 10^{-5}$	-4452.9	-0.90
C. Curtosis	2.48	3.37	2.79	3.70	2.37
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	2.81	5.72	1.36	4.27	5.72
p	0.72	0.33	0.92	0.51	0.33
n=11					

El valor medio del pH del grupo que nos estudia fue de 7.33, con valores comprendidos entre 7.21 y 7.42; en un primer análisis, se aprecia en estos datos una discreta tendencia a la acidosis en este grupo, si lo comparamos con los otros grupos de estudio. Los valores de carbónico máximos fueron de 53 torr, con un valor medio de 39.27 torr. Al igual que ocurría para otros grupos los valores más bajos de coeficiente de variación, de entre las variables gasométricas los encontramos para la variable pH, con un valor de 0.81; el error típico para esta variable fue de 0.01. Estos hechos nos demuestran una gran homogeneidad de las muestras para esta variable y una alta fiabilidad del estadígrafo media.

Tras realizar un test de bondad de ajuste a cada una de las variables consideradas en la TABLA LXLIV, encontramos que ninguna de estas variables puede ajustarse según una distribución normal. las distribuciones son leptocúrticas en todos los casos, más achatadas para la  $pO_2$  y el bicarbonato, con valores de coeficiente de curtosis de 2.48 y 2.37 respectivamente.

**TABLA LXLV: RECIEN NACIDOS POLIGLOBULICOS  
VARIABLES: Bioquímicas (I).**

Estadist.	PERIODO NEONATAL PRECOZ					
	Sodio	Potasio	Cloro	Calcio	Urea	Glucosa
$\bar{X}$	133.6	4.92	102.8	9.09	18.09	75.09
DS (M)	11.59	0.90	6.33	0.64	8.53	51.36
$S^2(M)$	134.5	0.81	40.07	0.41	72.89	2638.2
C.V.(M)%	8.68	18.33	6.15	7.05	47.19	68.40
DS (P)	11.05	0.86	6.03	0.61	8.14	48.97
$S^2(P)$	122.3	0.74	36.43	0.37	66.26	2398.4
C.V.(P)%	8.27	17.48	5.87	6.72	44.99	65.21
Error Std. $\bar{X}$	3.49	0.27	1.90	0.19	2.57	15.48
Valor Mín.	105	2.9	91	7.9	8	32
Valor Máx.	148.7	5.9	116.2	10	32	218
Suma de Cuadrados	197710.6	275.22	116647	913.2	4329	88408
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	122.3	0.74	36.43	0.37	66.26	2398.4
3 <sup>er</sup> Momento	-1847.8	-0.70	70.93	-0.12	153.29	247300
C. Curtosis	4.55	3.26	3.63	2.33	1.48	6.71
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	4.27	8.63	1.36	4.27	10.09	10.09
p	0.51	0.12	0.92	0.51	0.07	0.07
n=11						

Al igual que en otros grupos considerados hasta ahora los niveles medios de sodio y cloro, fueron discretamente inferiores, en este grupo, a los normales; según se muestra en la parte superior de la TABLA LXLV; el valor medio de sodio fue de 133.6 mEq/L y el de cloro de 102.8 mEq/L. Distribuciones ampliamente leptocúrticas para el sodio y glucosa, con coeficientes de curtosis de 4.55 y 6.71 respectivamente. Los coeficientes de variación más altos los encontramos para la urea y glucosa, con valores numéricos de 47.19 y 68.40; con un error estándar de la media de 2.57 y 15.48. El valor mínimo del error típico de la media lo encontramos referido para el calcio y el potasio, con valores numéricos de 0.19 y 0.27 respectivamente.

Tras realizar un test de bondad de ajuste, ninguna de las distribuciones consideradas se ajusta a la normalidad. Las distribuciones son leptocúrticas si bien más achatadas y próximas a una distribución normal estándar para la variable urea.

TABLA LXLVI: RECIEN NACIDOS POLIGLOBULICOS VARIABLES: Bioquímicas (II).						
Estadist.	PERIODO NEONATAL PRECOZ					
	Alb.	$\alpha_1$ -G.	$\alpha_2$ -G.	$\beta$ -G.	$\gamma$ -G.	P.Total
$\bar{X}$	3.6	0.23	0.51	0.7	0.76	5.84
DS (M)	0.74	0.04	0.10	0.24	0.24	1.07
$S^2$ (M)	0.54	0.002	0.01	0.05	0.05	1.15
C.V.(M)%	20.54	21.14	21.16	34.16	31.52	18.38
DS (P)	0.70	0.04	0.10	0.23	0.23	1.02
$S^2$ (P)	0.49	0.002	0.01	0.05	0.05	1.04
C.V.(P)%	19.59	20.16	20.17	32.57	30.05	17.53
Error Std. $\bar{X}$	0.22	0.01	0.03	0.07	0.07	0.32
Valor Mín.	2.63	0.15	0.31	0.39	0.34	4.08
Valor Máx.	5.2	0.31	0.63	1.06	1.06	8.05
Suma de Cuadrados	148.6	0.61	2.98	6.07	7.02	386.6
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	0.49	0.002	0.01	0.05	0.05	1.04
3 <sup>er</sup> Momento	0.27	$8.4 \times 10^{-6}$	-0.0005	0.0001	-0.005	0.57
C. Curtosis	3.12	2.11	1.97	1.52	1.94	3.15
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	5.72	1.36	8.63	5.72	2.81	8.63
p	0.33	0.92	0.12	0.33	0.72	0.12
n=11						

Según se muestra en la TABLA LXLVI, las proteínas totales presentan un rango amplio, con valores comprendidos entre 4.08 y 8.05 g/dl; el valor medio fue de 5.84. En un primer análisis, ninguna de las subfracciones proteicas aparece como claramente diferenciadora de las variables entre los grupos de estudio. Las distribuciones correspondientes no pueden aceptarse como normales:  $\chi^2$  experimental  $<$   $\chi^2$  teórica, en nuestro caso.

Como ya hemos apreciado en otros grupos para estas mismas variables, los coeficientes de variación se muestran elevados, lo que nos da una idea de la escasa homogeneidad interna de cada una de estas variables; el valor mínimo de los coeficientes de variación lo vemos referido para las proteínas totales, con un valor numérico de 18.38; los errores típicos de la media fueron en todos los casos considerados bajos, llama la atención la fracción  $\alpha_1$ -globulina, con un valor de 0.01. Las distribuciones son leptocúrticas en todos los casos, más apuntadas para la albúmina y las proteínas totales.

**TABLA LXLVII: RECIEN NACIDOS POLIGLOBULICOS**  
**VARIABLES: Hemorreológicas.**

Estadist.	PERIODO NEONATAL PRECOZ					
	$\frac{ALB.}{GLOB.}$	V.P.	V.I.	Osmol.	A.GAP	Osmol.GAP
$\bar{X}$	1.64	0.86	2.25	279	10.49	0.43
DS (M)	0.32	0.05	0.45	21.71	10.82	16.87
$S^2(M)$	0.10	0.002	0.20	471.39	139.7	284.6
C.V.(M)%	19.84	5.8	9.9	7.78	112.6	3858
DS (P)	0.31	0.04	0.42	20.7	11.27	16.08
$S^2(P)$	0.09	0.002	0.18	428.5	127.01	258.7
C.V.(P)%	18.91	5.53	19.01	7.41	107.4	3678
Error Std. $\bar{X}$	0.09	0.01	0.13	6.54	3.56	5.08
Valor Mín.	0.92	0.79	1.91	220	-18	-24.95
Valor Máx.	2.07	0.93	3.35	300	23	37
Suma de Cuadrados	30.95	8.28	58.16	860965	2607	2848
1 <sup>er</sup> Momento	0	0	0	0	0	0
2 <sup>o</sup> Momento	0.09	0.02	0.18	428	127	258.7
3 <sup>er</sup> Momento	-0.02	$-3.03 \times 10^{-5}$	0.11	-17239	-1889.9	1546
C. Curtosis	3.28	1.85	4.13	6.15	4.05	3.55
Bondad de Ajuste. $\chi^2$	4.27	2.81	8.63	7.18	4.27	8.63
p	0.51	0.72	0.12	0.20	0.51	0.12
n=11						

La viscosidad plasmática media en este grupo fue de 0.86 mps, con un rango comprendido entre 0.79 y 0.93 mps; en lo referente a la viscosidad intraeritrocitaria, el valor medio fue de 2.25 mps, con valores comprendidos entre 1.91 y 3.35 mps. La osmolalidad mostró un rango, si cabe más amplio que los grupos previos, comprendido entre 220 y 300.

Los coeficientes de variación más bajos los encontramos referidos a la viscosidad plasmática y a la viscosidad intraeritrocitaria, con valores numéricos de 5.8 y 9.9 respectivamente, si bien en un primer análisis estos valores pueden parecer superiores a los obtenidos para otros grupos. El error típico de la media, lo mismo que hemos comentado para otros grupos, lo encontramos referido a la viscosidad plasmática, con un valor de 0.01. Ninguna de estas variables, parece ajustarse a una distribución normal; como se deduce de la realización de un test de bondad de ajuste, cuyos valores de  $\chi^2$  se muestran en la parte inferior de la TABLA.

## 2 Inferencia estadística.

### 2.1 Análisis univariante.

#### Test de comparación de un conjunto de muestras independientes.

Paradójicamente y a pesar de que a priori el conjunto de variables seleccionadas en el presente proyecto se han de considerar "típicas variables biológicas" y por consiguiente deberían seguir la gran mayoría de ellas una distribución normal, la realidad, como se ha podido comprobar no fue así. Como por otra parte, el test de Barlett en una primera inspección ofrece así mismo claras diferencias entre los distintos grupos definidos, decidimos finalmente en aras de la coherencia estadística y la homogeneidad en el desarrollo matemático de los resultados, aplicar para cada una de las variables el "test no paramétrico de Kruskal-Wallis".

#### Aplicación del test de Kruskal-Wallis en muestras de cordón umbilical.

La necesidad de centrar el tema en los aspectos más importantes, recomendó hacer una primera depuración de variables al objeto de conocer las diferencias existentes entre cada uno de los grupos de variables:

- (a) **Hemorreológicas:** Viscosidad plasmática, viscosidad intraeritrocitaria, osmolalidad, anión GAP, osmolal GAP.
- (b) **Bioquímicas:** Albúmina,  $\alpha_1$ -globulinas,  $\alpha_2$ -globulinas,  $\beta$ -globulinas,  $\gamma$ -globulinas, proteínas totales.

Encontrándose los resultados que en cada caso concreto se describen.

- (i) **Viscosidad plasmática:** El análisis de la viscosidad plasmática, como variable fundamental en éste tipo de análisis ofreció un valor de "H" (estadígrafo empleado habitualmente en el tratamiento de Kruskal-Wallis), igual a 14.60. Teniendo en cuenta que se ajusta a una distribución  $\chi^2$  con k-1 grados de libertad (8-1=7), se podrá comprobar la existencia de diferencias significativas entre grupos al encontrar un valor de  $\chi^2$  teórico de 14.07.
- (ii) **Viscosidad intraeritrocitaria:** En el caso de esta variable en la TABLA LXLIX, el valor de H fue de 7.05; en consecuencia y para 7 grados de libertad, en que la  $\chi^2$  teórica sería de 14.07, permite afirmar que no existen diferencias significativas entre los grupos que se analizan.
- (iii) **Osmolalidad:** Es llamativo como el análisis global de esta variable expresada en mOsm/Kg, ofreció un valor de "H" en el test de Kruskal-Wallis de escasa magnitud (1.71), lo que en consecuencia permite afirmar que no existen diferencias significativas entre los ocho grupos incluidos en la TABLA C.



- (iv) **Anión GAP:** El concepto de vacío aniónico, considerado de gran interés, sobre todo en situaciones que cursan con acidosis, tampoco se mostró como una variable que permitiera diferenciar entre poblaciones distintas al analizar en muestras de cordón umbilical los ocho grupos de estudio que se muestran en la TABLA CI.
- (v) **Osmolal GAP:** De forma análoga a como ocurre en el caso anterior, esta variable tampoco permitió diferenciar entre la distribución grupal desarrollada al analizar muestras de cordón umbilical.
- (vi) **Albúmina:** Como queda claramente especificado en la TABLA CIII, la albúmina se mostró como una variable diferenciadora entre algunos de los grupos de estudio considerados. En el análisis global, el valor de H en el test de Kruskal-Wallis ofreció en términos numéricos una cifra de 47.18, por consiguiente, en términos estadísticos, altamente significativa ( $p < 0.0001$ ). La no igualdad entre el número de casos correspondientes a cada uno de los grupos, permitió que desarrollásemos una búsqueda posterior (mediante la aplicación de los criterios de penalización de Bonferroni), utilizando el procedimiento de todos con todos y obteniéndose en definitiva, unos valores de " $t_{exp.}$ " para cada una de las 20 posibles comparaciones, como se especifica con claridad en la mencionada TABLA. Entre estas, es necesario resaltar la existencia de diferencias significativas entre el grupo PRE-A y RNTN-A, con un valor de " $t_{exp.}$ " de 3.7 y  $p < 0.01$ . Resultado que llama especialmente la atención por dos razones:
- (a) Porque esta diferencia desaparece al considerar ambos grupos de recién nacido, pero sin S.F.A. ( $t = 2.24$ ;  $p$  NS).
  - (b) Al cambiar de vaso umbilical (grupo RNTS-V y PRES-V) con  $t = 2.17$ ; ( $p =$  NS).
- (vii)  **$\alpha_1$ globulinas:** Como se expresa en la TABLA CIV, el análisis de la fracción  $\alpha_1$ -globulina, no permitió diferenciar entre las distintas agrupaciones, con un valor de "H" de 12.21 ( $p =$  NS).
- (viii)  **$\alpha_2$ -globulinas:** En cambio, la fracción  $\alpha_2$ -globulina del proteinograma, por razones en principio, no conocidas, ofreció en el test global diferencias altamente significativas ( $H = 65.55$ ;  $p < 0.0001$ ). Diferencia que en comparaciones posteriores demuestran unos valores de " $t_{exp.}$ " de 4.48;  $p < 0.01$ , entre los grupos RNTN-A y PRE-A;  $t = 3.55$  ( $p < 0.01$ ) entre los grupos RNTS-A y PRES-A. Consideraciones que hablan con claridad sobre el papel de la edad gestacional (con independencia de la existencia o no de asfixia perinatal), en la composición proteica cualitativa del plasma, y en definitiva en el equilibrio hemorreológico interno. Aún más sorprendente nos parece el hecho de que estas consideraciones sean diferentes según el vaso umbilical que estudiemos.
- (ix)  **$\beta$ -globulinas:** El análisis de esta fracción, de mayor pH isoelectrico (5.5), que las hasta ahora consideradas, y como se puede advertir en la TABLA CVI, ofreció un valor de H de 27.72 ( $p < 0.01$ ).

A pesar de estos hallazgos y como se puede ver al realizar las comparaciones que bajo nuestro enfoque analítico y clínico son pertinentes, la TABLA CVI no muestra la existencia de diferencias significativas en las comparaciones posteriores al test de Kruskal-Wallis. Este hecho, se justifica porque en teoría existen otros posibles contrastes sin interés para el cumplimiento de los objetivos de este proyecto, que se especifican en la figura que desarrollamos al final de esta página.

- (x)  **$\gamma$ -globulinas:** En el caso de esta variable y como ya sucediera anteriormente en la fracción  $\alpha_2$ -globulina, encontramos diferencias significativas entre RNTN-A y PRE-A;  $t=4.01$ ,  $p<0.001$ . Aspectos que desaparecen por completo al considerar estos mismos grupos en vena umbilical, o entre estos mismos grupos con patología feto-neonatal asfíxica.
- (xi) **Proteínas totales:** La valoración y análisis en términos cuantitativos del conjunto de las fracciones proteicas, permitió diferenciar en el análisis global entre los distintos grupos de estudio:  $H=70.48$ ;  $p<0.0001$ . Existiendo en las comparaciones posteriores y como fiel reflejo de las variables anteriormente analizadas, diferencias entre las muestras de arteria umbilical; no así, entre las mismas muestras en vena umbilical. En términos numéricos, estas diferencias fueron, como se detalla en la TABLA CVIII: RNTN-A/PRE-A,  $t=4.96$ ;  $p<0.001$ . RNTS-A/PRES-A,  $t=3.23$ ;  $p<0.05$ .

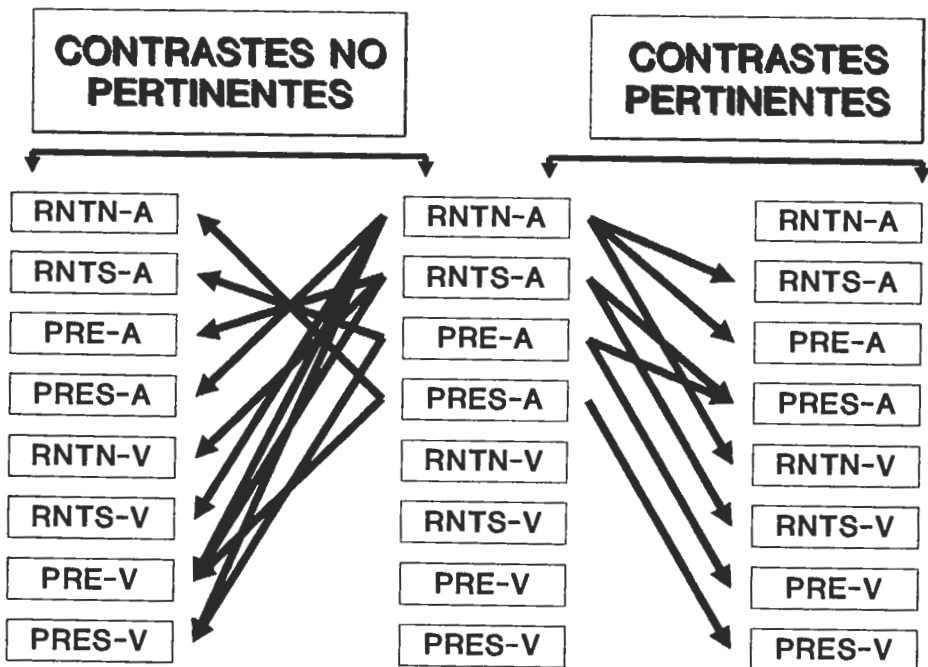


Fig. 32.- Esquema de los contrastes considerados pertinentes y no pertinentes de acuerdo con nuestro diseño experimental en muestras de cordón umbilical.

### Aplicación del test de Kruskal-Wallis en muestras obtenidas durante el periodo neonatal precoz.

- (i) **Viscosidad plasmática:** Es curioso como el estudio de esta variable hemorreológica, seguramente la más importante en el concepto básico en el que nos movemos, no ofrece diferencias significativas entre los grupos estudiados; aunque hay que hacer notar, que por el escaso número de pacientes incluidos en el grupo poliglobúlico ( $n=11$ ), y atendiendo al valor de " $t_{exp}$ ." igual a 1.56 y 1.88 respectivamente, es probable que en una muestra más amplia se encontrasen diferencias significativas.
- (ii) **Viscosidad intraeritrocitaria:** En cambio, al analizar este otro concepto hemorreológico, referido al interior del hematíe, si que encontramos diferencias significativas;  $H= 12.31$ ;  $p<0.05$ , que en las comparaciones posteriores evidenciaron claras diferencias entre poliglobúlicos y RN-A,  $t= 3.23$ ;  $p<0.05$ .
- (iii) **Osmolalidad:** Probablemente por las mismas razones que ya hemos comentado para las muestras de cordón umbilical, y como queda claramente expresado en la TABLA CXI, la osmolalidad no permitió diferenciar entre la distribución grupal que se considera;  $H= 1.26$ ;  $p = NS$ .
- (iv) **Anión GAP:** Al igual que en el caso anterior, el vacío aniónico o aniones no medibles, tampoco permitió establecer diferencias entre los 5 grupos de estudio incluidos en este análisis.
- (v) **Osmolal GAP:** Análogamente, y en la línea argumental que se viene exponiendo, este concepto algebraico, en el análisis global ofreció un valor de "H" igual a 1.60, por consiguiente sin diferencia entre los distintos grupos de estudio incluidos.
- (vi) **Albúmina:** Esta variable con un Pm de 69.000 y pH isoelectrico de 4.9, tampoco nos permite diferenciar entre RN-N o RN-A y poliglobúlicos, con un valor de "H" de 5;  $p = NS$  (TABLA CXIV).
- (vii)  **$\alpha_1$ -globulinas:** El estudio de esta fracción globulínica, ofreció resultados superponibles a los ya expresados para la albúmina, no encontrándose diferencias significativas en el test global;  $H= 8.25$ ;  $p NS$ , ni por supuesto en los contrastes posteriores.
- (viii)  **$\alpha_2$ ;  $\beta$ ;  $\gamma$ -globulinas y proteínas totales:** En estas fracciones globulínicas, como puede apreciarse en la TABLA CXVI, existe un test global con diferencias significativas,  $H= 13.65$ ;  $p<0.01$ ; diferencias que no se encuentran en los contrastes que posteriormente hemos adoptado como pertinentes.

En este nuevo orden de ideas y como se recogen en las TABLAS CXVII, CXVIII, CXIX, el análisis de las fracciones proteicas  $\alpha_2$ -globulina,  $\beta$ -globulina,  $\gamma$ -globulina, así como en el total de las proteínas plasmáticas, aunque se aprecian en el test global diferencias significativas:  $H= 14.63$ ;  $p<0.01$ ,  $H= 10.89$ ;  $p<0.05$  y  $H= 15.73$ ;  $p<0.01$ , para cada una de ellas respectivamente, los contrastes posteriores ofrecieron significación estadística, sólo para grupos no pertinentes.

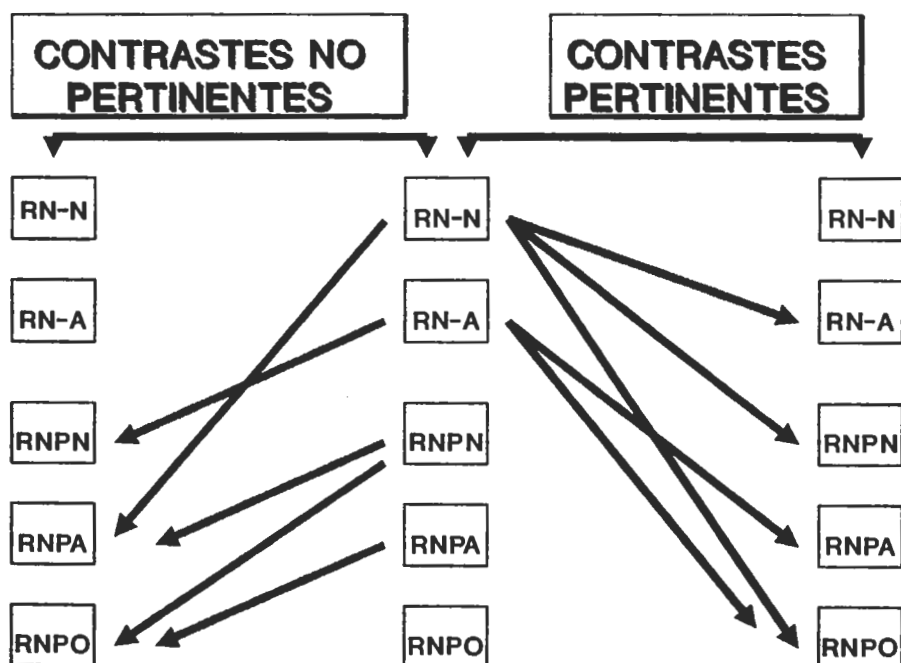


Fig. 33.- Esquema de las comparaciones que en nuestro diseño experimental se consideraron pertinentes y no pertinentes en muestras obtenidas durante el periodo neonatal precoz.

**TABLA LXLVIII: TEST DE COMPARACION DE MEDIAS  
(KRUSKAL-WALLIS) EN MUESTRAS DE CORDON UMBILICAL**

**VARIABLE: VISCOSIDAD PLASMATICA**

**TEST GLOBAL:**

H= 14.60; p < 0.05; G.L.: 7

Grupo	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
I	-	t=0.24 (n.s.)	t=1.51 (n.s.)	-	t=1.41 (n.s.)	-	-	-
II	t=0.24 (n.s.)	-	-	t=0.71 (n.s.)	-	t=0.35 (n.s.)	-	-
III	t=1.51 (n.s.)	-	-	t=0.65 (n.s.)	-	-	t=0.09 (n.s.)	-
IV	-	t=0.71 (n.s.)	t=0.65 (n.s.)	-	-	-	-	t=0.49 (n.s.)
V	t=1.41 (n.s.)	-	-	-	-	t=0.71 (n.s.)	t=2.84 (n.s.)	-
VI	-	t=0.35 (n.s.)	-	-	t=0.71 (n.s.)	-	-	t=1.58 (n.s.)
VII	-	-	t=0.09 (n.s.)	-	t=2.84 (n.s.)	-	-	t=0.15 (n.s.)
VIII	-	-	-	t=0.49 (n.s.)	-	-	t=0.15 (n.s.)	-

n.s.: no significativo; \*: p < 0.05; \*\*: p < 0.01; \*\*\* : p < 0.001.

Grupos: I (RNTN-A); II (RNTS-A); III (PRE-A); IV (PRES-A);

Grupos: V (RNTN-V); VI (RNTS-V); VII (PRE-V); VIII (PRES-V)

Siguiendo el procedimiento descrito con anterioridad, en la TABLA LXLVIII, como se puede comprobar, el análisis global de la variable viscosidad plasmática entre los grupos integrados por muestras de cordón umbilical, ofreció un test global (test de distribución libre de Kruskal-Wallis, por falta del criterio de normalidad) de 14.60, lo que permitió comprobar la existencia de significación estadística entre las posibles comparaciones de los distintos grupos incluidos en el estudio. Al realizar la aplicación de una  $t_{exp.}$  (siguiendo los criterios de Bonferroni), se obtienen los valores de  $t_{exp.}$  recogidos en cada una de las posibilidades de contrastes pertinentes incluidas en la TABLA, comprobándose que de los contrastes considerados no existen entre ellos diferencias significativas.

**TABLA LXLIX: TEST DE COMPARACION DE MEDIAS  
(KRUSKAL-WALLIS) EN MUESTRAS DE CORDON UMBILICAL**

**VARIABLE: VISCOSIDAD INTRAERITROCITARIA**

**TEST GLOBAL:**

H: 7.05; p NS; G.L.: 7

Grupo	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
I	-	t=0.44 (n.s.)	t=1.20 (n.s.)	-	t=0.71 (n.s.)	-	-	-
II	t=0.44 (n.s.)	-	-	t=0.83 (n.s.)	-	t=0.63 (n.s.)	-	-
III	t=1.20 (n.s.)	-	-	t=2.05 (n.s.)	-	-	t=0.53 (n.s.)	-
IV	-	t=0.83 (n.s.)	t=2.05 (n.s.)	-	-	-	-	t=0.45 (n.s.)
V	t=0.71 (n.s.)	-	-	-	-	t=0.44 (n.s.)	t=0.15 (n.s.)	-
VI	-	t=0.63 (n.s.)	-	-	t=0.44 (n.s.)	-	-	t=0.81 (n.s.)
VII	-	-	t=0.53 (n.s.)	-	t=0.15 (n.s.)	-	-	t=1.22 (n.s.)
VIII	-	-	-	t=0.45 (n.s.)	-	t=0.81 (n.s.)	t=1.22 (n.s.)	-

n.s.: no significativo; \* : p < 0.05; \*\* : p < 0.01; \*\*\* : p < 0.001.  
 Grupos: I (RNTN-A); II (RNTS-A); III (PRE-A); IV (PRES-A);  
 Grupos: V (RNTN-V); VI (RNTS-V); VII (PRE-V); VIII (PRES-V)

El análisis de la variable viscosidad intraeritrocitaria no muestra en el análisis global realizado diferencias significativas, como se deduce del hecho de que el valor de "H" es inferior al valor de  $\chi^2$  teórico (14.06), para los grados de libertad de esta distribución (k-1=7). No obstante, y siguiendo las premisas fijadas con anterioridad, se realizaron los contrastes dos a dos, utilizando para ello un test de Bonferroni. Como era de esperar tras el valor de "H" en el test global, no obtuvimos en los contrastes dos a dos, diferencias significativas en ningún caso.

TABLA C: TEST DE COMPARACION DE MEDIAS (KRUSKAL-WALLIS) EN MUESTRAS DE CORDON UMBILICAL								
VARIABLE: OSMOLALIDAD								
TEST GLOBAL: H= 1.71; p NS; G.L.: 7								
Grupo	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
I	-	t=0.32 (n.s.)	t=0.01 (n.s.)	-	t=0.41 (n.s.)	-	-	-
II	t=0.32 (n.s.)	-	-	t=0.13 (n.s.)	-	t=0.76 (n.s.)	-	-
III	t=0.01 (n.s.)	-	-	t=0.35 (n.s.)	-	-	t=0.05 (n.s.)	-
IV	-	t=0.13 (n.s.)	t=0.35 (n.s.)	-	-	-	-	t=0.33 (n.s.)
V	t=0.41 (n.s.)	-	-	-	-	t=0.86 (n.s.)	t=0.30 (n.s.)	-
VI	-	t=0.76 (n.s.)	-	-	t=0.86 (n.s.)	-	-	t=1.13 (n.s.)
VII	-	-	t=0.05 (n.s.)	-	t=0.30 (n.s.)	-	-	t=0.69 (n.s.)
VIII	-	-	-	t=0.05 (n.s.)	-	t=1.13 (n.s.)	t=0.69 (n.s.)	-

n.s.: no significativo; \* : p < 0.05; \*\* : p < 0.01; \*\*\* : p < 0.001.  
 Grupos: I (RNTN-A); II (RNTS-A); III (PRE-A); IV (PRES-A);  
 Grupos: V (RNTN-V); VI (RNTS-V); VII (PRE-V); VIII (PRES-V)

El valor de  $\chi^2$  teórico para la variable osmolalidad en muestras de cordón umbilical es de 14.06; en consecuencia, la aplicación de un test de Kruskal-Wallis que ofreció un valor del estadígrafo "H" igual a 1.71 (G.L.= 7), no nos permitió apreciar diferencias significativas en la comparación global entre grupos. De la realización de las comparaciones dos a dos no se observó un valor de " $t_{exp}$ " en ningún caso estadísticamente significativa, lo que por otra parte era de esperar después de obtenido el valor de "H" en el test global, igual a 1.71. El valor máximo de "t" encontrado al hacer los contrastes parciales correspondió a los grupos de pretérmino en vena umbilical, con y sin S.F.A., a los que correspondió un valor de "t" igual a 1.13.

TABLA CI: TEST DE COMPARACION DE MEDIAS (KRUSKAL-WALLIS) EN MUESTRAS DE CORDON UMBILICAL								
VARIABLE: ANION GAP								
TEST GLOBAL: H= 10.47; p NS; G.L.: 7								
Grupo	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
I	-	t=1.57 (n.s.)	t=0.77 (n.s.)	-	t=0.89 (n.s.)	-	-	-
II	t=1.57 (n.s.)	-	-	t=0.03 (n.s.)	-	t=0.75 (n.s.)	-	-
III	t=0.77 (n.s.)	-	-	t=1.75 (n.s.)	-	-	t=2.14 (n.s.)	-
IV	-	t=0.03 (n.s.)	t=1.75 (n.s.)	-	-	-	-	t=0.81 (n.s.)
V	t=0.89 (n.s.)	-	-	-	-	t=1.61 (n.s.)	t=1.69 (n.s.)	-
VI	-	t=0.75 (n.s.)	-	-	t=1.61 (n.s.)	-	-	t=0.37 (n.s.)
VII	-	-	t=2.14 (n.s.)	-	t=1.69 (n.s.)	-	-	t=0.67 (n.s.)
VIII	-	-	-	t=0.81 (n.s.)	-	t=0.37 (n.s.)	t=0.67 (n.s.)	-
n.s.: no significativo; * : $p < 0.05$ ; ** = $p < 0.01$ ; *** : $p < 0.001$ . Grupos: I (RNTN-A); II (RNTS-A); III (PRE-A); IV (PRES-A); Grupos: V (RNTN-V); VI (RNTS-V); VII (PRE-V); VIII (PRES-V)								

La comparación de la variable anión GAP en muestras de cordón umbilical, tampoco ofreció diferencias significativas al hacer un test global de Kruskal-Wallis, encontrándose un valor de "H" igual a 10.47, que puede apreciarse en la parte superior de la TABLA CI, y que resulta inferior al valor  $\chi^2$  teórico a un nivel de significación del 5 %.

Los contrastes posteriores dos a dos muestran valores de " $t_{exp}$ ." próximos a la significación estadística en las comparaciones entre arteria y vena umbilical de los grupos de pretérmino sin S.F.A. Con valores de  $t_{exp}$ . igual a 2.14 entre los grupos PRE-A y PRE-V.



TABLA CII: TEST DE COMPARACION DE MEDIAS (KRUSKAL-WALLIS) EN MUESTRAS DE CORDON UMBILICAL								
VARIABLE: OSMOLAL GAP								
TEST GLOBAL: H= 2.28; n.s.; G.L.: 7								
Grupo	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
I	-	t=0.86 (n.s.)	t=0.71 (n.s.)	-	t=1.42 (n.s.)	-	-	-
II	t=0.86 (n.s.)	-	-	t=0.02 (n.s.)	-	t=0.19 (n.s.)	-	-
III	t=0.71 (n.s.)	-	-	t=0.10 (n.s.)	-	-	t=0.19 (n.s.)	-
IV	-	t=0.02 (n.s.)	t=0.10 (n.s.)	-	-	-	-	t=0.04 (n.s.)
V	t=1.42 (n.s.)	-	-	-	-	t=0.25 (n.s.)	t=0.38 (n.s.)	-
VI	-	t=0.19 (n.s.)	-	-	t=0.25 (n.s.)	-	-	t=0.08 (n.s.)
VII	-	-	t=0.19 (n.s.)	-	t=0.38 (n.s.)	-	-	t=0.03 (n.s.)
VIII	-	-	-	t=0.04 (n.s.)	-	-	t=0.03 (n.s.)	-
n.s.: no significativo; * : p<0.05; ** : p<0.01; *** : p<0.001. Grupos: I (RNTN-A); II (RNTS-A); III (PRE-A); IV (PRES-A); Grupos: V (RNTN-V); VI (RNTS-V); VII (PRE-V); VIII (PRES-V)								

El valor de "H" para la comparación global siguiendo los criterios de Kruskal-Wallis, como puede apreciarse en la parte superior de la TABLA, fue de 2.28; muy por debajo de los límites de significación estadística para un nivel de significación de "p" inferior a 0.05, que como ya hemos comentado con anterioridad sería de 14.06.

**TABLA CIII: TEST DE COMPARACION DE MEDIAS  
(KRUSKAL-WALLIS) EN MUESTRAS DE CORDON UMBILICAL**

**VARIABLE: ALBUMINA**

**TEST GLOBAL:**

H= 47.18; p<0.0001; G.L.: 7

Grupo	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
I	-	t=0.74 (n.s.)	t=3.7 (**)	-	t=0.51 (n.s.)	-	-	-
II	t=0.74 (n.s.)	-	-	t=2.24 (n.s.)	-	t=0.59 (n.s.)	-	-
III	t=3.7 (**)	-	-	t=1.29 (n.s.)	-	-	t=0.36 (n.s.)	-
IV	-	t=2.24 (n.s.)	t=1.29 (n.s.)	-	-	-	-	t=0.47 (n.s.)
V	t=0.51 (n.s.)	-	-	-	-	t=0.90 (n.s.)	t=3.94 (**)	-
VI	-	t=0.59 (n.s.)	-	-	t=0.90 (n.s.)	-	-	t=2.17 (n.s.)
VII	-	-	t=0.36 (n.s.)	-	t=3.94 (**)	-	-	t=1.60 (n.s.)
VIII	-	-	-	t=0.47 (n.s.)	-	t=2.17 (n.s.)	t=1.60 (n.s.)	-

n.s.: no significativo; \* : p<0.05; \*\* : p<0.01; \*\*\* : p<0.001.

Grupos: I (RNTN-A); II (RNTS-A); III (PRE-A); IV (PRES-A);  
Grupos: V (RNTN-V); VI (RNTS-V); VII (PRE-V); VIII (PRES-V)

Las consideraciones realizadas en torno a la variable albúmina si ofrecieron datos estadísticos de consideración al obtener un valor del estadígrafo "H" de 47.18, muy superior al valor de  $\chi^2$  teórico, para un nivel de significación estadística de p<0.001.

Se realizó con posterioridad, como venimos realizando para las otras variables, un test de comparación parcial entre variables (dos a dos), siguiendo los criterios de Bonferroni. Destacamos como resultados de mayor interés la existencia de diferencias significativas entre los grupos de recién nacidos a término y pretérmino, independientemente de la existencia o no de S.F.A. en cada caso. Con un valor de t = 3.7, para arteria umbilical y t = 3.94, para vena umbilical respectivamente. En la parte inferior a estos valores se marcan en la TABLA CIII, con un asterisco el nivel de significación encontrado en cada caso (en ambos inferior a 0.01).

**TABLA CIV: TEST DE COMPARACION DE MEDIAS  
(KRUSKAL-WALLIS) EN MUESTRAS DE CORDON UMBILICAL**

**VARIABLE: ALFA-1 GLOBULINAS**

**TEST GLOBAL:**

H= 12.21; p NS; G.L.: 7

Grupo	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
I	-	t=1.66 (n.s.)	t=1.38 (n.s.)	-	t=0.05 (n.s.)	-	-	-
II	t=1.66 (n.s.)	-	-	t=0.98 (n.s.)	-	t=0.34 (n.s.)	-	-
III	t=1.38 (n.s.)	-	-	t=1.41 (n.s.)	-	-	t=1.08 (n.s.)	-
IV	-	t=0.98 (n.s.)	t=1.41 (n.s.)	-	-	-	-	t=0.60 (n.s.)
V	t=0.05 (n.s.)	-	-	-	-	t=1.34 (n.s.)	t=0.48 (n.s.)	-
VI	-	t=0.34 (n.s.)	-	-	t=1.34 (n.s.)	-	-	t=0.09 (n.s.)
VII	-	-	t=1.08 (n.s.)	-	t=0.48 (n.s.)	-	-	t=1.44 (n.s.)
VIII	-	-	-	t=0.6 (n.s.)	-	-	t=1.44 (n.s.)	-

n.s.: no significativo; \* :  $p < 0.05$ ; \*\* :  $p < 0.01$ ; \*\*\* :  $p < 0.001$ .

Grupos: I (RNTN-A); II (RNTS-A); III (PRE-A); IV (PRES-A);

Grupos: V (RNTN-V); VI (RNTS-V); VII (PRE-V); VIII (PRES-V)

Como figura en la parte superior de la TABLA que nos ocupa, el valor de "H" para la variable  $\alpha_1$ -globulina, es de 12.21, valor inferior a al valor de  $\chi^2$  teórico para un nivel de significación estadística de 5 %, valor que como ya hemos referido en otros apartados para 7 G.L. es de 14.06.

TABLA CV: TEST DE COMPARACION DE MEDIAS (KRUSKAL-WALLIS) EN MUESTRAS DE CORDON UMBILICAL								
VARIABLE: ALFA-2 GLOBULINAS								
TEST GLOBAL: H= 65.55; p<0.0001; G.L.: 7								
Grupo	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
I	-	t=1.30 (n.s.)	t=4.48 (***)	-	t=0.08 (n.s.)	-	-	-
II	t=1.30 (n.s.)	-	-	t=3.55 (**)	-	t=0.09 (n.s.)	-	-
III	t=4.48 (***)	-	-	t=0.97 (n.s.)	-	-	t=1.27 (n.s.)	-
IV	-	t=3.55 (**)	t=0.97 (n.s.)	-	-	-	-	t=0.12 (n.s.)
V	t=0.08 (n.s.)	-	-	-	-	t=1.48 (n.s.)	t=3.41 (*)	-
VI	-	t=0.09 (n.s.)	-	-	t=1.48 (n.s.)	-	-	t=3.78 (**)
VII	-	-	t=1.27 (n.s.)	-	t=3.41 (*)	-	-	t=0.06 (n.s.)
VIII	-	-	-	t=0.12 (n.s.)	-	t=3.78 (**)	t=0.06 (n.s.)	-
n.s.: no significativo; * : p<0.05; ** : p<0.01; *** : p<0.001. Grupos: I (RNTN-A); II (RNTS-A); III (PRE-A); IV (PRES-A); Grupos: V (RNTN-V); VI (RNTS-V); VII (PRE-V); VIII (PRES-V)								

La realización de un test global de Kruskal-Wallis permitió encontrar diferencias significativas en la comparación de la variable  $\alpha_2$ -globulina, con un valor de "H" de 65.55 (p<0.0001). Se realizaron a continuación los contrastes pertinentes entre los grupos incluidos en el test global, a fin de buscar diferencias entre grupos; utilizamos para ello un test de Bonferroni. La fracción proteica  $\alpha_2$ -globulina, ofrece en el análisis de Bonferroni diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de recién nacidos a término y pretérmino, tanto en arteria como en vena umbilical. La comparación del grupo de recién nacidos a término y pretérmino ofrece en el test de Bonferroni los siguientes valores: a) Sin evidencia de S.F.A.: t = 4.48 (p<0.001) para arteria umbilical y t = 3.41 (p<0.05) en vena umbilical. b) Evidencia de S.F.A.: t = 3.55 (p<0.01) en arteria umbilical y t = 3.78 (p<0.01) en vena umbilical. La existencia de S.F.A., no comporta diferencias estadísticas entre grupo en ningún caso.

TABLA CVI: TEST DE COMPARACION DE MEDIAS (KRUSKAL-WALLIS) EN MUESTRAS DE CORDON UMBILICAL								
VARIABLE: BETA GLOBULINAS								
TEST GLOBAL: H= 27.72; p<0.001; G.L.: 7								
Grupo	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
I	-	t=1.33 (n.s.)	t=1.95 (n.s.)	-	t=1.38 (n.s.)	-	-	-
II	t=1.33 (n.s.)	-	-	t=2.18 (n.s.)	-	t=0.78 (n.s.)	-	-
III	t=1.95 (n.s.)	-	-	t=0.37 (n.s.)	-	-	t=1.67 (n.s.)	-
IV	-	t=2.18 (n.s.)	t=0.37 (n.s.)	-	-	-	-	t=0.35 (n.s.)
V	t=1.38 (n.s.)	-	-	-	-	t=1.80 (n.s.)	t=2.04 (n.s.)	-
VI	-	t=0.78 (n.s.)	-	-	t=1.80 (n.s.)	-	-	t=1.97 (n.s.)
VII	-	-	t=1.67 (n.s.)	-	t=2.04 (n.s.)	-	-	t=0.98 (n.s.)
VIII	-	-	-	t=0.35 (n.s.)	-	t=1.97 (n.s.)	t=0.98 (n.s.)	-
n.s.: no significativo; * : p<0.05; ** : p<0.01; *** : p<0.001. Grupos: I (RNTN-A); II (RNTS-A); III (PRE-A); IV (PRES-A); Grupos: V (RNTN-V); VI (RNTS-V); VII (PRE-V); VIII (PRES-V)								

El análisis de la variable  $\beta$ -globulina, ofreció un valor del estadígrafo "H" igual a 27.72, con un nivel de significación estadística de  $p < 0.001$ . Recordamos que el valor de  $\chi^2$  para un nivel de significación de  $p < 0.001$ , igual a 24.32. Llama especialmente la atención que al realizar los contrastes ulteriores dos a dos, no observamos diferencias significativas entre grupos; hecho que se explica por la existencia de diferencias significativas en contrastes considerados a priori no pertinentes, de acuerdo con nuestro diseño experimental, hechos que se representan con claridad en la figura 32.

TABLA CVII: TEST DE COMPARACION DE MEDIAS (KRUSKAL-WALLIS) EN MUESTRAS DE CORDON UMBILICAL								
VARIABLE: GAMMA GLOBULINAS								
TEST GLOBAL: H= 33.51; p<0.0001; G.L.: 7								
Grupo	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
I	-	t=0.53 (n.s.)	t=4.01 (***)	-	t=0.47 (n.s.)	-	-	-
II	t=0.53 (n.s.)	-	-	t=1.93 (n.s.)	-	t=0.69 (n.s.)	-	-
III	t=4.01 (***)	-	-	t=0.82 (n.s.)	-	-	t=1.60 (n.s.)	-
IV	-	t=1.93 (n.s.)	t=0.82 (n.s.)	-	-	-	-	t=0.18 (n.s.)
V	t=0.47 (n.s.)	-	-	-	-	t=0.60 (n.s.)	t=2.34 (n.s.)	-
VI	-	t=0.69 (n.s.)	-	-	t=0.60 (n.s.)	-	-	t=2.70 (n.s.)
VII	-	-	t=1.60 (n.s.)	-	t=2.34 (n.s.)	-	-	t=0.36 (n.s.)
VIII	-	-	-	t=0.18 (n.s.)	-	t=2.70 (n.s.)	t=0.36 (n.s.)	-
n.s.: no significativo; * : p<0.05; ** : p<0.01; *** : p< 0.001. Grupos: I (RNTN-A); II (RNTS-A); III (PRE-A); IV (PRES-A); Grupos: V (RNTN-V); VI (RNTS-V); VII (PRE-V); VIII (PRES-V)								

La variable  $\gamma$ -globulina presenta un valor de "H" igual a 33.51, que nos remonta a un nivel de significación estadística de  $p < 0.001$ ; al ser superior al valor de  $\chi^2$  teórico para este nivel de significación, que se cifra en 24.32. Con posterioridad a la obtención del valor del test global, se realizaron contrastes entre grupos con la finalidad de averiguar cuales de ellos eran estadísticamente diferentes. Se utilizó para este fin un análisis de Bonferroni, del que se obtuvo el siguiente resultado de interés: Un valor de "t" igual a 4.01 ( $p < 0.001$ ), en la comparación entre los grupos de recién nacidos a término y pretérmino sin S.F.A. cuando los consideramos en arteria umbilical; no observamos diferencias de interés cuando consideramos estos mismos grupos en vena umbilical.

TABLA CVIII: TEST DE COMPARACION DE MEDIAS (KRUSKAL-WALLIS) EN MUESTRAS DE CORDON UMBILICAL								
VARIABLE: PROTEINAS TOTALES								
TEST GLOBAL: H= 70.48; p<0.0001; G.L.: 7								
Grupo	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
I	-	t=1.16 (n.s.)	t=4.96 (***)	-	t=0.14 (n.s.)	-	-	-
II	t=1.16 (n.s.)	-	-	t=3.23 (*)	-	t=0.20 (n.s.)	-	-
III	t=4.96 (***)	-	-	t=1.57 (n.s.)	-	-	t=1.35 (n.s.)	-
IV	-	t=3.23 (*)	t=1.57 (n.s.)	-	-	-	-	t=0.31 (n.s.)
V	t=0.14 (n.s.)	-	-	-	-	t=1.24 (n.s.)	t=4.04 (***)	-
VI	-	t=0.20 (n.s.)	-	-	t=1.24 (n.s.)	-	-	t=3.03 (n.s.)
VII	-	-	t=1.35 (n.s.)	-	t=4.04 (***)	-	-	t=1.10 (n.s.)
VIII	-	-	-	t=0.31 (n.s.)	-	t=3.03 (n.s.)	t=1.10 (n.s.)	-
n.s.: no significativo; * : p<0.05; ** : p<0.01; *** : p<0.001. Grupos: I (RNTN-A); II (RNTS-A); III (PRE-A); IV (PRES-A); Grupos: V (RNTN-V); VI (RNTS-V); VII (PRE-V); VIII (PRES-V)								

Para la variable proteínas totales el test de comparación global ofreció un valor de "H" de 70.48 ( $p < 0.001$ ). Se realizaron con posterioridad contrastes dos a dos, al igual que hemos venido haciendo para las otras variables, encontrándose valores de "t" estadísticamente significativos para la comparación entre los grupos término y pretérmino sin S.F.A., tanto en arteria umbilical,  $t=4.96$  ( $p < 0.001$ ); como en vena umbilical,  $t=4.04$  ( $p < 0.001$ ). La comparación entre los grupos de recién nacidos término y pretérmino con S.F.A. ofreció igualmente diferencias significativas,  $t=3.23$  ( $p < 0.05$ ) en arteria umbilical, no encontrándose diferencias entre estos mismos grupos en vena umbilical.

**TABLA CIX: TEST DE COMPARACION DE MEDIAS  
(KRUSKAL-WALLIS) EN MUESTRAS DE RECIEN NACIDO  
DURANTE EL PERIODO NEONATAL PRECOZ**

**VARIABLE: VISCOSIDAD PLASMATICA**

**TEST GLOBAL:**

H= 3.97; p NS; G.L.: 4

Grupo	IX	X	XI	XII	XIII
IX	-	t=0.50 (n.s.)	t=0.27 (n.s.)	-	t=1.56 (n.s.)
X	t=0.50 (n.s.)	-	-	t=0.53 (n.s.)	t=1.88 (n.s.)
XI	t=0.27 (n.s.)	-	-	t=0.24 (n.s.)	-
XII	-	t=0.53 (n.s.)	t=0.24 (n.s.)	-	-
XIII	t=1.56 (n.s.)	t=1.88 (n.s.)	-	-	-

n.s.: no significativo; \* : p<0.05; \*\* : p<0.01; \*\*\* : p<0.001.  
Grupo: IX (RN-N); X (RN-A); XI (RNP-N); XII (RNP-A); XIII (RNPO)

Del análisis que se hizo de la variable viscosidad plasmática durante el periodo neonatal precoz resultó un valor de "H" en el test de global de 3.97, como se puede comprobar en la parte superior de la tabla que estamos comentando; valor muy inferior al mínimo valor de  $\chi^2$  para un nivel de significación estadística de  $p < 0.05$  y 4 grados de libertad, y que como se puede comprobar en las tablas para esta distribución es igual a 9.48. Como hemos venido realizando en las otras variables y los otros grupos en estudio se realizó con posterioridad un estudio de contrastes parciales dos a dos, utilizamos para ello un test de Bonferroni, al ser el número de casos de cada grupo a comparar diferente; como era de esperar no se encontraron diferencias entre grupos en los contrastes considerados pertinentes y que se reflejan con claridad en la fig. 33.



TABLA CX: TEST DE COMPARACION DE MEDIAS (KRUSKAL-WALLIS) EN MUESTRAS DE RECIEN NACIDO DURANTE EL PERIODO NEONATAL PRECOZ					
VARIABLE: VISCOSIDAD INTRAERITROCITARIA					
TEST GLOBAL: H= 12.31; p<0.05; G.L.: 4					
Grupo	IX	X	XI	XII	XIII
IX	-	t=2.07 (n.s.)	t=0.74 (n.s.)	-	t=1.61 (n.s.)
X	t=2.07 (n.s.)	-	-	t=0.95 (n.s.)	t=3.23 (*)
XI	t=0.74 (n.s.)	-	-	t=0.23 (n.s.)	-
XII	-	t=0.95 (n.s.)	t=0.23 (n.s.)	-	-
XIII	t=1.61 (n.s.)	t=3.23 (*)	-	-	-
n.s.: no significativo; * : p<0.05; ** : p<0.01; *** : p<0.001. Grupo: IX (RN-N); X (RN-A); XI (RNP-N); XII (RNP-A); XIII (RNPO)					

La variable viscosidad intraeritrocitaria se comporta en los contrastes globales y parciales de forma muy peculiar. La realización de un test de comparación global entre grupos mediante un test no paramétrico de Kruskal-Wallis mostró un valor de "H" de 12.31, valor superior al valor mínimo de  $\chi^2$  para un nivel de significación estadística de  $P < 0.05$  y cuatro grados de libertad, que como hemos referido para la TABLA anterior es de 9.48; podemos afirmar por tanto que  $\chi^2$  teórica  $< H_{exp.}$ . Estas diferencias estadísticamente significativas en el test global parecen realizarse sobre todo a expensas de los grupos de recién nacido a término con acidosis y los grupos de recién nacidos poliglobúlicos. Estos hechos se deducen fácilmente después de realizar los contrastes dos a dos que nos hemos prefijado como pertinentes en nuestro diseño experimental. El valor de  $t_{exp.}$  que puede consultarse en la parte inferior de la TABLA CX fue de 3.23, siendo el valor de "t" teórica para (f:k) y  $f \rightarrow \infty$  igual a 2.81.

TABLA CXI: TEST DE COMPARACION DE MEDIAS (KRUSKAL-WALLIS) EN MUESTRAS DE RECIEN NACIDO DURANTE EL PERIODO NEONATAL PRECOZ					
VARIABLE: OSMOLALIDAD					
TEST GLOBAL: H= 1.26; p NS; G.L.: 4					
Grupo	IX	X	XI	XII	XIII
IX	-	t=0.22 (n.s.)	t=0.32 (n.s.)	-	t=0.91 (n.s.)
X	T=0.22 (n.s.)	-	-	t=0.38 (n.s.)	t=0.70 (n.s.)
XI	t=0.32 (n.s.)	-	-	t=0.45 (n.s.)	-
XII	-	t=0.38 (n.s.)	t=0.45 (n.s.)	-	-
XIII	t=0.91 (n.s.)	t=0.70 (n.s.)	-	-	-
n.s.: no significativo; * : p<0.05; ** : p<0.01; *** : p<0.001. Grupo: IX (RN-N); X (RN-A); XI (RNP-N); XII (RNP-A); XIII (RNPO)					

Del análisis global de la variable osmolalidad no pudieron extraerse diferencias grupales de interés durante el periodo neonatal, obteniéndose un valor de "H" igual a 1.26; valor muy inferior al valor de  $\chi^2$  teórica para la distribución. Hecho en cierto modo superponible al que ya describiéramos para los grupos de cordón umbilical.

Como era previsible los contrastes parciales entre grupos no ofrecieron tampoco diferencias significativas; incluso, los valores de  $t_{exp.}$  que se encontraron en todos los casos fueron extremadamente bajos, como puede comprobarse fácilmente en la TABLA que nos ocupa, en todos los casos inferior a 1.

**TABLA CXII: TEST DE COMPARACION DE MEDIAS  
(KRUSKAL-WALLIS) EN MUESTRAS DE RECIEN NACIDO  
DURANTE EL PERIODO NEONATAL PRECOZ**

**VARIABLE: ANION GAP**

**TEST GLOBAL:**

H= 6.07; p NS; G.L.: 4

Grupo	IX	X	XI	XII	XIII
IX	-	t=2.11 (n.s.)	t=1.83 (n.s.)	-	t=0.16 (n.s.)
X	t=2.11 (n.s.)	-	-	t=0.94 (n.s.)	t=1.58 (n.s.)
XI	t=1.83 (n.s.)	-	-	t=0.54 (n.s.)	-
XII	-	t=0.94 (n.s.)	t=0.54 (n.s.)	-	-
XIII	t=0.16 (n.s.)	t=1.58 (n.s.)	-	-	-

n.s.: no significativo; \* :  $p < 0.05$ ; \*\* :  $p < 0.01$ ; \*\*\* :  $p < 0.001$ .

Grupo: IX (RN-N); X (RN-A); XI (RNP-N); XII (RNP-A); XIII (RNPO)

Un hecho mas dificilmente explicable es la no existencia de diferencias estadísticas entre los grupos de neonatos con y sin acidosis en relación a la variable anión GAP. El concepto de vacio aniónico esta intimamente relacionado con el equilibrio existente entre aniones y cationes, por lo que no se entiende demasiado bien como de la realización de un test global obtenemos un valor de "H" igual a  $6.07 <$  al valor de  $\chi^2$  para un nivel de significación de  $p < 0.05$ , igual a 9.48. Circunstancia que sin lugar a dudas sería diferente si se incrementase el número de casos incluidos en cada uno de estos grupos.

Como era de esperar, los contrastes posteriores dos a dos, tampoco mostraron valores de "t" en límites de significación estadística, siendo el valor mas alto encontrado de 2.11, resultante de la comparación de los grupos de recién nacidos a término con y sin acidosis, como puede apreciarse en el extremo superior izquierdo de la TABLA.

**TABLA CXIII: TEST DE COMPARACION DE MEDIAS  
(KRUSKAL-WALLIS) EN MUESTRAS DE RECIEN NACIDOS  
DURANTE EL PERIODO NEONATAL PRECOZ**

**VARIABLE: OSMOLAL GAP**

**TEST GLOBAL:**

H= 1.60; p NS; G.L.: 4

Grupo	IX	X	XI	XII	XIII
IX	-	t=0.97 (n.s.)	t= 0.83 (n.s.)	-	t=0.35 (n.s.)
X	t=0.97 (n.s.)	-	-	t=1.00 (n.s.)	t=0.50 (n.s.)
XI	t=1.61 (n.s.)	-	-	t=0.79 (n.s.)	-
XII	-	t=1.00 (n.s.)	t=0.79 (n.s.)	-	-
XIII	t=0.35 (n.s.)	t=0.50 (n.s.)	-	-	-

n.s.: no significativo; \* :  $p < 0.05$ ; \*\* :  $p < 0.01$ ; \*\*\* :  $p < 0.001$ .

Grupo: IX (RN-N); X (RN-A); XI (RNP-N); XII (RNP-A); XIII (RNPO)

La variable osmolal GAP, definida como la diferencia entre la osmolalidad medida y la calculada o teórica, tampoco ofreció valores estadísticamente significativos en el estudio de comparación global entre grupos; obteniéndose un valor de "H" igual a 1.60, inferior al valor de  $\chi^2$  para un nivel de  $p < 0.05$  y 4 grados de libertad, igual a 9.48. Los contrastes dos a dos no ofrecieron en ningún caso diferencias estadísticamente significativas entre grupos, como se deduce de los valores de "t" que se muestran en la TABLA.

**TABLA CXIV: TEST DE COMPARACION DE MEDIAS  
(KRUSKAL-WALLIS) EN MUESTRAS DE RECIEN NACIDOS  
DURANTE EL PERIODO NEONATAL PRECOZ**

**VARIABLE: ALBUMINA**

**TEST GLOBAL:**

H= 5.00; p NS; G.L.: 4

Grupo	IX	X	XI	XII	XIII
IX	-	t=0.46 (n.s.)	t=1.09 (n.s.)	-	t=0.24
X	t=0.46 (n.s.)	-	-	t=1.42 (n.s.)	t=0.16 (n.s.)
XI	t=1.09 (n.s.)	-	-	t=0.47 (n.s.)	-
XII	-	t=1.42 (n.s.)	t=0.47 (n.s.)	-	-
XIII	t=0.24 (n.s.)	t=0.16 (n.s.)	-	-	-

n.s.: no significativo; \* : p<0.05; \*\* : p<0.01; \*\*\* : p<0.001.

Grupo: IX (RN-N); X (RN-A); XI (RNP-N); XII (RNP-A); XIII (RNPO)

La albúmina tampoco mostró valores de "H" en el análisis global estadísticamente significativos. Como puede apreciarse en el cuadrante superior-izquierdo de la TABLA CXIV, el valor de "H" fue de 5, inferior al valor de  $\chi^2$  teórica de 9.48 para un valor de  $p < 0.05$ .

Los contrastes inmediatos dos a dos, tampoco permitieron encontrar diferencias entre grupos durante el periodo neonatal precoz, siendo el valor de "t" máximo encontrado de 1.42, resultante de la comparación de grupos de recién nacido a término y pértérmino con acidosis.

**TABLA CXV: TEST DE COMPARACION DE MEDIAS  
(KRUSKAL-WALLIS EN MUESTRAS DE RECIEN NACIDO  
DURANTE EL PERIODO NEONATAL PRECOZ**

**VARIABLE: ALFA-1 GLOBULINAS**

**TEST GLOBAL:**

H= 8.25; p NS; G.L.: 4

Grupo	IX	X	XI	XII	XIII
IX	-	t=0.03 (n.s.)	t=0.87 (n.s.)	-	t=0.10 (n.s.)
X	t=0.03 (n.s.)	-	-	t=1.84 (n.s.)	t=0.07 (n.s.)
XI	t=0.87 (n.s.)	-	-	t=2.37 (n.s.)	-
XII	-	t=1.84 (n.s.)	t=2.37 (n.s.)	-	-
XIII	t=0.10 (n.s.)	t=0.07 (n.s.)	-	-	-

n.s.: no significativo; \* :  $p < 0.05$ ; \*\* :  $p < 0.01$ ; \*\*\* :  $p < 0.001$ .

Grupo: IX (RN-N); X (RN-A); XI (RNP-N); XII (RNP-A); XIII (RNPO)

La fracción proteica alfa-1-globulina, no muestra en el test global diferencias entre grupos; de forma algo similar a lo que ya describiéramos para esta misma variable en los grupos de cordón umbilical, el valor de "H" se sitúa próximo a los límites de significación estadística, con un valor de 8.25, frente al valor de 9.48, necesario para admitir un nivel de significación estadística del 1 %. Podríamos pensar que tal vez aumentando el número de muestras en cada uno de los grupos, pero en especial en el grupo de pretérminos, podrían obtenerse diferencias significativas entre los grupos.

La realización de los contrastes parciales entre grupos ofreció como datos de interés un valor de "t" de 2.37 resultante de la comparación entre los grupos de pretérmino con y sin acidosis; recordamos el valor de "t" teórica para un nivel de significación del 5 %, que sería de 2.81; llama la atención el valor de "t" para la comparación entre los grupos de recién nacidos a término según tengan o no acidosis, en nuestro estudio igual a 0.03, como puede apreciarse en el cuadrante superior-izquierdo de la TABLA.

**TABLA CXVI: TEST DE COMPARACION DE MEDIAS (KRUSKAL-WALLIS) EN MUESTRAS DE RECIEN NACIDO DURANTE EL PERIODO NEONATAL PRECOZ**

**VARIABLE: ALFA-2 GLOBULINAS**

**TEST GLOBAL:**

H= 13.65; p<0.01; G.L.: 4

Grupo	IX	X	XI	XII	XIII
IX	-	t=0.31 (n.s.)	t=0.19 (n.s.)	-	t=0.77 (n.s.)
X	t=0.31 (n.s.)	-	-	t=2.32 (n.s.)	t=0.99 (n.s.)
XI	t=0.19 (n.s.)	-	-	t=1.93 (n.s.)	-
XII	-	t=2.32 (n.s.)	t=1.93 (n.s.)	-	-
XIII	t=0.77 (n.s.)	t=0.99 (n.s.)	-	-	-

n.s.: no significativo; \* : p<0.05; \*\* : p<0.01; \*\*\* : p<0.001.

Grupo: IX (RN-N); X (RN-A); XI (RNP-N); XII (RNP-A); XIII (RNPO)

La fracción alfa-2-globulinas, igual que describiéramos para los grupos de cordón umbilical, mostró valores de "H" igual a 13.65, estadísticamente significativos para un nivel de significación inferior al 1 %. Recordamos el valor de  $\chi^2$  para 4 grados de libertad y un valor de p < a 0.01, igual a 13.27.

Llama la atención el hecho de que al realizar los contrastes parciales que según los objetivos que nos habíamos propuesto en nuestro diseño experimental, no encontrásemos diferencias significativas entre grupos, a pesar de las diferencias claras entre grupos en el test global. Este hecho, se ha explicado ya en otro apartado de éste mismo capítulo, y obedece al hecho de que existirían diferencias estadísticamente significativas entre grupos sin interés comparativo alguno.

**TABLA CXVII: TEST DE COMPARACION DE MEDIAS (KRUSKAL-WALLIS) EN MUESTRAS DE RECIEN NACIDO DURANTE EL PERIODO NEONATAL PRECOZ**

**VARIABLE: BETA GLOBULINAS**

**TEST GLOBAL:**

H= 14.63; p< 0.01; G.L.: 4

Grupo	IX	X	XI	XII	XIII
IX	-	t=0.84 (n.s.)	t=1.25 (n.s.)	-	t=0.06 (n.s.)
X	t=0.84 (n.s.)	-	-	t=2.22 (n.s.)	t=0.78 (n.s.)
XI	t=1.25 (n.s.)	-	-	t=1.35 (n.s.)	-
XII	-	t=2.22 (n.s.)	t=1.35 (n.s.)	-	-
XIII	t=0.06 (n.s.)	t=0.78 (n.s.)	-	-	-

n.s.: no significativo; \* : p< 0.05; \*\* : p< 0.01; \*\*\* : p< 0.001.  
Grupo: IX (RN-N); X (RN-A); XI (RNP-N); XII (RNP-A); XIII (RNPO)

La fracción beta-globulina, igual que describiéramos para los grupos de cordón umbilical, mostró valores de "H" igual a 14.63, estadísticamente significativos para un nivel de significación inferior al 1 %. Recordamos el valor de  $\chi^2$  para 4 grados de libertad y un valor de p < a 0.01, igual a 13.27.

Llama la atención el hecho de que al realizar los contrastes parciales que según los objetivos que nos habíamos propuesto en nuestro diseño experimental, no encontrásemos diferencias significativas entre grupos, a pesar de las diferencias claras entre grupos en el test global. Este hecho, se ha explicado ya en otro apartado de éste mismo capítulo, y obedece al hecho de que existan diferencias estadísticamente significativas entre grupos sin interés comparativo alguno. Esta misma circunstancia se ha descrito para los grupos de cordón umbilical cuando hemos comentado en ellos la variable beta-globulinas.



TABLA CXVIII: TEST DE COMPARACION DE MEDIAS (KRUSKAL-WALLIS) EN MUESTRAS DE RECIEN NACIDO DURANTE EL PERIODO NEONATAL PRECOZ					
VARIABLE: GAMMA GLOBULINAS					
TEST GLOBAL: H= 10.89; p<0.05; G.L.: 4					
Grupo	IX	X	XI	XII	XIII
IX	-	t=0.87 (n.s.)	t=1.37 (n.s.)	-	t=0.33 (n.s.)
X	t=0.87 (n.s.)	-	-	t=1.97 (n.s.)	t=0.42 (n.s.)
XI	t=1.37 (n.s.)	-	-	t=0.97 (n.s.)	-
XII	-	t=1.97 (n.s.)	t=0.97 (n.s.)	-	-
XIII	t=0.33 (n.s.)	t=0.42 (n.s.)	-	-	-
n.s.: no significativo; * : p<0.05; ** : p<0.01; *** : p<0.001. Grupo: IX (RN-N); X (RN-A); XI (RNP-N); XII (RNP-A); XIII (RNPO)					

La fracción  $\gamma$ -globulina, como hemos descrito para los grupos de cordón umbilical, mostró valores de "H" igual a 10.89, estadísticamente significativos para un nivel inferior al 5 %. Recordamos el valor de  $\chi^2$  para 4 grados de libertad y un valor de  $p < 0.05$ , igual a 9.48.

Llama la atención el hecho de que al realizar los contrastes parciales que según los objetivos que nos habíamos propuesto en nuestro diseño experimental, no encontrásemos diferencias significativas entre grupos, a pesar de las diferencias claras entre grupos en el test global. Este hecho, se ha explicado ya en otro apartado de éste mismo capítulo, y obedece al hecho de que existirían diferencias estadísticamente significativas entre grupos sin interés comparativo alguno. Esta circunstancia difiere de la ya comentada para los grupos de cordón umbilical, donde los contrastes posteriores parciales, considerados deseables, si mostraron diferencias estadísticamente significativas.

TABLA CXIX: TEST DE COMPARACION DE MEDIAS (KRUSKAL-WALLIS) EN MUESTRAS DE RECIEN NACIDO DURANTE EL PERIODO NEONATAL PRECOZ					
VARIABLE: PROTEINAS TOTALES					
TEST GLOBAL: H= 15.73; p<0.01; G.L.: 4					
Grupo	IX	X	XI	XII	XIII
IX	-	t=0.43 (n.s.)	t=0.22 (n.s.)	-	t=0.11 (n.s.)
X	t=0.43 (n.s.)	-	-	t=2.72 (n.s.)	t=0.47 (n.s.)
XI	t=0.22 (n.s.)	-	-	t=2.32 (n.s.)	-
XII	-	t=2.72 (n.s.)	t=2.32 (n.s.)	-	-
XIII	t=0.11 (n.s.)	t= 0.47 (n.s.)	-	-	-
n.s.: no significativo; * : p < 0.05; ** : p < 0.01; *** : p < 0.001. Grupo: IX (RN-N); X (RN-A); XI (RNP-N); XII (RNP-A); XIII (RNPO)					

La fracción proteínas totales mostró valores de "H" de 15.73, estadísticamente significativo para un nivel de significación de  $p < 0.01$ . Recordamos el valor de  $\chi^2$  para 4 grados de libertad y un valor de  $p < 0.01$ , igual a 13.27.

Llama la atención el hecho de que al realizar los contrastes parciales que según los objetivos que nos habíamos propuesto en nuestro diseño experimental, no encontrásemos diferencias significativas entre grupos, a pesar de las diferencias claras entre grupos en el test global. Este hecho, se ha explicado ya en otro apartado de éste mismo capítulo, y obedece al hecho de que existirían diferencias estadísticamente significativas entre grupos sin interés comparativo alguno.

## 2.1 Análisis univariante.

Estudio de correlación entre variables en cada uno de los grupos que componen el diseño.

La proximidad entre los conceptos empleados, las conocidas relaciones existentes entre algunas de las variables definidas e incluso la deducción de alguna de ellas en función de otra, obliga a realizar un estudio de correlación y regresión amplio, capaz de establecer al menos de forma aproximada las relaciones y leyes que regulan las modificaciones o variaciones de una variable en función de otra. En este marco conceptual desarrollamos en el presente proyecto un estudio de correlación y ajuste a la mejor función entre las variables consideradas esenciales como son: viscosidad plasmática, viscosidad intraeritrocitaria, osmolalidad, anión GAP y osmolal GAP, y las variables consignadas con anterioridad en los grupos hemorreológicos, bioquímicos y gasométricos.

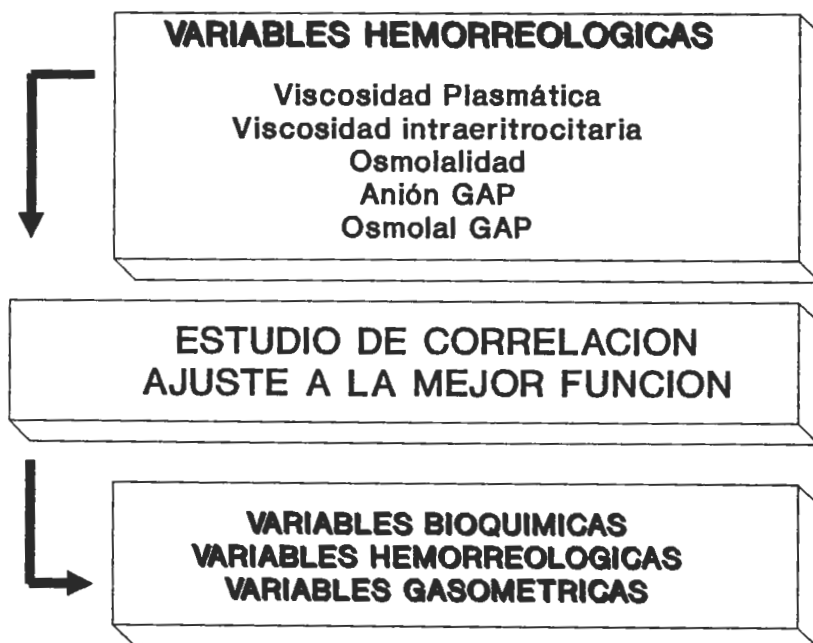


Fig. 34.- Esquema del procedimiento analítico seguido en nuestro estudio para el cálculo de los coeficientes de correlación y ajuste a la mejor función.

Para cada grupo y para cada una de estas relaciones se especifican en la tabla correspondiente las siguientes notaciones matemáticas:

- (i) **Coefficiente de correlación:** Mediante el cual se establece el grado de relación entre pares de variables, pero como se sabe, este coeficiente está sujeto a modificaciones propias del azar y no necesariamente a la variación conjunta entre variables (de todas formas, y como se puede comprobar en la literatura, es en términos de correlación, el estadígrafo habitualmente empleado). Una vez que se ha concluido que existen relaciones entre dos variables, interesa conocer la intensidad o el grado de dicha relación, la

primera medida podría ser precisamente el valor de "r", pero por desgracia este valor no aumenta proporcionalmente a la disminución en el error de predicción. En términos de significación estadística se incluye el valor de "p" para esta consideración.

- (ii) **Coefficiente de determinación:** En cambio, el cuadrado de "r", denominado coeficiente de determinación, si aumenta conforme disminuye el error de predicción. Este coeficiente indica exactamente el tanto por uno de la variabilidad de una variable explicada por la otra.
- (iii) **Ajuste a la mejor función:** Finalmente se incluye una ecuación, la cual es la mejor representación del conjunto de variables relacionadas.

### **Análisis de correlación entre viscosidad plasmática y variables fundamentales.**

En este primer análisis y como se recoge en las TABLAS CXX a CXXVII, se representan los valores obtenidos en los análisis parciales correspondientes a cada par de variables, tomando como variable independiente la viscosidad plasmática, y en consecuencia conocer como varían las otras variables en función de este concepto hemorreológico. De forma más detallada, describiremos seguidamente las relaciones más notables que tras este análisis se encontraron.

- (i) **Cordón umbilical:** Desarrollando el procedimiento metodológico que venimos comentando, en este medio se encontraron los siguientes valores numéricos, significaciones estadísticas y leyes algebraicas:
  - (a) **TABLA CXX:** A pesar de las múltiples expresiones que en ella aparecen; bajo el prisma de nuestros objetivos, llamamos la atención sobre dos aspectos fundamentales: Por una parte, el tipo de variables, destacando como variables de mayor importancia, tanto las proteínas totales, como las gammaglobulinas, encontrándose significación estadística en varios de los análisis realizados; y por otra, la diferenciación grupal establecida en el diseño, destacándose en este sentido, los resultados que aparecen en las dos últimas relaciones de la última columna; es decir, la correspondiente al grupo de recién nacidos pretérmino con sufrimiento fetal agudo (PRES-A), con coeficientes de 0.55/0.30 ( $p < 0.05$ ), y 0.57/0.32 ( $p < 0.05$ ), para  $\gamma$ -globulinas y proteínas totales respectivamente. En el resto de los grupos y como fácilmente se puede apreciar estas relaciones o variaciones conjuntas desaparecen casi por completo. Mas gráficamente, estas últimas ideas quedan representadas mediante la función que mejor se ajusta a esta relación, según se muestra en las figuras 35 y 36.
  - (b) **TABLA CXXI:** En muestras de cordón umbilical y tal y como se expresa se analizó la relación entre viscosidad plasmática (variable independiente) y el resto de las variables consideradas fundamentales (sodio, cloro, calcio, urea, glucosa, parámetros del equilibrio

ácido-base y gasometría), no se encontraron relaciones de interés en términos de significación estadística, lo que ha de ser interpretado en cada uno de los grupos que componen el diseño de la tabla como aspectos o variables sin relación o independientes.

- (c) **TABLA CXXII:** En esta tabla hay que destacar de forma expresa las relaciones encontradas entre los grupos PRE-V y PRES-V, es decir, recién nacidos pretérmino, con y sin sufrimiento fetal agudo, entre la variable viscosidad plasmática (variable independiente) y algunas fracciones del proteinograma y proteínas totales, en ambos casos. Destacando, como hallazgo, bajo nuestro punto de vista más interesante, la relación existente entre en el grupo PRES-V entre viscosidad plasmática y albúmina ( $r=0.51/r^2=0.26$ ;  $y = 0.64 + 0.06X$ ;  $p<0.05$ ). Circunstancia que adquiere aún mayor interés, si consideramos las relaciones descritas en la TABLA CXXI. Por otra parte, y hasta cierto punto, en íntima relación con el comentario realizado, las proteínas totales, se mostraron igualmente como variables estrechamente relacionadas con la viscosidad plasmática en el pretérmino, tanto si existe sufrimiento fetal agudo, como si no.

En términos gráficos, las relaciones y funciones obtenidas con mayor significación en cada uno de los grupos de pretérminos, quedan expresadas en las figuras 37 a 41.

- (d) **TABLA CXXIII:** Como sucediera en la TABLA correspondiente a los valores obtenidos en arteria umbilical; en vena umbilical las variables fundamentales de tipo bioquímico (sodio, cloro, calcio, urea, glucosa) y gasométricas ( $pO_2$ ,  $pCO_2$ , pH,  $sO_2$  y  $CO_3H^-$ ), no se mostraron como parámetros que influyesen directa o indirectamente sobre el concepto hemorreológico de viscosidad plasmática.

(ii) **Periodo neonatal precoz:**

- (a) **TABLAS CXXIV a CXXV:** En ambas tablas, y ya referidos a sangre periférica del neonato (periodo neonatal precoz), se puede advertir, que continua existiendo una estrecha relación entre viscosidad plasmática, fracciones del proteinograma y proteínas totales, fundamentalmente en el recién nacido pretérmino. Advirtiéndose claramente, que el nivel de relaciones en este caso es mayor entre los recién nacidos pretérmino sin acidosis, con un coeficiente de correlación de 0.63 ( $p<0.05$ ), 0.92 ( $p<0.001$ ) y 0.63 ( $p<0.05$ ) para  $\alpha_2$ ,  $\gamma$ -globulinas y proteínas totales respectivamente. Es así mismo llamativo, que en el grupo de recién nacidos poliglobúlicos, compuesto por 11 neonatos con cifras de hematocrito superiores a 60, no fueron encontradas diferencias significativas en ninguna de las relaciones de viscosidad plasmática con el resto de variables analizadas, aunque hay signos evidentes de una tendencia, en términos matemáticos positiva, que podría transformarse en significación si se aumentase el número de casos.

Las representaciones gráficas mas notables de esta tabla, quedan recogidas en las figuras 42 a 45, en las que por una parte se representan las relaciones existentes entre proteínas totales y  $\alpha_2$ -globulinas con la viscosidad plasmática, con coeficientes de correlación de 0.63 ( $p < 0.05$ ), para ambos casos; y por otra, las correlaciones entre  $\gamma$ -globulinas y viscosidad plasmática en pretérminos y términos, advirtiéndose como hallazgo mas importante, la procedencia de poblaciones diferentes, como queda representado mediante la transformación "Z de Fisher", con un valor de Z de 3.12 ( $p < 0.01$ ).

(b) **TABLAS CXXVI a CXXVII:** En ambas tablas y como se puede leer con facilidad, llaman especialmente la atención los siguientes hechos:

- i. La no existencia de relaciones de interés en el estudio que se describe y detalla en relación al recién nacido a término con y sin acidosis.
- ii. Demostración de claras evidencias de que en el recién nacido pretérmino existen en condiciones normales, determinantes y significativas relaciones entre la tasa de glucosa plasmática ( $r=0.89$ ;  $r^2=0.79$ ;  $p < 0.01$ ), y distintos parámetros gasométricos y del equilibrio ácido-base:  $pO_2$  ( $r=0.78$ ;  $r^2=0.60$ ;  $p < 0.01$ ),  $pCO_2$  ( $r=0.68$ ;  $r^2=0.46$ ;  $p < 0.05$ ), pH ( $r=0.72$ ;  $r^2=0.51$ ;  $p < 0.05$ ) y la viscosidad plasmática como concepto hemorreológico fundamental. Relaciones que desaparecen por completo, al considerar al recién nacido pretérmino con acidosis, lo que en definitiva, viene a representar nuevamente, una pérdida del equilibrio homeostático interno de éste tipo de pacientes. En las figuras 46 a 49, quedan mas claramente representadas, las ideas que acabamos de describir.
- iii. En contraste de lo que en principio cabría esperar, entre los recién nacidos con poliglobulia, tampoco fueron encontradas, relaciones significativas entre viscosidad plasmática y las variables que se estan analizando en estas tablas, con unos coeficientes de correlación bajos y sin significación estadística.

### **Análisis de correlación entre viscosidad intraeritrocitaria y variables fundamentales.**

A pesar de que a priori, esta importante variable hemorreológica, y tal como se describe en la literatura se encuentra intimamente relacionada con el estado coloidal del medio interno eritrocitario, las especiales circunstancias que acontecen en el recién nacido normal, en el recién nacido pretérmino y en el recién nacido acidótico, creimos interesante, ampliar los aspectos metodológicos de este proyecto y analizar paso a paso otras relaciones entre viscosidad intraeritrocitaria y variables plasmáticas incluidas en nuestro proyecto; encontrándose los resultados que se expresan mas detalladamente en las tablas que pasamos a comentar:

- (i) **Cordón umbilical:** El análisis en cordón umbilical como se expresa en las TABLAS CXXVIII a CXXXII, permite deducir como hechos mas interesantes los siguientes:
- (a) Existencia de una relación significativa, tanto en arteria como en vena umbilical, del grupo de recién nacidos a término controles (RNTN-A y RNTN-V), entre viscosidad intraeritrocitaria, HCM y CHCM ( $r=0.31$ ;  $p<0.05$ ,  $r=0.39$ ;  $p<0.01$ , en arteria umbilical) y ( $r=0.55$ ;  $p<0.01$ ,  $r=0.39$ ;  $p<0.01$  en vena umbilical).
  - (b) Relación de la  $\alpha_1$ -globulina en el recién nacido término con sufrimiento fetal agudo y ambos grupos de prematuros (con y sin sufrimiento fetal agudo) con la viscosidad intraeritrocitaria ( $r=0.35$ ;  $p<0.05$ ,  $r=0.39$ ;  $p<0.05$  y  $r=0.62$ ;  $p<0.01$ , respectivamente).
  - (c) Siguiendo el mismo patrón que se ha descrito en análisis previos, en el grupo de pretérminos con sufrimiento fetal agudo, tanto la fracción albúmina del proteinograma, como las proteínas totales, se muestran significativamente relacionadas con la viscosidad plasmática ( $r=0.56$ ;  $p<0.05$ ,  $r=0.58$ ;  $p<0.05$  respectivamente).
  - (d) Ausencia de relaciones significativas en el resto de las consideraciones grupales y por variables.
- (ii) **Periodo neonatal precoz:** Durante el periodo neonatal precoz, y entre las consideraciones hechas en muestras de sangre periférica, según se muestra en las TABLAS CXXXIII y CXXXIV, destacamos los siguientes hechos:
- (a) Nuevamente la fracción  $\alpha_2$ -globulina en los grupos de pretérmino, con y sin acidosis, se muestra estadísticamente relacionada con el concepto hemorreológico estudiado, en este caso la viscosidad del medio interno del hematíe ( $r=0.61$ ;  $p<0.05$ ,  $r=0.47$ ;  $p<0.01$ , respectivamente).
  - (b) Los conceptos electroquímicos de anión GAP y osmolal GAP en el grupo de recién nacidos poliglobúlicos, también se mostraron marcadamente relacionados con éste parámetro hemorreológico ( $r=0.73$ ;  $p<0.01$ ,  $r=0.57$ ;  $p<0.05$ ).
  - (c) El resto de las consideraciones, no ofrecieron relaciones dignas de mención.

En los análisis realizados con el resto de las variables (TABLAS CXXXV y CXXXVI), destacamos, como aspectos de mayor interés la existencia de una relación significativa entre el volumen corpuscular medio (VCM) y la viscosidad intraeritrocitaria (V.I.) en los recién nacidos con poliglobulia ( $r=0.79$ ;  $r^2=0.62$ ;  $p<0.01$ ).

### Análisis de correlación entre osmolalidad plasmática y variables fundamentales.

- (i) **Cordón umbilical:** En este medio y como se expresa en las TABLAS CXXXVII y CXXXVIII; al analizar las variables bioquímicas (sodio, cloro, calcio, urea, glucosa), electroquímicas (anión GAP y osmolal GAP) y proteicas ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -globulinas y proteínas totales), encontramos con excepción de la lógica relación entre osmolal GAP y osmolalidad ausencia de relaciones de interés con el resto de las variables estudiadas.
- (ii) **Periodo neonatal precoz:** El análisis de las relaciones entre la variable osmolalidad y el resto de las variables consideradas fundamentales, tal y como se expresa en las TABLAS CXL y CXLII, permite describir, las siguientes relaciones de interés:
- (a) Siguiendo la tónica general, en el recién nacido pretérmino, se comprueban relaciones significativas con albúmina ( $r= 0.05$ ;  $p < 0.05$ ),  $\alpha_2$ -globulinas ( $r= 0.85$ ;  $p < 0.001$ ) y calcio ( $r= 0.62$ ;  $p < 0.05$ ).
- (b) En el poliglobúlico, relaciones significativas con anión GAP ( $r= 0.71$ ;  $p < 0.01$ ), albúmina ( $r= 0.77$ ;  $p < 0.01$ ) y proteínas totales ( $r= 0.75$ ;  $p < 0.01$ ). Creemos que este aspecto debe condicionar en el futuro, el tipo de atención a estos pacientes, por las implicaciones fisiopatológicas que conlleva.
- (c) Relación única en el recién nacido término control, entre osmolalidad y glucosa ( $r= 0.50$ ;  $p < 0.01$ ).

### Análisis de correlación entre Anión GAP y variables fundamentales.

- (i) **Cordón umbilical:** El vacío aniónico, anión GAP, o aniones no medibles, ofreció como resultados más demostrativos los que se detallan en las TABLAS CXLI y CXLII, de cuya lectura, de cuya lectura se pueden indicar solamente como aspectos puntuales la existencia de una correlación significativa en el grupo de pretérminos con sufrimiento fetal agudo, con la glucosa ( $r=0.87$ ;  $p < 0.001$ ), con el osmolal GAP ( $r=0.88$ ;  $p < 0.001$ ) y con las  $\gamma$ -globulinas ( $r=0.70$ ;  $p < 0.001$ ); no ofreciendo el resto de las consideraciones interés en términos estadísticos.



- (ii) **Periodo neonatal precoz:** Durante el periodo neonatal precoz, y como se aprecia en las TABLAS CXLIII y CXLIV, las relaciones que se pudieron encontrar fueron las que cabía esperar, en función del concepto electroquímico de anión GAP.

#### **Análisis de correlación entre Osmolal GAP y variables fundamentales.**

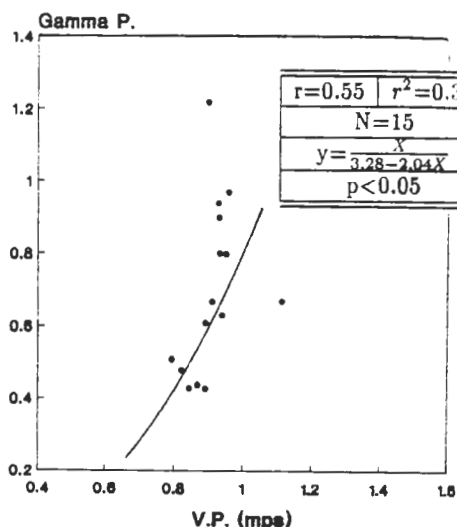
- (i) **Cordón umbilical:** Tal y como se indica en las TABLAS CXLV y CXLVI, las relaciones existentes entre osmolal GAP y el resto de las variables o fracciones, ofrecen escasas aportaciones si tenemos en cuenta el concepto de la variable analizada y su dependencia.
- (ii) **Periodo neonatal precoz:** Durante el periodo neonatal precoz (TABLAS CXLVII a CXLVIII), en cambio, es necesario destacar la existencia de relaciones significativas, primero en el recién nacido pretérmino con las fracciones  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ , proteínas totales y calcio; y en el grupo de recién nacidos poliglobúlicos con la fracción  $\alpha_1$ -globulina ( $r=0.65$ ;  $p<0.05$ ) y  $\alpha_2$ -globulina ( $r=0.59$ ;  $p<0.05$ ).

#### **Correlaciones A/V entre variables en cada uno de los grupos considerados.**

De la lectura de la TABLA CXLIX, que resume estos resultados, se pueden concluir los siguientes hechos:

- (i) En general, importantes relaciones arterio-venosas entre variables en la mayoría de los grupos.
- (ii) Desaparición de relación estadísticamente significativa, al considerar la viscosidad plasmática en ambos vasos umbilicales en los grupos de recién nacidos con y sin sufrimiento fetal agudo; para cuya explicación habrá, sin duda, que buscar factores maternos y fetoplacentarios.
- (iii) Desaparición del patrón habitual de correlación encontrado en los otros grupos en los recién nacidos prematuros con sufrimiento fetal agudo, no encontrándose relaciones entre  $\alpha_1$ -globulinas, osmolalidad, anión GAP y osmolal GAP; y si en cambio, entre la viscosidad plasmática, con un coeficiente de correlación y determinación de  $r=0.81$ ;  $r^2=0.65$  ( $p<0.01$ ).

## GRUPO PRES-A



## GRUPO PRES-A

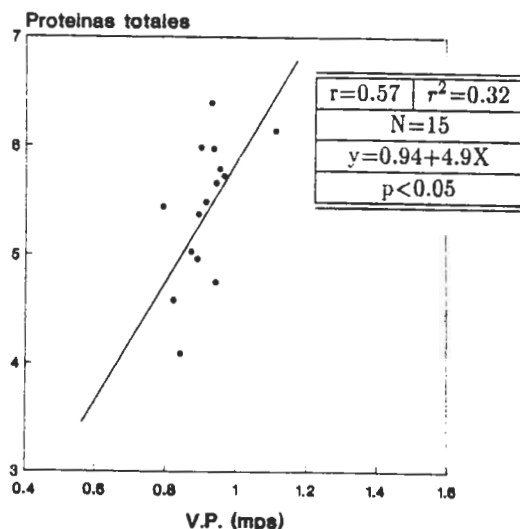


Fig. 35 y 36.- En ambas figuras se representan las importantes relaciones encontradas en el grupo PRES-A, entre la viscosidad plasmática, concepto hemorreológico utilizado como variable independiente, y el nivel plasmático de  $\gamma$ -globulinas (g/dl) y proteínas totales (g/dl), respectivamente. En el primer caso se encontró un coeficiente de correlación de  $r=0.55$  ( $p < 0.05$ ) y un coeficiente de determinación  $r^2$  de 0.30, ajustándose la regresión a una función racional en el primer caso y lineal en el segundo, según la expresión que se representa en la TABLA anexa a la figura 35. En el caso de las proteínas totales, los hallazgos se pueden considerar superponibles a los referidos para las  $\gamma$ -globulinas:  $r = 0.57$ ;  $r^2 = 0.32$ ;  $p < 0.05$ .

**TABLA CXX: ESTUDIO DE CORRELACION Y AJUSTE A LA MEJOR FUNCION ENTRE VISCOSIDAD PLASMATICA Y VARIABLES HEMORREOLOGICAS Y BIOQUIMICAS**

CORDON UMBILICAL				
V.I.	RNTN-A	RNTS-A	PRE-A	PRES-A
	0.28/0.07	-0.26/0.07	0.20/0.04	-0.04/0.001
	-	-	-	-
	(n.s.)	(n.s.)	(n.s.)	(n.s.)
OSMOL.	-0.16/0.02	0.09/0.009	0.24/0.05	0.37/0.13
	-	-	-	-
	(n.s.)	(n.s.)	(n.s.)	(n.s.)
AN.GAP	-0.03/0.001	0.27/0.07	0.15/0.02	0.11/0.01
	-	-	-	-
	(n.s.)	(n.s.)	(n.s.)	(n.s.)
OSM.GAP	-0.19/0.03	0.29/0.08	0.16/0.02	0.31/0.09
	-	-	-	-
	(n.s.)	(n.s.)	(n.s.)	(n.s.)
ALBUM.	0.30/0.09 $y = \frac{X}{0.85+0.86X}$ (p<0.05)	0.34/0.12 $y = 0.74 + 0.04X$ (p<0.05)	0.12/0.01 - (n.s.)	0.51/0.26 $y = 0.63 + 0.07X$ (p<0.05)
$\alpha_1$ -g.	$1 \times 10^{-4} / 1.1 \times 10^{-8}$ - (n.s.)	0.29/0.08 - (n.s.)	0.27/0.07 - (n.s.)	0.28/0.07 - (n.s.)
$\alpha_2$ -g.	0.30/0.09 $y = 0.84 + 0.17X$ (p<0.05)	0.16/0.02 - (n.s.)	0.11/0.01 - (n.s.)	0.49/0.24 $y = \frac{X}{0.08+0.86X}$ (p<0.05)
$\beta$ -g.	0.33/0.11 $y = 0.85^{0.12X}$ (p<0.05)	0.36/0.12 $y = \frac{X}{0.04+1.01X}$ (p<0.05)	0.11/0.01 - (n.s.)	0.24/0.05 - (n.s.)
$\gamma$ -g.	0.20/0.04 - (n.s.)	0.06/0.003 - (n.s.)	0.28/0.07 - (n.s.)	0.55/0.30 $y = \frac{X}{0.28-2.04X}$ (p<0.05)
P.TOTAL.	0.30/0.09 $y = \frac{X}{1.3+0.86X}$ (p<0.05)	0.31/0.10 - (n.s.)	0.02/0.0004 - (n.s.)	0.57/0.32 $y = 0.94 + 4.9X$ (p<0.05)
r/r <sup>2</sup> : Coeficiente de correlación "r" de Pearson/Coeficiente de determinación.				

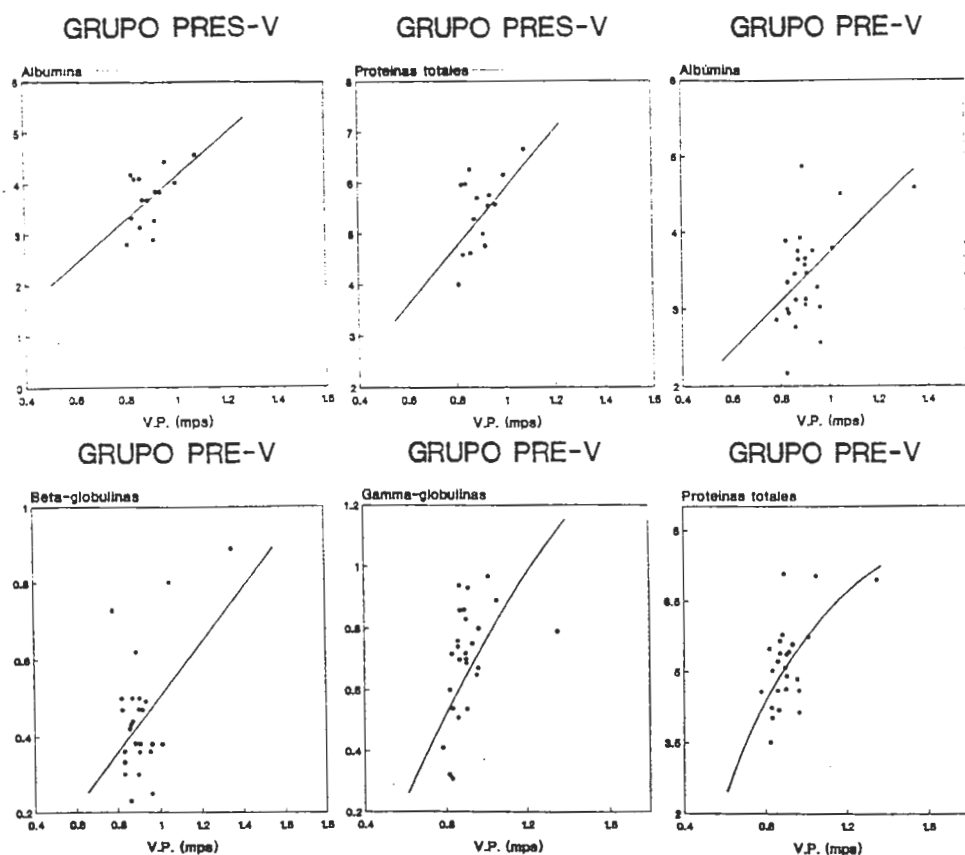
**TABLA CXXI: ESTUDIO DE CORRELACION Y AJUSTE A LA MEJOR FUNCION ENTRE VISCOSIDAD PLASMATICA Y VARIABLES BIOQUIMICAS Y GASOMETRICAS**

CORDON UMBILICAL				
	RNTN-A	RNTS-A	PRE-A	PRES-A
SODIO	0.14/0.01 - (n.s.)	-0.14/0.01 - (n.s.)	0.06/0.003 - (n.s.)	0.09/0.008 - (n.s.)
CLORO	0.14/0.01 - (n.s.)	0.01/0.0001 - (n.s.)	0.05/0.002 - (n.s.)	0.07/0.004 - (n.s.)
CALCIO	0.05/0.002 - (n.s.)	0.30/0.09 - (n.s.)	-0.06/0.003 - (n.s.)	0.25/0.06 - (n.s.)
UREA	0.18/0.03 - (n.s.)	-0.13/0.01 - (n.s.)	0.26/0.06 - (n.s.)	0.04/0.001 - (n.s.)
GLUCOSA	0.03/0.0009 - (n.s.)	0.19/0.03 - (n.s.)	0.19/0.03 - (n.s.)	0.13/0.01 - (n.s.)
$pO_2$	0.34/0.11 $y = \frac{1}{1+0.04x}$ ( $p < 0.05$ )	-0.12/0.01 - (n.s.)	0.23/0.05 - (n.s.)	0.41/0.16 - (n.s.)
$pCO_2$	0.005/0.00002 - (n.s.)	0.26/0.06 - (n.s.)	0.23/0.05 - (n.s.)	0.38/0.14 - (n.s.)
pH	0.27/0.07 - (n.s.)	0.08/0.006 - (n.s.)	-0.29/0.08 - (n.s.)	0.37/0.13 - (n.s.)
$sO_2$	-0.12/0.01 - (n.s.)	-0.33/0.1 - (n.s.)	0.35/0.12 - (n.s.)	0.37/0.13 - (n.s.)
$CO_3H^-$	0.14/0.01 - (n.s.)	0.05/0.002 - (n.s.)	0.25/0.06 - (n.s.)	0.21/0.04 - (n.s.)

$r/r^2$ : Coeficiente de correlación "r" de Pearson/Coeficiente de determinación.

**TABLA CXXII: ESTUDIO DE CORRELACION Y AJUSTE A LA MEJOR FUNCION ENTRE VISCOSIDAD PLASMATICA Y VARIABLES HEMORREOLOGICAS Y BIOQUIMICAS**

CORDON UMBILICAL				
V.I.	RNTN-V	RNTS-V	PRE-V	PRES-V
	0.31/0.09 $y = \frac{X}{0.38+0.90X}$ (p<0.05)	0.009/0.00008 - (n.s.)	0.13/0.01 - (n.s.)	0.14/0.01 - (n.s.)
OSMOL	0.07/0.004 - (n.s.)	0.19/0.03 - (n.s.)	0.06/0.0003 - (n.s.)	0.47/0.22 - (n.s.)
AN.GAP	0.19/0.03 - (n.s.)	0.24/0.05 - (n.s.)	0.19/0.03 - (n.s.)	0.10/0.01 - (n.s.)
OSM.GAP	0.18/0.03 - (n.s.)	0.21/0.04 - (n.s.)	0.12/0.01 - (n.s.)	0.41/0.16 - (n.s.)
ALBUM.	0.22/0.04 - (n.s.)	0.24/0.05 - (n.s.)	0.51/0.26 $y = 0.85 + 2.86X$ (p<0.01)	0.51/0.26 $y = 0.32 + 3.7X$ (p<0.05)
$\alpha_1$ -g.	0.21/0.04 - (n.s.)	-0.16/0.02 - (n.s.)	0.27/ 0.07 - (n.s.)	0.05/0.002 - (n.s.)
$\alpha_2$ -g.	0.20/0.04 - (n.s.)	0.14/0.01 - (n.s.)	0.49/0.24 $y = \frac{1}{1.37-0.69X}$ (p<0.01)	0.38/0.14 - (n.s.)
$\beta$ -g.	0.22/0.04 - (n.s.)	0.24/0.05 - (n.s.)	0.50/0.25 $y = -0.22 + 0.74X$ (p<0.01)	0.46/0.21 - (n.s.)
$\gamma$ -g.	0.13/0.01 - (n.s.)	0.11/0.01 - (n.s.)	0.51/0.26 $y = 1.65 - \frac{0.86}{X}$ (p<0.01)	0.28/0.07 - (n.s.)
P.TOTAL	0.33/0.10 $y = \frac{X}{2.11+0.7X}$ (p<0.05)	0.10/0.01 - (n.s.)	0.58/0.33 $y = 11.2 - \frac{5.46}{X}$ (p<0.01)	0.55/0.30 $y = 0.34 + 5.6X$ (p<0.05)
$r/r^2$ : Coeficiente de correlación "r" de Pearson/Coeficiente de determinación.				



	$r$	$r^2$	$n$	$y$	$p$
Fig. 37	0.51	0.26	15	$y = 0.32 + 3.7X$	<0.05
Fig. 38	0.55	0.30	15	$y = 0.34 + 5.6X$	<0.05
Fig. 39	0.51	0.26	26	$y = 0.85 + 2.86X$	<0.01
Fig. 40	0.50	0.25	26	$y = -0.22 + 0.74X$	<0.01
Fig. 41	0.51	0.26	26	$y = 1.65 - \frac{0.86}{X}$	<0.01
Fig. 42	0.58	0.33	26	$y = 11.2 - \frac{5.46}{X}$	<0.01

Fig. 37, 38, 39, 40, 41, 42.- En muestras de cordón umbilical correspondientes a pretérminos sin SFA, se evidencian con claridad relaciones estadísticamente significativas entre viscosidad plasmática, albúmina,  $\beta$ -globulinas,  $\gamma$ -globulinas y proteínas totales, con un coeficiente de correlación de  $r=0.51$ ,  $0.50$ ,  $0.51$ , y  $0.58$  respectivamente. En cambio, en el grupo de pretérminos con sufrimiento fetal agudo (PRES-V), se van a producir ciertas modificaciones que alteran el patrón observado en el grupo sin sufrimiento fetal agudo (PRE-V); aunque como ya se ha señalado, tanto la fracción albúmina como las proteínas totales guardan una importante relación con la viscosidad plasmática. Acontecimiento de vital importancia para la atención y tratamiento de pretérminos gravemente enfermos.

**GRUPO RNP-N**

**GRUPO RNP-N**

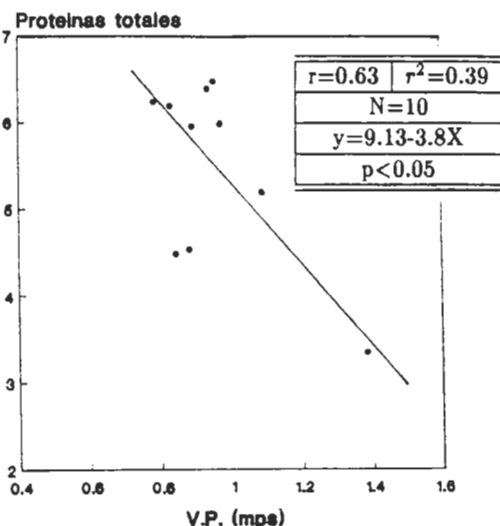
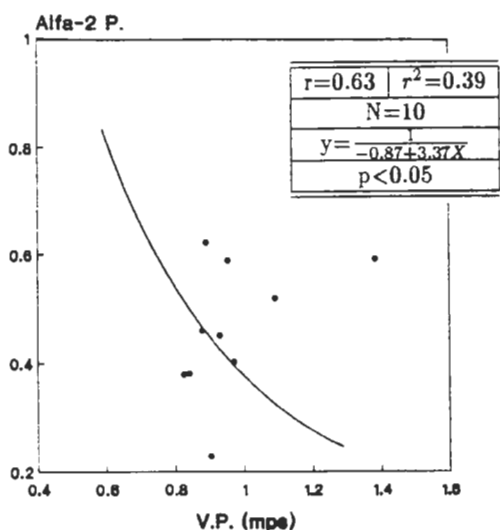
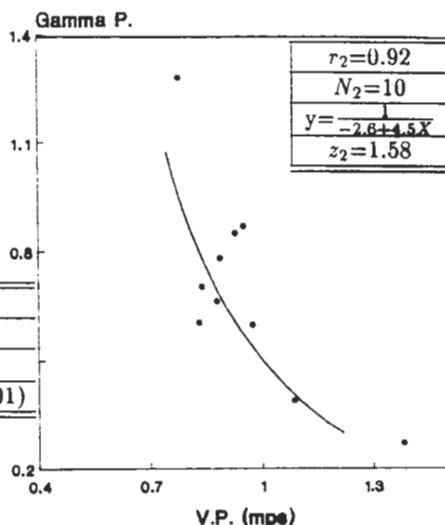
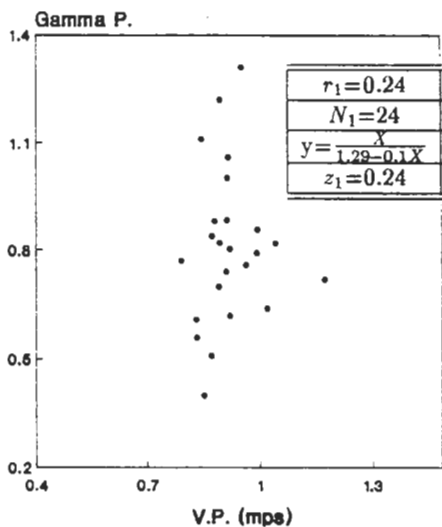


Fig. 43 y 44.- Como se puede apreciar en ambas figuras, tanto la fracción  $\alpha_2$ -globulina, como las proteínas totales se mostraron en el grupo RNP-N como variables relacionadas con la viscosidad plasmática con valores de  $r$  y  $r^2$  de 0.63 y 0.39 respectivamente ( $p < 0.05$ ). Con una función que fue racional para la  $\alpha_2$ -globulina y lineal para las proteínas totales.

**GRUPO RN-N**

**GRUPO RNP-N**



$S_{DZ}=0.43$   
 $Z=3.12 (p < 0.01)$

Fig. 45 y 46.- Un análisis estadístico de especial interés y aplicación en nuestro diseño fue la transformación  $Z$  de Fisher; mediante el cual, se intentan diferenciar poblaciones en un estudio de correlación. Como puede apreciarse en la figura la relación existente entre  $\gamma$ -globulina y viscosidad plasmática, puede diferenciar entre grupos distintos al considerar recién nacidos término y pretérmino, lo que en términos matemáticos se podría expresar mediante el valor de  $Z = 3.12$  ( $p < 0.01$ ).

**TABLA CXXIII: ESTUDIO DE CORRELACION Y AJUSTE A LA MEJOR FUNCION ENTRE VISCOSIDAD PLASMATICA Y VARIABLES BIOQUIMICAS Y GASOMETRICAS**

CORDON UMBILICAL				
	RNTN-V	RNTS-V	PRE-V	PRES-V
SODIO	0.30/0.09 $y = \frac{1}{0.17+0.06X}$ (p<0.05)	-0.20/0.04 - (n.s.)	-0.05/0.002 - (n.s.)	0.06/0.003 - (n.s.)
CLORO	0.21/0.04 - (n.s.)	0.18/0.03 - (n.s.)	0.17/0.02 - (n.s.)	-0.25/0.06 - (n.s.)
CALCIO	-0.09/0.008 - (n.s.)	0.02/0.0004 - (n.s.)	0.12/0.01 - (n.s.)	0.36/0.12 - (n.s.)
UREA	0.17/0.02 - (n.s.)	0.19/0.03 - (n.s.)	0.48/0.23 $y = \frac{1}{1.25-0.06X}$ (p<0.01)	0.19/0.03 - (n.s.)
GLUCOSA	0.1/0.01 - (n.s.)	0.1/0.01 - (n.s.)	0.08/0.006 - (n.s.)	0.06/0.003 - (n.s.)
pO <sub>2</sub>	0.36/0.12 $y = 0.8 + 0.04X$ (p<0.05)	0.1/0.01 - (n.s.)	0.18/0.03 - (n.s.)	0.43/0.18 - (n.s.)
pCO <sub>2</sub>	0.20/0.04 - (n.s.)	-0.08/0.006 - (n.s.)	0.34/0.11 - (n.s.)	0.55/0.30 $y = \frac{1}{0.89+0.05X}$ (p<0.05)
pH	0.22/0.04 - (n.s.)	0.11/0.01 - (n.s.)	0.35/0.12 - (n.s.)	0.39/0.15 - (n.s.)
sO <sub>2</sub>	0.39/0.15 $y = \frac{X}{4.21+0.97X}$ (p<0.01)	0.05/0.002 - (n.s.)	0.15/0.02 - (n.s.)	0.5/0.25 $y = \frac{X}{2.1+1.03X}$ (p<0.05)
CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup>	0.2/0.04 - (n.s.)	0.27/0.07 - (n.s.)	0.58/0.33 $y = \frac{0.61+5.02}{X}$ (p<0.01)	0.06/0.003 - (n.s.)

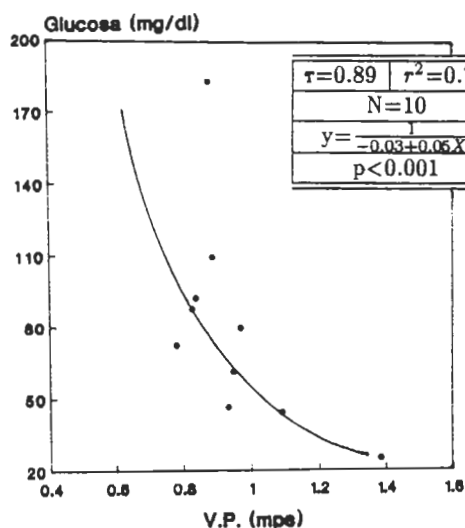
r/r<sup>2</sup>: Coeficiente de correlación "r" de Pearson/Coeficiente de determinación.



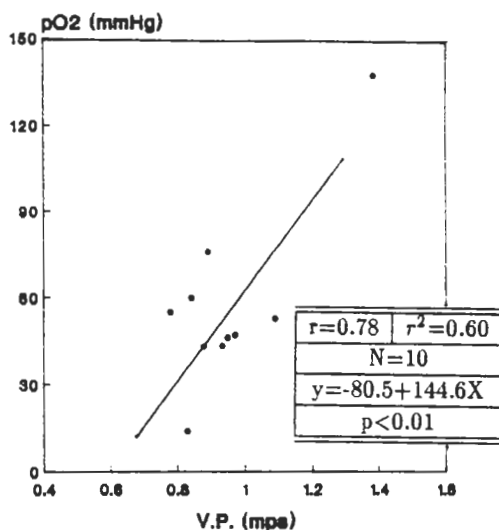
**TABLA CXXIV: ESTUDIO DE CORRELACION Y AJUSTE A LA MEJOR FUNCION ENTRE VISCOSIDAD PLASMATICA Y VARIABLES HEMORREOLOGICAS Y BIOQUIMICAS**

PERIODO NEONATAL PRECOZ			
	RN-N	RN-A	RNP-N
V.I.	-0.07/0.004 - (n.s.)	0.27/0.07 - (n.s.)	0.39/0.15 - (n.s.)
OSMOL.	-0.1/0.01 - (n.s.)	-0.04/0.001 - (n.s.)	0.48/0.23 - (n.s.)
AN.GAP	0.39/0.15 $y = 0.85 - 0.04X$ ( $p < 0.05$ )	0.4/0.16 - (n.s.)	0.27/0.07 - (n.s.)
OSM.GAP	0.23/0.05 - (n.s.)	0.16/0.02 - (n.s.)	0.29/0.08 - (n.s.)
ALBUM.	0.42/0.17 $y = 0.71 + 0.05X$ ( $p < 0.05$ )	0.37/0.13 - (n.s.)	0.48/0.23 - (n.s.)
$\alpha_1$ -g.	0.27/0.07 - (n.s.)	0.39/0.15 - (n.s.)	0.11/0.01 - (n.s.)
$\alpha_2$ -g.	0.21/0.04 - (n.s.)	0.59/0.34 $y = 0.76 + 0.32X$ ( $p < 0.01$ )	0.63/0.39 $y = \frac{1}{-0.87+3.37X}$ ( $p < 0.05$ )
$\beta$ -g.	0.07/0.004 - (n.s.)	0.25/0.06 - (n.s.)	-0.24/0.05 - (n.s.)
$\gamma$ -g.	0.24/0.05 - (n.s.)	0.14/0.01 - (n.s.)	0.92/0.84 $y = \frac{1}{-2.6+4.5X}$ ( $p < 0.001$ )
P.TOTAL	0.21/0.04 - (n.s.)	0.39/0.15 - (n.s.)	-0.63/0.39 $y = 9.13 - 3.84X$ ( $p < 0.05$ )
$r/r^2$ : Coeficiente de correlación "r" de Pearson/Coeficiente de determinación.			

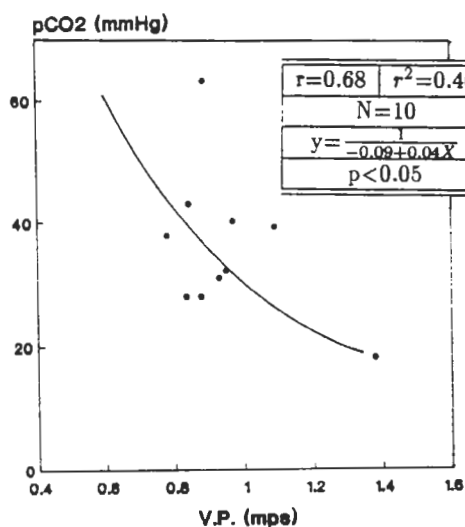
## GRUPO RNP-N



## GRUPO RNP-N



## GRUPO RNP-N



## GRUPO RNP-N

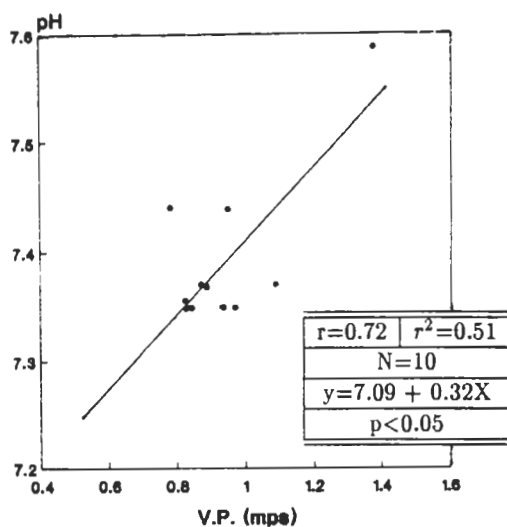


Fig. 47, 48, 49, 50.- Como anteriormente se ha descrito en el texto y tal y como queda expresado en estas figuras, en los recién nacidos pretérmino sin acidosis se demostraron claras y evidentes relaciones entre viscosidad plasmática y glucosa ( $r=0.89$ ;  $r^2=0.79$ ;  $p<0.001$ ), presión parcial de oxígeno ( $r=0.78$ ;  $r^2=0.60$ ;  $p<0.01$ ); presión parcial de anhídrido carbónico ( $r=0.68$ ;  $r^2=0.46$ ;  $p<0.05$ ); y pH ( $r=0.72$ ;  $r^2=0.51$ ;  $p<0.05$ ). Curiosamente en el análisis correspondiente a la transformación Z de Fisher, solamente encontramos diferencias significativas al considerar el valor de la glucosa  $Z=2.93$  ( $p<0.01$ ).

**TABLA CXXV: ESTUDIO DE CORRELACION Y AJUSTE A LA MEJOR FUNCION ENTRE VISCOSIDAD PLASMATICA Y VARIABLES HEMORREOLOGICAS Y BIOQUIMICAS**

PERIODO NEONATAL PRECOZ		
	RNP-A	RNPO
V.I.	0.13/0.01 - (n.s.)	0.13/0.01 - (n.s.)
OSMOL.	0.32/0.10 - (n.s.)	0.09/0.008 - (n.s.)
AN.GAP	0.12/0.01 - (n.s.)	-0.15/0.02 - (n.s.)
OSM.GAP	0.34/0.11 - (n.s.)	0.37/0.13 - (n.s.)
ALBUM.	0.26/0.06 - (n.s.)	0.17/0.02 - (n.s.)
$\alpha_1$ -g.	0.26/0.06 - (n.s.)	-0.13/0.01 - (n.s.)
$\alpha_2$ -g.	0.17/0.02 - (n.s.)	0.35/0.12 - (n.s.)
$\beta$ -g.	0.17/0.02 - (n.s.)	0.21/0.04 - (n.s.)
$\gamma$ -g.	0.20/0.04 - (n.s.)	0.27/0.07 - (n.s.)
P.TOTAL	0.34/0.11 - (n.s.)	0.23/0.05 - (n.s.)
r/r <sup>2</sup> : Coeficiente de correlación "r" de Pearson/Coeficiente de determinación.		

**TABLA CXXVI: ESTUDIO DE CORRELACION Y AJUSTE A LA MEJOR FUNCION ENTRE VISCOSIDAD PLASMATICA Y VARIABLES BIOQUIMICAS Y GASOMETRICAS**

**PERIODO NEONATAL PRECOZ**

	RN-N	RN-A	RNP-N
SODIO	0.16/0.02 - (n.s.)	0.32/0.10 - (n.s.)	-0.08/0.006 - (n.s.)
POTASIO	0.49/0.24 $y = \frac{1.02-0.55}{X}$ (p<0.01)	0.04/0.001 - (n.s.)	0.5/0.25 - (n.s.)
CALCIO	0.01/0.0001 - (n.s.)	0.15/0.02 - (n.s.)	0.49/0.24 - (n.s.)
GLUCOSA	0.16/0.02 - (n.s.)	-0.27/0.07 - (n.s.)	0.89/0.79 $y = \frac{1}{-0.03+0.05X}$ (p<0.001)
pO <sub>2</sub>	0.29/0.08 - (n.s.)	0.08/0.006 - (n.s.)	0.78/0.60 $y = -80.5 + 144.6X$ (p<0.01)
pCO <sub>2</sub>	0.29/0.08 - (n.s.)	0.35/0.12 - (n.s.)	0.68/0.46 $y = \frac{1}{-0.009+0.04X}$ (p<0.05)
pH	0.22/0.04 - (n.s.)	-0.03/0.0009 - (n.s.)	0.72/0.51 $y = 7.09 + 0.32X$ (p<0.05)
sO <sub>2</sub>	-0.39/0.15 $y = 1.1 - 0.002X$ (p<0.05)	0.16/0.02 - (n.s.)	0.35/0.12 - (n.s.)
CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup>	-0.08/0.006 - (n.s.)	0.30/0.09 - (n.s.)	-0.31/0.09 - (n.s.)
r/r <sup>2</sup> : Coeficiente de correlación "r" de Pearson/ Coeficiente de determinación.			

**TABLA CXXVII: ESTUDIO DE CORRELACION Y AJUSTE A LA MEJOR FUNCION ENTRE VISCOSIDAD PLASMATICA Y VARIABLES BIOQUIMICAS Y GASOMETRICAS**

PERIODO NEONATAL PRECOZ		
	RNP-A	RNPO
SODIO	-0.27/0.07 - (n.s.)	0.13/0.01 - (n.s.)
CLORO	0.04/0.001 - (n.s.)	0.19/0.03 - (n.s.)
CALCIO	0.13/0.01 - (n.s.)	-0.03/0.0009 - (n.s.)
GLUCOSA	0.34/0.11 - (n.s.)	-0.18/0.03 - (n.s.)
$pO_2$	0.20/0.04 - (n.s.)	0.37/0.13 - (n.s.)
$pCO_2$	0.29/0.08 - (n.s.)	0.13/0.01 - (n.s.)
pH	-0.09/0.008 $y = 1.6 - 0.1X$ (n.s.)	0.13/0.01 $y = \frac{X}{-8+2.2X}$ (n.s.)
$sO_2$	0.24/0.05 - (n.s.)	-0.42/0.17 - (n.s.)
$CO_3H^-$	0.26/0.06 - (n.s.)	-0.5/0.25 - (n.s.)
$r/r^2$ : Coeficiente de correlación "r" de Pearson/Coeficiente de determinación.		

**TABLA CXXVIII: ESTUDIO DE CORRELACION Y AJUSTE A LA MEJOR FUNCION ENTRE VISCOSIDAD INTRAERITROCITARIA Y VARIABLES GASOMETRICAS**

CORDON UMBILICAL				
	RNTN-A	RNTS-A	PRE-A	PRES-A
$pO_2$	0.05/0.02 - (n.s.)	0.24/0.05 - (n.s.)	-0.18/0.03 - (n.s.)	0.21/0.04 - (n.s.)
$pCO_2$	0.02/0.0004 - (n.s.)	0.06/0.003 - (n.s.)	0.17/0.02 - (n.s.)	-0.3/0.09 - (n.s.)
pH	-0.13/0.01 - (n.s.)	0.18/0.03 - (n.s.)	-0.07/0.004 - (n.s.)	0.30/0.09 - (n.s.)
$sO_2$	0.01/0.0001 - (n.s.)	0.33/0.1 - (n.s.)	-0.1/0.01 - (n.s.)	0.17/0.02 - (n.s.)
$CO_3H^-$	0.17/0.02 - (n.s.)	0.11/0.01 - (n.s.)	0.25/0.06 - (n.s.)	-0.15/0.02 - (n.s.)
$r/r^2$ : Coeficiente de correlación "r" de Pearson/Coeficiente de determinación.				

**GRUPO PRES-A**

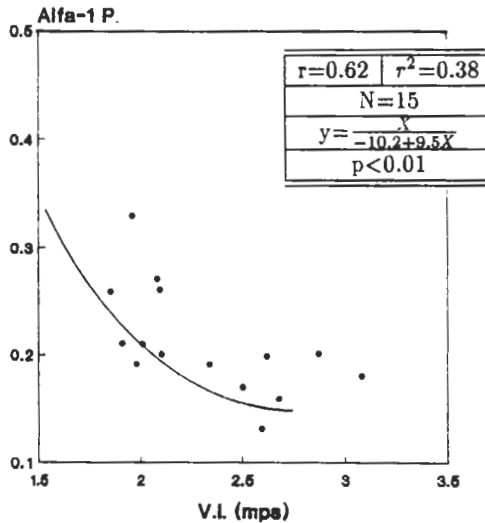


Fig. 51.- En el grupo de recién nacidos pretérminos con SFA, es evidente que la fracción  $\alpha_1$ -globulina del proteinograma, guarda estrechas relaciones con la viscosidad intrarritrocitaria, lo que se pone de manifiesto al considerar tanto el coeficiente de correlación ( $r = 0.62$ ); como el de determinación ( $r^2 = 0.38$ ).

TABLA CXXIX: ESTUDIO DE CORRELACION Y AJUSTE A LA MEJOR FUNCION ENTRE VISCOSIDAD INTRAERITROCITARIA Y VARIABLES BIOQUIMICAS Y HEMATOLOGICAS				
CORDON UMBILICAL				
	RNTN-A	RNTS-A	PRE-A	PRES-A
SODIO	0.03/0.0009 - (n.s.)	0.22/0.04 - (n.s.)	0.11/0.01 - (n.s.)	0.49/0.24 $y = \frac{1}{-0.58+0.007X}$ (p<0.05)
CLORO	-0.10/0.01 - (n.s.)	0.18/0.03 - (n.s.)	-0.08/0.006 - (n.s.)	0.37/0.13 - (n.s.)
CALCIO	-0.22/0.04 - (n.s.)	0.26/0.06 - (n.s.)	0.16/0.02 - (n.s.)	0.05/0.002 - (n.s.)
UREA	0.34/0.11 $y = \frac{X}{2.5+0.28X}$ (p<0.05)	-0.09/0.008 - (n.s.)	0.30/0.09 - (n.s.)	0.14/0.01 - (n.s.)
GLUCOSA	0.13/0.01 - (n.s.)	0.15/0.02 - (n.s.)	0.33/0.10 - (n.s.)	0.46/0.21 - (n.s.)
HCM	0.31/0.09 $y = \frac{X}{24.1-0.26X}$ (p<0.05)	0.02/0.0004 - (n.s.)	0.25/0.06 - (n.s.)	0.3/0.09 - (n.s.)
CHCM	0.39/0.15 $y = 0.08^{0.1X}$ (p<0.01)	0.15/0.02 - (n.s.)	0.14/0.01 - (n.s.)	0.13/0.01 - (n.s.)
VCM	0.07/0.004 - (n.s.)	0.13/0.01 - (n.s.)	-0.27/0.07 - (n.s.)	0.35/0.12 - (n.s.)
$r/r^2$ : Coeficiente de correlación/Coeficiente de determinación.				

**TABLA CXXX: ESTUDIO DE CORRELACION Y AJUSTE  
A LA MEJOR FUNCION ENTRE VISCOSIDAD  
INTRAERITROCITARIA Y VARIABLES HEMORREOLOGICAS  
Y BIOQUIMICAS**

CORDON UMBILICAL				
	RNTN-V	RNTS-V	PRE-V	PRES-V
OSMOL.	-0.01/0.0001 - (n.s.)	0.25/0.06 - (n.s.)	-0.1/0.01 - (n.s.)	0.22/0.04 - (n.s.)
AN.GAP	0.13/0.01 - (n.s.)	-0.3/0.09 - (n.s.)	0.1/0.01 - (n.s.)	0.43/0.18 - (n.s.)
OSM. GAP	0.02/0.0004 - (n.s.)	0.26/0.06 - (n.s.)	-0.39/0.15 $y = 2.9 - 0.01X$ ( $p < 0.05$ )	0.37/0.13 - (n.s.)
ALBUM.	-0.06/0.003 - (n.s.)	0.39/0.15 $y = \frac{0.2+9.3}{X}$ ( $p < 0.05$ )	-0.22/0.04 - (n.s.)	0.56/0.31 $y = \frac{1}{0.15+0.04X}$ ( $p < 0.05$ )
$\alpha_1$ -g.	0.11/0.01 - (n.s.)	0.1/0.01 - (n.s.)	0.36/0.12 - (n.s.)	0.17/0.02 - (n.s.)
$\alpha_2$ -g.	-0.09/0.008 - (n.s.)	0.21/0.04 - (n.s.)	-0.07/0.004 - (n.s.)	0.1/0.01 - (n.s.)
$\beta$ -g.	0.15/0.02 - (n.s.)	-0.1/0.01 - (n.s.)	0.16/0.02 - (n.s.)	0.15/0.02 - (n.s.)
$\gamma$ -g.	0.19/0.03 - (n.s.)	0.05/0.002 - (n.s.)	0.14/0.01 - (n.s.)	0.37/0.13 - (n.s.)
P.TOTAL	0.07/0.004 - (n.s.)	-0.17/0.02 - (n.s.)	0.14/0.01 - (n.s.)	0.58/0.33 $y = \frac{1}{0.1+0.03X}$ ( $p < 0.05$ )
$r/r^2$ : Coeficiente de correlación "r" de Pearson/Coeficiente de determinación.				



**TABLA CXXXI: ESTUDIO DE CORRELACION Y AJUSTE A LA MEJOR FUNCION ENTRE VISCOSIDAD INTRAERITROCITARIA Y VARIABLES BIOQUIMICAS HEMATOLOGICAS Y GASOMETRICAS**

CORDON UMBILICAL				
	RNTN-V	RNTS-V	PRE-V	PRES-V
SODIO	-0.13/0.01 - (n.s.)	0.06/0.003 - (n.s.)	0.28/0.07 - (n.s.)	0.07/0.04 - (n.s.)
CLORO	-0.23/0.05 - (n.s.)	0.1/0.01 - (n.s.)	0.22/0.04 - (n.s.)	0.33/0.1 - (n.s.)
CALCIO	0.01/0.0001 - (n.s.)	0.25/0.06 - (n.s.)	-0.1/0.01 - (n.s.)	-0.11/0.01 - (n.s.)
GLUCOSA	0.26/0.06 - (n.s.)	0.09/0.008 - (n.s.)	0.43/0.18 $y = 1.6 + 0.01X$ ( $p < 0.05$ )	0.17/0.02 - (n.s.)
HCM	0.55/0.30 $y = 32.5 + 1.24X$ ( $p < 0.001$ )	0.27/0.07 - (n.s.)	-0.05/0.002 - (n.s.)	0.18/0.03 - (n.s.)
CHCM	0.39/0.15 $y = 0.55^{0.04X}$ ( $p < 0.01$ )	0.11/0.01 - (n.s.)	0.15/0.02 - (n.s.)	0.02/0.004 - (n.s.)
VCM	0.21/0.04 - (n.s.)	0.11/0.01 - (n.s.)	-0.06/0.003 - (n.s.)	0.35/0.12 - (n.s.)
$pO_2$	0.01/0.0001 - (n.s.)	0.21/0.04 - (n.s.)	0.36/0.12 - (n.s.)	0.20/0.04 - (n.s.)
$pCO_2$	0.05/0.002 - (n.s.)	0.12/0.01 - (n.s.)	0.05/0.002 - (n.s.)	0.52/0.27 $y = \frac{X}{-7.6+0.6X}$ ( $p < 0.05$ )
pH	0.15/0.02 - (n.s.)	-0.08/0.006 - (n.s.)	-0.06/0.003 - (n.s.)	0.47/0.22 - (n.s.)
$CO_3H^-$	-0.12/0.01 - (n.s.)	0.05/0.002 - (n.s.)	-0.18/0.03 - (n.s.)	0.2/0.04 - (n.s.)

$r/r^2$ : Coeficiente de correlación "r" de Pearson/Coeficiente de determinación.

**TABLA CXXXII: ESTUDIO DE CORRELACION Y AJUSTE  
A LA MEJOR FUNCION ENTRE VISCOSIDAD  
INTRAERITROCITARIA Y VARIABLES  
HEMORREOLOGICAS Y BIOQUIMICAS**

PERIODO NEONATAL PRECOZ			
	RN-N	RN-A	RNP-N
OSMOL.	0.12/0.014 - (n.s.)	0.11/0.012 - (n.s.)	0.46/0.21 - (n.s.)
AN.GAP	0.44/0.19 $y = \frac{X}{0.17+0.35X}$ (p<0.05)	0.54/0.29 $y = \frac{X}{-2.3+0.41X}$ (p<0.05)	0.35/0.12 - (n.s.)
OSM.GAP	0.19/0.03 - (n.s.)	0.20/0.04 - (n.s.)	0.30/0.09 - (n.s.)
ALBUM.	0.19/0.03 - (n.s.)	0.17/0.02 - (n.s.)	-0.07/0.004 - (n.s.)
$\alpha_1$ -g.	0.17/0.02 - (n.s.)	0.28/0.07 - (n.s.)	0.14/0.01 - (n.s.)
$\alpha_2$ -g.	-0.03/0.0009 - (n.s.)	0.15/0.02 - (n.s.)	0.61/0.37 $y = \frac{X}{7.6-0.67X}$ (p<0.05)
$\beta$ -g.	0.20/0.04 - (n.s.)	0.12/0.01 - (n.s.)	0.43/0.18 - (n.s.)
$\gamma$ -g.	0.18/0.03 - (n.s.)	-0.20/0.04 - (n.s.)	0.56/0.31 - (n.s.)
P. TOTAL	-0.08/0.006 - (n.s.)	0.11/0.01 - (n.s.)	0.27/0.07 - (n.s.)
SODIO	0.38/0.14 - (n.s.)	0.29/0.08 - (n.s.)	0.30/0.09 - (n.s.)
COLORO	0.31/0.09 - (n.s.)	0.24/0.05 - (n.s.)	0.53/0.28 - (n.s.)
r/r <sup>2</sup> : Coeficiente de correlación "r" de Pearson/ Coeficiente de determinación.			

**TABLA CXXXIII: ESTUDIO DE CORRELACION Y AJUSTE A LA MEJOR FUNCION ENTRE VISCOSIDAD INTRAERITROCITARIA Y VARIABLES HEMORREOLOGICAS Y BIOQUIMICAS**

PERIODO NEONATAL PRECOZ		
OSMOL.	RNP-A	RNPO
	-0.04/0.001 - (n.s.)	0.15/0.01 - (n.s.)
AN.GAP	0.20/0.04 - (n.s.)	0.73/0.53 $y = \frac{1}{-0.19+0.11X}$ (p<0.01)
OSM.GAP	0.24/0.05 - (n.s.)	0.52/0.27 - (n.s.)
ALBUM.	-0.19/0.03 - (n.s.)	-0.14/0.01 - (n.s.)
$\alpha_1$ -g.	0.22/0.04 - (n.s.)	0.49/0.24 - (n.s.)
$\alpha_2$ -g.	0.47/0.22 $y = \frac{X}{0.04+0.25X}$ (p<0.01)	-0.09/0.008 - (n.s.)
$\beta$ -g.	0.12/0.01 - (n.s.)	0.04/0.001 - (n.s.)
$\gamma$ -g.	0.35/0.12 - (n.s.)	0.43/0.18 - (n.s.)
P. TOTAL	0.37/0.13 $y = \frac{X}{0.98+0.17X}$ (p<0.05)	0.07/0.04 - (n.s.)
SODIO	-0.27/0.07 - (n.s.)	-0.24/0.05 - (n.s.)
CLORO	0.13/0.01 - (n.s.)	0.38/0.14 - (n.s.)

r/r<sup>2</sup>: Coeficiente de correlación "r" de Pearson/ Coeficiente de determinación.

TABLA CXXXIV: ESTUDIO DE CORRELACION Y AJUSTE A LA MEJOR FUNCION ENTRE VISCOSIDAD INTRAERITROCITARIA Y VARIABLES BIOQUIMICAS, HEMATOLOGICAS Y GASOMETRICAS			
PERIODO NEONATAL PRECOZ			
	RN-N (n=24)	RN-A (n=17)	RNP-N (n=10)
CALCIO	0.30/0.09 - (n.s.)	0.03/0.0009 - (n.s.)	0.24/0.05 - (n.s.)
GLUCOSA	0.29/0.08 - (n.s.)	0.35/0.12 - (n.s.)	0.33/0.10 - (n.s.)
HCM	0.26/0.06 - (n.s.)	0.30/0.09 - (n.s.)	0.34/0.11 - (n.s.)
CHCM	0.07/0.004 - (n.s.)	0.43/0.18 - (n.s.)	0.37/0.13 - (n.s.)
VCM	0.33/0.10 - (n.s.)	0.12/0.01 - (n.s.)	0.55/0.30 - (n.s.)
$pO_2$	0.65/0.42 $y = \frac{X}{0.04+0.002X}$ ( $p<0.001$ )	-0.08/0.006 - (n.s.)	0.42/0.17 - (n.s.)
$pCO_2$	0.57/0.32 $y = 18.5 + \frac{35.8}{X}$ ( $p<0.01$ )	0.22/0.04 - (n.s.)	0.48/0.23 - (n.s.)
pH	-0.1/0.01 - (n.s.)	0.09/0.008 - (n.s.)	-0.32/0.10 - (n.s.)
$sO_2$	0.54/0.29 $y = \frac{X}{25.6+0.07X}$ ( $p<0.01$ )	0.17/0.02 - (n.s.)	-0.69/0.47 - ( $p<0.05$ )
$CO_3H^-$	0.51/0.26 $y = \frac{1}{0.06+0.01X}$ ( $p<0.01$ )	0.29/0.08 - (n.s.)	0.43/0.18 - (n.s.)
$r/r^2$ : Coeficiente de correlación "r" de Pearson/ Coeficiente de determinación.			

**TABLA CXXXV: ESTUDIO DE CORRELACION Y AJUSTE A LA MEJOR FUNCION ENTRE VISCOSIDAD INTRAERITROCITARIA Y VARIABLES BIOQUIMICAS HEMATOLOGICAS Y GASOMETRICAS**

PERIODO NEONATAL PRECOZ		
	RNP-A	RNPO
CALCIO	0.26/0.06 - (n.s.)	-0.07/0.004 - (n.s.)
GLUCOSA	0.04/0.001 - (n.s.)	0.42/0.17 - (n.s.)
HCM	0.20/0.04 - (n.s.)	0.24/0.05 - (n.s.)
CHCM	0.05/0.002 - (n.s.)	0.16/0.02 - (n.s.)
VCM	-0.19/0.03 - (n.s.)	-0.80/0.64 $y = \frac{1}{-0.07+0.04X}$ ( $p < 0.01$ )
$pO_2$	0.2/0.04 - (n.s.)	0.16/0.02 - (n.s.)
$pCO_2$	0.13/0.01 - (n.s.)	-0.22/0.04 - (n.s.)
pH	0.04/0.001 - (n.s.)	0.02/0.0004 - (n.s.)
$sO_2$	0.20/0.04 - (n.s.)	0.43/0.18 - (n.s.)
$CO_3H^-$	0.15/0.02 - (n.s.)	0.13/0.01 - (n.s.)

$r/r^2$ : Coeficiente de correlación "r" de Pearson/Coeficiente de determinación.

**TABLA CXXXVI: ESTUDIO DE CORRELACION Y AJUSTE A LA MEJOR FUNCION ENTRE OSMOLALIDAD Y VARIABLES HEMORREOLOGICAS Y BIOQUIMICAS**

<b>CORDON UMBILICAL</b>				
	RNTN-A	RNTS-A	PRE-A	PRES-A
AN.GAP	-0.05/0.002 - (n.s.)	0.12/0.01 - (n.s.)	0.16/0.02 - (n.s.)	0.20/0.04 - (n.s.)
OSM.GAP	0.70/0.49 $y = 282 + 0.5X$ ( $p < 0.001$ )	0.82/0.67 $y = 280 + 0.7X$ ( $p < 0.001$ )	0.42/0.17 $y = -31 + 0.1X$ ( $p < 0.05$ )	0.92/0.84 $y = -288 + X$ ( $p < 0.001$ )
ALBUM.	0.28/0.07 - (n.s.)	0.19/0.03 - (n.s.)	0.13/0.01 - (n.s.)	0.25/0.06 - (n.s.)
$\alpha_1$ -g.	0.06/0.003 - (n.s.)	0.51/0.26 $y = -6.6 + 0.02X$ ( $p < 0.01$ )	0.34/0.11 - (n.s.)	0.39/0.15 - (n.s.)
$\alpha_2$ -g.	0.06/0.003 - (n.s.)	0.31/0.09 - (n.s.)	0.15/0.02 - (n.s.)	0.35/0.12 - (n.s.)
$\beta$ -g.	0.16/0.02 - (n.s.)	0.26/0.06 - (n.s.)	0.12/0.01 - (n.s.)	-0.45/0.20 - (n.s.)
$\gamma$ -g.	0.02/0.0004 - (n.s.)	-0.19/0.03 - (n.s.)	-0.14/0.01 - (n.s.)	0.06/0.003 - (n.s.)
P.TOTAL	-0.06/0.003 - (n.s.)	0.38/0.14 $y = \frac{X}{-0.05+0.04X}$ ( $p < 0.05$ )	0.09/0.008 - (n.s.)	-0.06/0.003 - (n.s.)
SODIO	0.01/0.0001 - (n.s.)	0.07/0.004 - (n.s.)	0.16/0.02 - (n.s.)	0.25/0.06 - (n.s.)
CALCIO	0.22/0.04 - (n.s.)	0.18/0.03 - (n.s.)	-0.37/0.13 - (n.s.)	0.32/0.10 - (n.s.)
GLUCOSA	0.01/0.0001 - (n.s.)	0.11/0.01 - (n.s.)	0.14/0.01 - (n.s.)	0.33/0.10 - (n.s.)
$r/r^2$ : Coeficiente de correlación "r" de Pearson/Coeficiente de determinación.				

TABLA CXXXVII: ESTUDIO DE CORRELACION Y AJUSTE A LA MEJOR FUNCION ENTRE OSMOLALIDAD Y VARIABLES HEMORREOLOGICAS Y BIOQUIMICAS

CORDON UMBILICAL				
	RNTN-V	RNTS-V	PRE-V	PRES-V
AN.GAP	0.14/0.01 - (n.s.)	0.20/0.04 - (n.s.)	-0.17/0.02 - (n.s.)	0.26/0.06 - (n.s.)
OSM.GAP	0.87/0.75 $y = 279 + 0.8X$ ( $p < 0.001$ )	0.74/0.54 $y = 279.2 + 0.4X$ ( $p < 0.001$ )	0.76/0.57 $y = 276 + 0.7X$ ( $p < 0.001$ )	0.78/0.60 $y = 279 + 0.7X$ ( $p < 0.01$ )
ALBUM.	-0.08/0.006 - (n.s.)	0.02/0.0004 - (n.s.)	0.20/0.04 - (n.s.)	0.03/0.0009 - (n.s.)
$\alpha_1$ -g.	0.04/0.001 - (n.s.)	0.03/0.0009 - (n.s.)	0.29/0.08 - (n.s.)	0.58/0.33 $y = \frac{1}{0.03+0.09X}$ ( $p < 0.05$ )
$\alpha_2$ -g.	0.12/0.01 - (n.s.)	0.03/0.0009 - (n.s.)	0.15/0.02 - (n.s.)	0.16/0.02 - (n.s.)
$\beta$ -g.	-0.03/0.0009 - (n.s.)	-0.05/0.002 - (n.s.)	0.11/0.01 - (n.s.)	0.15/0.02 - (n.s.)
$\gamma$ -g.	0.06/0.003 - (n.s.)	0.17/0.02 - (n.s.)	0.10/0.01 - (n.s.)	0.21/0.04 - (n.s.)
P.TOTAL	-0.04/0.001 - (n.s.)	0.10/0.01 - (n.s.)	-0.12/0.01 - (n.s.)	-0.01/0.0001 - (n.s.)
SODIO	0.20/0.04 - (n.s.)	-0.25/0.06 - (n.s.)	0.06/0.003 - (n.s.)	0.09/0.008 - (n.s.)
COLORO	0.06/0.003 - (n.s.)	-0.38/0.14 $y = 383 - 0.9X$ ( $p < 0.05$ )	0.24/0.05 - (n.s.)	-0.05/0.002 - (n.s.)
CALCIO	0.23/0.05 - (n.s.)	0.22/0.04 - (n.s.)	0.16/0.02 - (n.s.)	0.15/0.02 - (n.s.)
$r/r^2$ : Coeficiente de correlación "r" de Pearson/Coeficiente de determinación.				

**TABLA CXXXVIII: ESTUDIO DE CORRELACION Y AJUSTE A LA MEJOR FUNCION ENTRE OSMOLALIDAD Y VARIABLES HEMORREOLOGICAS Y BIOQUIMICAS**

PERIODO NEONATAL PRECOZ			
	RN-N	RN-A	RNP-N
AN.GAP	-0.14/0.01 - (n.s.)	-0.33/0.10 - (n.s.)	0.25/0.06 - (n.s.)
OSM.GAP	0.89/0.79 $y = 286 + 0.86X$ ( $p < 0.001$ )	0.97/0.94 $y = -282.9 + 0.98X$ ( $p < 0.001$ )	0.93/0.86 $y = 286 + X$ ( $p < 0.001$ )
ALBUM.	-0.27/0.007 - (n.s.)	0.24/0.005 - (n.s.)	0.65/0.42 $y = \frac{X}{190.6 - 0.36X}$ ( $p < 0.05$ )
$\alpha_1$ -g.	0.18/0.03 - (n.s.)	0.27/0.07 - (n.s.)	0.50/0.25 - (n.s.)
$\alpha_2$ -g.	0.20/0.04 - (n.s.)	0.28/0.07 - (n.s.)	0.85/0.72 $y = \frac{X}{0.02 + 0.02X}$ ( $p < 0.001$ )
$\beta$ -g.	0.17/0.02 - (n.s.)	0.26/0.06 - (n.s.)	0.57/0.32 - (n.s.)
$\gamma$ -g.	-0.06/0.003 - (n.s.)	0.23/0.05 - (n.s.)	0.59/0.34 - (n.s.)
P.TOTAL	0.17/0.02 - (n.s.)	0.38/0.14 - (n.s.)	0.81/0.65 $y = \frac{X}{0.04 + 0.02X}$ ( $p < 0.01$ )
CALCIO	-0.03/0.0009 - (n.s.)	-0.08/0.006 - (n.s.)	0.62/0.38 $y = \frac{X}{0.01 + 0.01X}$ ( $p < 0.05$ )
GLUCOSA	0.50/0.25 $y = 262 + 0.4X$ ( $p < 0.01$ )	0.42/0.17 - (n.s.)	0.49/0.24 - (n.s.)
$r/r^2$ : Coeficiente de correlación "r" de Pearson/Coeficiente de determinación.			



TABLA CXXXIX: ESTUDIO DE CORRELACION Y AJUSTE A LA MEJOR FUNCION ENTRE OSMOLALIDAD Y VARIABLES HEMORREOLOGICAS Y BIOQUIMICAS

PERIODO NEONATAL PRECOZ		
	RNP-A	RNPO
AN.GAP	0.12/0.01 - (n.s.)	0.71/0.50 $y = \frac{X}{-0.02+0.03X}$ (p<0.01)
OSM.GAP	0.86/0.70 $y = -362.2 + 1.26X$ (p<0.001)	0.75/0.56 $y = 280 + 0.7X$ (p<0.001)
ALBUMINA	0.18/0.03 - (n.s.)	-0.77/0.59 $y = 10.9 - 0.02X$ (p<0.01)
$\alpha_1$ -g.	0.02/0.0004 - (n.s.)	-0.45/0.20 - (n.s.)
$\alpha_2$ -g.	0.18/0.03 - (n.s.)	-0.40/0.16 - (n.s.)
$\beta$ -g.	0.04/0.001 - (n.s.)	-0.40/0.16 - (n.s.)
$\gamma$ -g.	0.19/0.03 - (n.s.)	-0.36/0.12 - (n.s.)
P.TOTAL	-0.04/0.001 - (n.s.)	-0.75/0.56 $y = 16.2 - 0.03X$ (p<0.01)
SODIO	0.36/0.12 $y = \frac{X}{-0.2+0.05X}$ (p<0.05)	0.42/0.17 - (n.s.)
CALCIO	0.18/0.03 - (n.s.)	-0.28/0.07 - (n.s.)
GLUCOSA	0.07/0.004 - (n.s.)	0.23/0.05 - (n.s.)

$r/r^2$ : Coeficiente de correlación "r" de Pearson/Coeficiente de determinación.

**TABLA CXL: ESTUDIO DE CORRELACION Y AJUSTE A  
LA MEJOR FUNCION ENTRE ANION GAP  
Y VARIABLES HEMORREOLOGICAS  
Y BIOQUIMICAS**

CORDON UMBILICAL				
	RNTN-A	RNTS-A	PRE-A	PRES-A
OSM.GAP	-0.21/0.04 - (n.s.)	-0.43/0.18 $y = 24.4 - 1.19X$ (p<0.05)	0.59/0.34 $y = \frac{1}{-0.52+0.04X}$ (p<0.01)	0.88/0.77 $y = \frac{1}{0.18-0.009X}$ (p<0.001)
ALBUM.	0.17/0.02 - (n.s.)	0.19/0.03 - (n.s.)	0.11/0.01 - (n.s.)	-0.31/0.09 - (n.s.)
$\alpha_1$ -g.	0.23/0.05 - (n.s.)	-0.09/0.008 - (n.s.)	0.36/0.12 - (n.s.)	-0.22/0.04 - (n.s.)
$\alpha_2$ -g.	0.13/0.01 - (n.s.)	0.16/0.02 - (n.s.)	0.26/0.06 - (n.s.)	0.53/0.28 $y = \frac{1}{-0.08+0.4X}$ (p<0.05)
$\beta$ -g.	0.14/0.01 - (n.s.)	0.34/0.11 - (n.s.)	0.12/0.01 - (n.s.)	0.29/0.08 - (n.s.)
$\gamma$ -g.	0.22/0.04 - (n.s.)	0.17/0.02 - (n.s.)	0.24/0.05 - (n.s.)	-0.04/0.001 - (n.s.)
P.TOTAL	0.04/0.001 - (n.s.)	0.11/0.01 - (n.s.)	0.06/0.003 - (n.s.)	-0.24/0.05 - (n.s.)
SODIO	0.29/0.08 - (n.s.)	0.53/0.28 $y = \frac{102-11727}{X}$ (p<0.01)	0.37/0.13 - (n.s.)	0.19/0.03 - (n.s.)
CLORO	-0.23/0.05 - (n.s.)	-0.33/0.10 - (n.s.)	-0.43/0.18 - (n.s.)	0.19/0.03 - (n.s.)
CALCIO	-0.05/0.002 - (n.s.)	0.22/0.04 - (n.s.)	0.14/0.01 - (n.s.)	0.04/0.001 - (n.s.)
GLUCOSA	0.28/0.07 - (n.s.)	0.35/0.12 $y = 50.9 + 1.5X$ (p<0.05)	-0.18/0.03 - (n.s.)	0.87/0.75 $y = \frac{X}{0.7-0.03X}$ (p<0.001)
$r/r^2$ : Coeficiente de correlación "r" de Pearson/Coeficiente de determinación.				

**TABLA CXLI: ESTUDIO DE CORRELACION Y AJUSTE A LA MEJOR FUNCION ENTRE ANION GAP Y VARIABLES HEMORREOLOGICAS Y BIOQUIMICAS**

CORDON UMBILICAL				
	RNTN-V	RNTS-V	PRE-V	PRES-V
OSM.GAP	0.21/0.04 - (n.s.)	-0.33/0.10 - (n.s.)	0.25/0.06 - (n.s.)	-0.31/0.09 - (n.s.)
ALBUM.	0.27/0.07 - (n.s.)	0.1/0.01 - (n.s.)	-0.10/0.01 - (n.s.)	0.38/0.14 - (n.s.)
$\alpha_1$ -g.	0.31/0.09 $y = \frac{X}{0.04-0.1X}$ (p<0.05)	0.05/0.002 - (n.s.)	0.20/0.04 - (n.s.)	0.59/0.34 $y = \frac{X}{0.02-0.03X}$ (p<0.05)
$\alpha_2$ -g.	0.26/0.06 - (n.s.)	0.24/0.05 - (n.s.)	0.10/0.01 - (n.s.)	0.32/0.10 - (n.s.)
$\beta$ -g.	0.20/0.04 - (n.s.)	-0.34/0.11 $y = 26 - 23X$ (p<0.05)	0.20/0.04 - (n.s.)	0.37/0.13 - (n.s.)
$\gamma$ -g.	0.15/0.02 - (n.s.)	0.20/0.04 - (n.s.)	0.17/0.02 - (n.s.)	0.70/0.49 $y = \frac{X}{5.88+1.07X}$ (p<0.01)
P.TOTAL	0.25/0.06 - (n.s.)	0.13/0.01 - (n.s.)	-0.05/0.002 - (n.s.)	0.56/0.31 $y = -9.7 + 4.1X$ (p<0.05)
SODIO	0.42/0.17 $y = -55 + 0.5X$ (p<0.01)	0.55/0.30 $y = \frac{85.7-9604}{X}$ (p<0.001)	0.36/0.12 - (n.s.)	0.42/0.17 - (n.s.)
CLORO	-0.39/0.15 $y = 61 - 0.5X$ (p<0.05)	0.34/0.11 $y = \frac{X}{89-0.8X}$ (p<0.05)	0.56/0.31 $y = \frac{-47+6165}{X}$ (p<0.01)	0.70/0.49 $y = \frac{-111+12803}{X}$ (p<0.01)
CALCIO	0.11/0.01 - (n.s.)	0.35/0.12 $y = \frac{49-352}{X}$ (p<0.05)	0.40/0.16 $y = -32 + 4.5X$ (p<0.05)	0.24/0.05 - (n.s.)
UREA	0.36/0.12 $y = \frac{1}{-0.05+0.08X}$ (p<0.05)	0.21/0.04 - (n.s.)	-0.26/0.06 - (n.s.)	0.54/0.29 $y = 4.6 + 0.3X$ (p<0.05)
r/r <sup>2</sup> : Coeficiente de correlación "r" de Pearson/Coeficiente de determinación.				

**TABLA CXLII: ESTUDIO DE CORRELACION Y AJUSTE A LA MEJOR FUNCION ENTRE ANION GAP Y VARIABLES HEMORREOLOGICAS Y BIOQUIMICAS**

PERIODO NEONATAL PRECOZ			
OSM.GAP	RN-N	RN-A	RNP-N
	0.36/0.12 - (n.s.)	-0.36/0.12 - (n.s.)	0.34/0.11 - (n.s.)
ALBUM.	0.64/0.40 $y = \frac{X}{3-0.7X}$ (p<0.001)	-0.10/0.01 - (n.s.)	0.32/0.10 - (n.s.)
$\alpha_1$ -g.	0.31/0.09 - (n.s.)	0.29/0.08 - (n.s.)	-0.23/0.04 - (n.s.)
$\alpha_2$ -g.	0.33/0.10 - (n.s.)	0.29/0.08 - (n.s.)	0.19/0.03 - (n.s.)
P.TOTAL	0.51/0.26 $y = -8.3 + 3.7X$ (p<0.01)	-0.06/0.003 - (n.s.)	0.19/0.03 - (n.s.)
SODIO	0.55/0.30 $y = -142.7 + X$ (p<0.01)	0.32/0.10 - (n.s.)	0.40/0.16 - (n.s.)
COLORO	-0.70/0.49 $y = 116 - 0.9X$ (p<0.001)	-0.72/0.51 $y = 156.5 - 1X$ (p<0.001)	-0.84/0.70 $y = 157 - X$ (p<0.01)
POTASIO	0.43/0.18 $y = \frac{22-44}{X}$ (p<0.05)	0.53/0.28 $y = \frac{-1.6+9}{X}$ (p<0.05)	0.23/0.05 - (n.s.)
CALCIO	0.40/0.16 $y = -20 + 3.6X$ (p<0.05)	0.13/0.01 - (n.s.)	0.27/0.07 - (n.s.)
UREA	0.37/0.13 - (n.s.)	-0.20/0.04 - (n.s.)	-0.37/0.13 - (n.s.)
GLUCOSA	-0.07/0.004 - (n.s.)	0.18/0.03 - (n.s.)	0.21/0.04 - (n.s.)
$r/r^2$ : Coeficiente de correlación "r" de Pearson/Coeficiente de determinación.			

**TABLA CXLIII: ESTUDIO DE CORRELACION Y AJUSTE A LA MEJOR FUNCION ENTRE ANION GAP Y VARIABLES HEMORREOLOGICAS Y BIOQUIMICAS**

PERIODO NEONATAL PRECOZ		
OSM.GAP	RNP-A	RNPO
	-0.24/0.05 - (n.s.)	0.19/0.03 - (n.s.)
ALBUM.	0.11/0.01 - (n.s.)	0.55/0.30 - (n.s.)
$\alpha_1$ -g.	0.30/0.09 - (n.s.)	0.76/0.57 $y = \frac{X}{0.06-0.24X}$ (p<0.01)
$\alpha_2$ -g.	0.19/0.03 - (n.s.)	0.39/0.15 - (n.s.)
P.TOTAL	0.11/0.01 - (n.s.)	-0.37/0.13 - (n.s.)
SODIO	0.30/0.09 - (n.s.)	0.64/0.40 $y = -104 + 0.8X$ (p<0.05)
CLORO	0.41/0.16 $y = \frac{-47.8+6753}{X}$ (p<0.05)	-0.27/0.07 - (n.s.)
POTASIO	0.13/0.01 - (n.s.)	0.20/0.04 - (n.s.)
CALCIO	0.08/0.006 - (n.s.)	0.29/0.08 - (n.s.)
UREA	0.60/0.36 $y = 14 + 0.03X$ (p<0.001)	0.36/0.12 - (n.s.)
GLUCOSA	0.18/0.03 - (n.s.)	0.21/0.04 - (n.s.)

$r/r^2$ : Coeficiente de correlación "r" de Pearson/Coeficiente de determinación.

TABLA CXLIV: ESTUDIO DE CORRELACION Y AJUSTE A LA MEJOR FUNCION ENTRE OSMOLAL GAP Y VARIABLES HEMORREOLOGICAS Y BIOQUIMICAS

CORDON UMBILICAL				
ALBUM.	RNTN-A	RNTS-A	PRE-A	PRES-A
	0.12/0.01 - (n.s.)	-0.06/0.003 - (n.s.)	0.17/0.02 - (n.s.)	0.56/0.31 $y = \frac{X}{-5+1.3X}$ (p<0.05)
$\alpha_1$ -g.	0.26/0.06 - (n.s.)	0.36/0.12 $y = 4 + 8.5X$ (p<0.05)	0.13/0.01 - (n.s.)	0.45/0.20 - (n.s.)
$\alpha_2$ -g.	0.16/0.02 - (n.s.)	-0.19/0.03 - (n.s.)	0.11/0.01 - (n.s.)	0.19/0.03 - (n.s.)
$\beta$ -g.	0.20/0.04 - (n.s.)	-0.14/0.01 - (n.s.)	0.1/0.01 - (n.s.)	0.47/0.22 - (n.s.)
$\gamma$ -g.	0.09/0.008 (n.s.)	-0.14/0.01 (n.s.)	-0.18/0.03 (n.s.)	0.21/0.04 (n.s.)
P.TOTAL	0.12/0.01 - (n.s.)	-0.20/0.04 - (n.s.)	0.14/0.01 - (n.s.)	0.48/0.23 - (n.s.)
SODIO	-0.58/0.33 $y = 287 - 2.12X$ (p<0.01)	0.50/0.25 $y = -224 + \frac{30709}{X}$ (p<0.01)	0.30/0.09 - (n.s.)	0.54/0.29 $y = 359 + \frac{48844}{X}$ (p<0.05)
CALCIO	0.03/0.0009 - (n.s.)	0.21/0.04 - (n.s.)	-0.26/0.06 - (n.s.)	0.44/0.19 - (n.s.)
GLUCOSA	0.04/0.001 - (n.s.)	0.37/0.13 $y = \frac{1}{1.4-0.02X}$ (p<0.05)	0.24/0.05 - (n.s.)	0.29/0.08 - (n.s.)
$r/r^2$ : Coeficiente de correlación "r" de Pearson/Coeficiente de determinación.				

**TABLA CXLV: ESTUDIO DE CORRELACION Y AJUSTE A LA MEJOR FUNCION ENTRE OSMOLAL GAP Y VARIABLES HEMORREOLOGICAS Y BIOQUIMICAS**

CORDON UMBILICAL				
	RNTN-V	RNTS-V	PRE-V	PRES-V
ALBUM.	0.05/0.002 - (n.s.)	0.20/0.04 - (n.s.)	0.37/0.13 - (n.s.)	0.23/0.05 - (n.s.)
$\alpha_1$ -g.	0.30/0.09 $y = \frac{X}{0.2-0.7X}$ (p<0.05)	0.16/0.02 - (n.s.)	0.21/0.04 - (n.s.)	0.44/0.19 - (n.s.)
$\alpha_2$ -g.	0.22/0.04 - (n.s.)	0.11/0.01 - (n.s.)	0.07/0.004 - (n.s.)	0.17/0.02 - (n.s.)
$\beta$ -g.	0.12/0.01 - (n.s.)	0.32/0.10 - (n.s.)	0.43/0.18 $y = \frac{X}{0.1-0.2X}$ (p<0.05)	0.44/0.19 - (n.s.)
$\gamma$ -g.	0.13/0.01 - (n.s.)	0.19/0.03 - (n.s.)	-0.22/0.04 - (n.s.)	0.34/0.11 - (n.s.)
P.TOTAL	0.12/0.01 - (n.s.)	0.31/0.09 - (n.s.)	0.28/0.07 - (n.s.)	0.28/0.07 - (n.s.)
SODIO	-0.25/0.06 - (n.s.)	-0.76/0.57 $y = 133.8 - 0.24X$ (p<0.001)	-0.27/0.07 - (n.s.)	0.27/0.07 - (n.s.)
UREA	0.02/0.0004 - (n.s.)	0.19/0.03 - (n.s.)	0.26/0.06 - (n.s.)	-0.62/0.38 $y = 29.9 - 0.72X$ (p<0.01)
GLUCOSA	0.03/0.0009 - (n.s.)	0.13/0.01 - (n.s.)	0.13/0.01 - (n.s.)	0.20/0.04 - (n.s.)
$r/r^2$ : Coeficiente de correlación "r" de Pearson/Coeficiente de determinación.				

**TABLA CXLVI: ESTUDIO DE CORRELACION Y AJUSTE A LA MEJOR FUNCION ENTRE OSMOLAL GAP Y VARIABLES BIOQUIMICAS**

PERIODO NEONATAL PRECOZ			
	RN-N	RN-A	RNP-N
ALBUMINA	-0.47/0.22 $y = 69 - 19.3X$ (p<0.05)	0.25/0.06 - (n.s.)	0.59/0.34 - (n.s.)
$\alpha_1$ -g.	-0.18/0.03 - (n.s.)	0.30/0.09 - (n.s.)	0.66/0.43 $y = 45.9 - \frac{12}{X}$ (p<0.05)
$\alpha_2$ -g.	0.12/0.01 - (n.s.)	0.53/0.28 $y = \frac{X}{0.8-X}$ (p<0.05)	0.71/0.50 $y = 36 - \frac{17.3}{X}$ (p<0.01)
$\beta$ -g.	0.14/0.01 - (n.s.)	0.63/0.39 $y = \frac{X}{1.3-1.9X}$ (p<0.05)	0.66/0.43 $y = 30 - \frac{19}{X}$ (p<0.01)
$\gamma$ -g.	0.21/0.04 - (n.s.)	0.20/0.04 - (n.s.)	0.41/0.16 - (n.s.)
P.TOTAL	-0.11/0.01 - (n.s.)	0.38/0.14 - (n.s.)	0.74/0.54 $y = 55.7 - \frac{316}{X}$ (p<0.01)
SODIO	-0.38/0.14 - (n.s.)	0.35/0.12 - (n.s.)	0.24/0.05 - (n.s.)
CALCIO	0.25/0.06 - (n.s.)	0.24/0.05 - (n.s.)	0.63/0.39 $y = 119.6 - \frac{1125}{X}$ (p<0.05)
UREA	-0.39/0.15 - (n.s.)	0.20/0.04 - (n.s.)	-0.16/0.02 - (n.s.)
GLUCOSA	0.44/0.19 $y = -21.7 + 0.35X$ (p<0.05)	0.33/0.10 - (n.s.)	0.23/0.05 - (n.s.)

$r/r^2$ : Coeficiente de correlación "r" de Pearson/Coeficiente de determinación.



TABLA CXLVII: ESTUDIO DE CORRELACION Y AJUSTE A LA MEJOR FUNCION ENTRE OSMOLAL GAP Y VARIABLES BIOQUIMICAS		
PERIODO NEONATAL PRECOZ		
ALBUM.	RNP-A	RNPO
	0.08/0.006 - (n.s.)	-0.46/0.21 - (n.s.)
$\alpha_1$ -g.	0.22/0.04 - (n.s.)	0.65/0.42 $y = \frac{-62+13}{X}$ (p<0.05)
$\alpha_2$ -g.	0.31/0.09 - (n.s.)	0.59/0.34 $y = 55.2 - 113X$ (p<0.05)
$\beta$ -g.	0.07/0.004 - (n.s.)	-0.46/0.21 - (n.s.)
GAMMA P.	0.17/0.02 - (n.s.)	0.32/0.1 - (n.s.)
P.TOTAL	0.25/0.06 $y = \frac{1}{0.8-0.14X}$ (n.s.)	-0.54/0.29 $y = 58.6 - 10.4X$ (n.s.)
SODIO	-0.74/0.54 $y = 482 - 3.5X$ (p<0.05)	-0.28/0.07 - (n.s.)
POTASIO	0.44/0.19 $y = \frac{1}{-0.9+0.2X}$ (p<0.05)	-0.31/0.09 - (n.s.)
CALCIO	0.07/0.004 - (n.s.)	-0.47/0.22 - (n.s.)
GLUCOSA	-0.24/0.05 - (n.s.)	0.42/0.17 - (n.s.)
r/r <sup>2</sup> : Coeficiente de correlación "r" de Pearson/Coeficiente de determinación.		

TABLA CXLVIII: ESTUDIO DE CORRELACION Y AJUSTE A LA MEJOR FUNCION (A/V) ENTRE EL DE VARIABLES FUNDAMENTALES				
CORDON UMBILICAL				
ALBUM.	RNT sin SFA	RNT con SFA	RNP sin SFA	RNP con SFA
	0.41/0.16 $y = \frac{X}{0.45+0.1X}$ (p<0.01)	0.74/0.54 $y = 0.8 + 0.8X$ (p<0.001)	0.86/0.73 $y = 0.06 + X$ (p<0.001)	0.83/0.68 $y = 0.79 + 0.77X$ (p<0.001)
$\alpha_1$ -g.	0.59/0.34 $y = \frac{X}{2.6+2.1X}$ (p<0.001)	0.43/0.18 $y = \frac{1}{7-10.3X}$ (p<0.05)	0.83/0.68 $y = 0.02 + 0.8X$ (p<0.001)	0.42/0.17 - (n.s.)
$\alpha_2$ -g.	0.62/0.38 $y = \frac{X}{0.7+0.7X}$ (p<0.001)	0.80/0.64 $y = \frac{X}{0.8+0.4X}$ (p<0.001)	0.79/0.62 $y = \frac{X}{0.7+X}$ (p<0.001)	0.54/0.29 $y = 0.1 + 0.6X$ (p<0.05)
$\beta$ -g.	0.45/0.20 $y = \frac{X}{0.4+1.03X}$ (p<0.01)	0.43/0.18 $y = \frac{X}{0.5+0.7X}$ (p<0.05)	0.79/0.62 $y = 0.1 + 0.8X$ (p<0.001)	0.65/0.42 $y = \frac{X}{0.7+0.6X}$ (p<0.01)
$\gamma$ -g.	0.64/0.40 $y = 0.4 + 0.6X$ (p<0.001)	0.56/0.31 $y = \frac{1.34-0.4}{X}$ (p<0.001)	0.88/0.77 $y = 0.8 + 0.4X$ (p<0.001)	0.61/0.37 $y = 0.260.64X$ (p<0.05)
P.TOTAL	0.51/0.26 $y = \frac{X}{0.6+0.06X}$ (p<0.001)	0.84/0.70 $y = 0.9 + 0.8X$ (p<0.001)	0.87/0.75 $y = 0.1 + 0.9X$ (p<0.001)	0.91/0.82 $y = \frac{X}{0.8+0.03X}$ (p<0.001)
V.P.	0.14/0.01 - (n.s.)	0.14/0.01 - (n.s.)	0.21/0.04 - (n.s.)	0.81/0.65 $y = 0.2 + 0.8X$ (p<0.001)
V.I.	0.44/0.19 $y = \frac{X}{0.61+0.2X}$ (p<0.01)	0.42/0.17 $y = 1.5 + 0.3X$ (p<0.05)	0.73/0.53 $y = 0.9 + 0.6X$ (p<0.001)	0.50/0.25 $y = 0.9 + 0.6X$ (p<0.05)
OSMOL.	0.37/0.13 $y = 177 + 0.3X$ (p<0.05)	0.25/0.06 - (n.s.)	0.40/0.16 $y = -26.7 + X$ (p<0.05)	-0.26/0.06 - (n.s.)
AN.GAP	0.72/0.51 $y = \frac{X}{0.38+0.05X}$ (p<0.001)	0.83/0.68 $y = 4 + 0.7X$ (p<0.001)	0.75/0.56 $y = 0.7 + 0.8X$ (p<0.001)	0.36/0.12 - (n.s.)
OSM.GAP	0.59/0.34 $y = \frac{1}{-0.14+0.01X}$ (p<0.001)	0.40/0.16 $y = \frac{X}{-0.8-0.05X}$ (p<0.05)	0.54/0.29 $y = 5.5 + 0.4X$ (p<0.01)	0.36/0.12 - (n.s.)
$r/r^2$ : Coeficiente de correlación "r" de Pearson/Coeficiente de determinación.				

## 2.2 Análisis multivariante.

### Estudio de regresión múltiple.

En este último apartado de los resultados, en el que se analizan conjuntamente un grupo de variables de las que una de ellas es dependiente del resto, fueron encontrados los resultados que se indican de forma detallada en las TABLAS CXLIX a CLXX. Para la confección de las mismas y basándonos en los fundamentos teóricos descritos por Bisquerra [136], en los que destacamos los aspectos siguientes. En principio, y como fundamento esencial empleamos la regresión múltiple como sistema para predecir valores teóricos de la variable dependiente (criterio), que en este proyecto fueron: osmolaridad (TABLAS CXLIX a CLX), viscosidad intraeritrocitaria (TABLAS CLXI a CLXIV), y viscosidad plasmática (TABLAS CLXV a CLXVII), en base a una combinación de variables independientes o "predictores". Dadas las características de la distribución de nuestras variables y aunque en otro apartado de su análisis se optó por desarrollar un método no paramétrico, fundamentalmente para desarrollar un estudio homogéneo en cada uno de sus apartados, a la hora de considerar el aspecto multivariante, hay que decir que las condiciones o supuestos paramétricos necesarios se cumplen:

- (i) Normalidad: Aunque en algunas variables se obvia este criterio al aplicar la "teoría central del límite", y en otras sencillamente mediante una transformación de la variable.
- (ii) Independencia de la variable.
- (iii) Homogeneidad de las varianzas y linealidad.

En la construcción del modelo utilizamos como principio la selección de las variables que consideramos más relevantes en el contexto del estudio que desarrollamos, aunque como se podrá comprobar en las tablas ya referidas, en algunos grupos hubo que obviar el papel de alguna variable considerada fundamental.

Mediante la correlación múltiple se intenta medir la intensidad de la relación entre un conjunto de variables independientes y una variable dependiente. Se simboliza por  $R$  y en nuestros resultados quedan representadas en la parte superior de la tabla, donde podemos leer en todos los casos un coeficiente de correlación múltiple por encima de 0.6.

En cada TABLA y justo por encima de  $R$ , encontramos el coeficiente de determinación: 0.99 (TABLA CXLIX), 0.98 (TABLA CL), 0.98 (TABLA CLI), 0.97 (TABLA CLII), 0.97 (TABLA CLIII), 0.99 (TABLA CLIV), 0.75 (TABLA CLV), 0.89 (TABLA CLVI), 0.98 (TABLA CLVII), 0.99 (TABLA CLVIII), 0.39 (TABLA CLIX), 0.63 (TABLA CLX), 0.43 (TABLA CLXI), 0.99 (TABLA CLXII), 0.81 (TABLA CLXIII), 0.76 (TABLA CLXIV), 0.41 (TABLA CLXV), 0.43 (TABLA CLXVI), 0.43 (TABLA CLXVII); lo que indica en cada análisis que los predictores explican el 99 %, 98 %, 98 %, 97 %, 97 %, 99 %, 75 %, 89 %, 98 %, 99 %, 39 %, 63 %, 43 %, 99 %, 81 %, 76 %, 41 %, 43 %, 43 % respectivamente de la variabilidad del criterio.

Es conocido como **R**, aumenta a medida que se añaden variables a la ecuación lo que ocurre hasta un punto a partir del cual las variaciones son insignificantes; por lo que un buen modelo no debe presentar ni demasiadas variables ni olvidar las que son verdaderamente relevantes, o lo que es lo mismo debe cumplir el "principio de parsimonia", según el cual un fenómeno debe ser descrito con el número mínimo de elementos posibles.

En nuestras tablas, salvo en las TABLAS CLIV y CLXII, se han empleado como máximo hasta 4 predictores -los que a priori consideramos de mayor interes- y que fueron seleccionados siguiendo el método "stepwise".

En la parte media de cada una de las tablas, aparece "ANOVA para la regresión", de la que se obtiene un valor de F experimental necesario para comprobar si el modelo de regresión se ajusta a los datos. Si  $F_{exp} > F_{\alpha}$  teórica, en una distribución F de Snedecor con  $V_1 = V$ , y  $V_2 = n-v-1$  grados de libertad, se rechaza la hipótesis nula, según la cual  $R^2 = 0$ . Es decir, el modelo de regresión se ajusta a los datos.

Por último incluimos el polinomio capaz de ligar las variables o "ecuación de predicción", la cual en definitiva nos va a permitir conocer las variaciones conjuntas o los efectos de los predictores (variables independientes), sobre el criterio (variable dependiente).

**TABLA CXLIX: REGRESION MULTIPLE ENTRE: Osm.GAP, SODIO, UREA, GLUCOSA, CALCIO Y OSMOLALIDAD EN EL GRUPO RN-A.**

VARIABLE DEPENDIENTE:	OSMOLALIDAD.			
COEFICIENTE COR. MULT. AJUSTADO:	0.99			
COEFICIENTE DETERMINACION:	0.99			
COEFICIENTE CORRELACION MULTIPLE:	0.99			
TERMINO INDEPENDIENTE:	1.67			
ERROR ESTANDAR DE ESTIMACION:	1.36			
<b>Análisis de la varianza para la regresión</b>				
<b>Fuente</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Media de cuadrados</b>	<b>F</b>
Reducción debida a la regresión	5	12409.5	2481.9	1338.1 (***)
Desviación de regresión	11	20.40	1.85	
<b>TOTAL</b>	16	12430		
<b>VARIABLES</b>	<b>C.regresión</b>	<b>C.cor.parcial</b>	<b>E.estandar</b>	<b>T</b>
Osm.GAP	1.03	0.99	0.01	77.91 (***)
Sodio	1.80	0.95	0.12	15.00 (***)
Urea	0.45	0.79	0.06	6.46 (***)
Glucosa	0.08	0.72	0.01	5.38 (***)
Calcio	2.34	0.63	0.54	4.34 (**)
<b>POLINOMIO QUE LIGA LAS VARIABLES:</b>				
$Y=1.67+1.03X_1+1.80X_2+0.45X_3+0.08X_4+2.34X_5$				
<b>TEST de DEPENDENCIA GLOBAL:</b>				
$F_{exp.}=1338.18; F_{exp.}>F_{\alpha}. p=1.00\times 10^{-14}$				
* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$				
n=17				

**TABLA CL: REGRESION MULTIPLE ENTRE: Osm.GAP, SODIO, UREA Y OSMOLALIDAD EN EL GRUPO RNP-N.**

VARIABLE DEPENDIENTE:	OSMOLALIDAD.			
COEFICIENTE COR. MULT. AJUSTADO:	0.98			
COEFICIENTE DETERMINACION:	0.98			
COEFICIENTE CORRELACION MULTIPLE:	0.99			
TERMINO INDEPENDIENTE:	-3.59			
ERROR ESTANDAR DE ESTIMACION:	2.66			
<b>Anaálisis de la varianza para la regresión</b>				
<b>Fuente</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Media de cuadrados</b>	<b>F</b>
Reducción debida a la regresión	3	3219.4	1073.1	151.09 (***)
Desviación de regresión	6	42.61	7.10	
<b>TOTAL</b>	9	3262.1		
<b>VARIABLES</b>	<b>C.regresión</b>	<b>C.cor.parcial</b>	<b>E.estandar</b>	<b>T</b>
Osm.GAP	1.01	0.98	0.04	21.26 (***)
Sodio	2.03	0.86	0.32	6.30 (***)
Urea	0.51	0.75	0.11	4.33 (***)
<b>POLINOMIO QUE LIGA LAS VARIABLES:</b>				
$Y = -3.59 + 1.01X_1 + 2.03X_2 + 0.51X_3$				
<b>TEST de DEPENDENCIA GLOBAL:</b>				
$F_{exp.} = 151.09; F_{exp.} > F_{\alpha}. p = 4.85 \times 10^{-6}$				
* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$				
n=10				

**TABLA CLI: REGRESION MULTIPLE ENTRE: Osm.GAP, SODIO, UREA, GLUCOSA Y OSMOLALIDAD EN EL GRUPO RNP-A.**

VARIABLE DEPENDIENTE:	OSMOLALIDAD.			
COEFICIENTE COR. MULT. AJUSTADO:	0.97			
COEFICIENTE DE DETERMINACION:	0.98			
COEFICIENTE DE CORRELACION MULTIPLE:	0.99			
TERMINO INDEPENDIENTE:	-9.37			
ERROR ESTANDAR DE ESTIMACION:	1.99			
<b>Análisis de la varianza para la regresión</b>				
Fuente	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	F
Reducción debida a la regresión	4	4741.49	1185.37	298.99 (***)
Desviación de regresión	23	91.18	3.96	
<b>TOTAL</b>	27	4832.67		
VARIABLES	C.regresión	C.cor.parcial	E.estandar	T
Osm.GAP	0.99	0.97	0.03	31.01 (***)
Sodio	2.07	0.85	0.17	11.77 (***)
Urea	0.33	0.79	0.03	9.45 (***)
Glucosa	0.04	0.33	0.01	3.39 (**)
<b>POLINOMIO QUE LIGA LAS VARIABLES:</b>				
$Y = -9.37 + 0.99X_1 + 2.07X_2 + 0.33X_3 + 0.04X_4$				
<b>TEST de DEPENDENCIA GLOBAL:</b>				
$F_{exp.} = 298.99; F_{exp.} > F_{\alpha}. p = 1.00 \times 10^{-14}$				
* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$				
n=28				

TABLA CLII: REGRESION MULTIPLE ENTRE: OSM.GAP, SODIO, UREA, GLUCOSA Y OSMOLALIDAD EN EL GRUPO PRES-V.				
VARIABLE DEPENDIENTE:		OSMOLALIDAD.		
COEFICIENTE COR. MULT. AJUSTADO:		0.97		
COEFICIENTE DETERMINACION:		0.97		
COEFICIENTE CORRELACION MULTIPLE:		0.98		
TERMINO INDEPENDIENTE:		-5.76		
ERROR ESTANDAR DE ESTIMACION:		1.92		
Análisis de la varianza para la regresión				
Fuente	Grados de Libertad	Suma de Cuadrados	Media de Cuadrados	F
Reducción debida a la regresión	4	1785.88	446.47	120.49 (***)
Desviación de regresión	10	37.05	3.70	
TOTAL	14	1822.93		
Variables	C.regresión	C.cor.parcial	E.estandar	T
Osm.GAP	1.03	0.97	0.05	19.75 (***)
Sodio	2.03	0.93	0.17	11.55 (***)
Urea	0.39	0.78	0.06	6.03 (***)
Glucosa	0.05	0.64	0.01	4.27 (**)
POLINOMIO QUE LIGA LAS VARIABLES: $Y = -5.76 + 1.03X_1 + 2.03X_2 + 0.39X_3 + 0.05X_4$				
TEST DE DEPENDENCIA GLOBAL: $F_{exp.} = 120.49; F_{exp.} > F_{\alpha}. p = 2.04 \times 10^{-8}$				
* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$				
n=15				



**TABLA CLIII: REGRESION MULTIPLE ENTRE: OSM.GAP, SODIO, UREA, GLUCOSA, Y OSMOLALIDAD EN EL GRUPO RN-N.**

VARIABLE DEPENDIENTE:	OSMOLALIDAD.			
COEFICIENTE DE COR. MULT. AJUSTADO:	0.97			
COEFICIENTE DE DETERMINACION:	0.97			
COEFICIENTE DE CORRELACION MULTIPLE:	0.98			
TERMINO INDEPENDIENTE:	-50.79			
ERROR ESTANDAR DE ESTIMACION:	3.06			
<b>ANALISIS DE LA VARIANZA PARA LA REGRESION</b>				
Fuente	Grados de Libertad	Suma de Cuadrados	Media de Cuadrados	F
Reducción Debida a la regresión	4	7803.3	1950.8	207.58 (***)
Desviación de regresión	19	178.55	9.39	
<b>TOTAL</b>	<b>23</b>	<b>7981.9</b>		
Variables	C.regresión	C.cor.parcial	E.estandar	T
Osm.GAP	1.04	0.96	0.04	23.78 (***)
Sodio	2.36	0.82	0.25	9.33 (***)
Urea	0.34	0.65	0.05	5.94 (***)
Glucosa	0.06	0.18	0.03	2.06
<b>POLINOMIO QUE LIGA LAS VARIABLES:</b>				
$Y = -50.79 + 1.04X_1 + 2.36X_2 + 0.34X_3 + 0.06X_4$				
<b>TEST DE DEPENDENCIA GLOBAL:</b>				
$F_{exp.} = 207.58; F_{exp.} > F_{\alpha}. p = 1.00 \times 10^{-14}$				
* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$				
n=24				

**TABLA CLIV: REGRESION MULTIPLE ENTRE: SODIO, CLORO, CALCIO, UREA, GLUCOSA, A-GAP, OSM-GAP Y OSMOLALIDAD EN EL GRUPO RNPO.**

VARIABLE DEPENDIENTE:	OSMOLALIDAD.			
COEFICIENTE DE COR. MULT. AJUSTADO:	0.99			
COEFICIENTE DE DETERMINACION:	0.99			
COEFICIENTE DE CORRELACION MULTIPLE:	0.99			
TERMINO INDEPENDIENTE:	5.05			
ERROR ESTANDAR DE ESTIMACION:	0.90			
<b>ANALISIS DE LA VARIANZA PARA LA REGRESION</b>				
Fuente	Grados de Libertad	Suma de Cuadrados	Media de Cuadrados	F
Reducción Debida a la regresión	7	4711.52	673.07	816.16 (***)
Desviación de regresión	3	2.47	0.82	
<b>TOTAL</b>	10	4714		
Variables	C.regresión	C.cor.parcial	E.estandar	T
Sodio	3.14	0.98	0.21	14.77 (***)
Cloro	-1.06	0.88	0.22	-4.72 (*)
Calcio	-3.94	0.92	0.64	-6.06 (**)
Urea	0.33	0.95	0.03	8.3 (**)
Glucosa	0.06	0.95	0.007	8.45 (**)
AN.GAP	-1.14	0.90	0.21	-5.43 (*)
Osm.GAP	0.94	0.99	0.02	43.42 (***)
<b>POLINOMIO QUE LIGA LAS VARIABLES:</b>				
$Y=5.05+3.14X_1-1.06X_2-3.94X_3+0.33X_4+0.06X_5-1.14X_6+0.94X_7$				
<b>TEST DE DEPENDENCIA GLOBAL:</b>				
$F_{exp.}=816.16; F_{exp.}>F_{\alpha}. p=6.52\times 10^{-5}$				
* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$				
n=11				

**TABLA CLV: REGRESION MULTIPLE ENTRE:  $sO_2$ ,  
 $pO_2$  Y OSMOLALIDAD  
EN EL GRUPO RNP-N.**

VARIABLE DEPENDIENTE:	OSMOLALIDAD.			
COEFICIENTE COR. MULT. AJUSTADO:	0.67			
COEFICIENTE DETERMINACION:	0.75			
COEFICIENTE CORRELACION MULTIPLE:	0.86			
TERMINO INDEPENDIENTE:	418.25			
ERROR ESTANDAR DE ESTIMACION:	10.77			
Análisis de la varianza para la regresión				
Fuente	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	F
Reducción debida a la regresion	2	2449.76	1224.88	10.55 (**)
Desviación de regresión	7	812.33	116.04	
<b>TOTAL</b>	9	3262.10		
VARIABLES	C.regresión	C.cor.parcial	E.estandar	T
$sO_2$	-1.37	0.55	0.47	-2.95 (*)
$pO_2$	-0.30	0.48	0.11	-2.57 (*) (**)
<b>POLINOMIO QUE LIGA LAS VARIABLES:</b>				
$Y=418.25-1.37X_1-0.30X_2$				
<b>TEST DE DEPENDENCIA GLOBAL:</b>				
$F_{exp}=10.55; F_{exp} > F_{\alpha}. p=7.7 \times 10^{-3}$				
* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$				
n=10				

**TABLA CLVI: REGRESION MULTIPLE ENTRE: OSM.GAP,  
SODIO, UREA Y OSMOLALIDAD  
EN EL GRUPO RNTS-A.**

VARIABLE DEPENDIENTE:	OSMOLALIDAD.			
COEFICIENTE DE COR. MULT. AJUSTADO:	0.87			
COEFICIENTE DE DETERMINACION:	0.89			
COEFICIENTE DE CORRELACION MULTIPLE:	0.94			
TERMINO INDEPENDIENTE:	-27.53			
ERROR ESTANDAR DE ESTIMACION:	6.38			
<b>Análisis de la varianza para la regresión</b>				
Fuente	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	F
Reducción debida a la regresion	3	92.77.92	3092.64	75.82 (***)
Desviación de regresión	28	1142.07	40.78	
TOTAL	31	10420		
Variables	C.regresión	C.cor.parcial	E.estandar	T
OSM.GAP	1.01	0.88	0.06	14.64 (***)
Sodio	2.16	0.74	0.23	9.09 (***)
Urea	0.70	0.33	0.18	3.77 (***)
<b>POLINOMIO QUE LIGA LAS VARIABLES:</b>				
$Y = -27.53 + 1.01X_1 + 2.16X_2 + 0.70X_3$				
<b>TEST DE DEPENDENCIA GLOBAL:</b>				
$F_{exp} = 75.82; F_{exp} > F_{\alpha}. p = 3.00 \times 10^{-14}$				
* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$				
n=32				

**TABLA CLVII: REGRESION MULTIPLE ENTRE: OSM.GAP,  
SODIO, UREA Y OSMOLALIDAD  
EN EL GRUPO PRE-A.**

VARIABLE DEPENDIENTE:		OSMOLALIDAD.		
COEFICIENTE DE COR. MULT. AJUSTADO:		0.98		
COEFICIENTE DE DETERMINACION:		0.98		
COEFICIENTE DE CORRELACION MULTIPLE:		0.99		
TERMINO INDEPENDIENTE:		4.46		
ERROR ESTANDAR DE ESTIMACION:		2.34		
<b>Análisis de la varianza para la regresión</b>				
Fuente	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	F
Reducción debida a la regresion	3	11098.55	3699.51	656.02 (***)
Desviación de regresión	22	124.06	5.63	
<b>TOTAL</b>	25	11222		
VARIABLES	C.regresión	C.cor.parcial	E.estandar	T
OSM.GAP	1.04	0.98	0.02	42.00 (***)
Sodio	1.98	0.95	0.09	21.31 (***)
Urea	0.40	0.66	0.06	6.64 (***)
<b>POLINOMIO QUE LIGA LAS VARIABLES:</b>				
$Y=2.37+1.04X_1+1.98X_2+0.40X_3$				
<b>TEST DE DEPENDENCIA GLOBAL:</b>				
$F_{exp}=656.02; F_{exp}>F_{\alpha}. p=1.00\times 10^{-14}$				
* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$				
n=26				

**TABLA CLVIII: REGRESION MULTIPLE ENTRE: OSM.GAP, SODIO, UREA, GLUCOSA Y OSMOLALIDAD EN EL GRUPO PRES-A.**

VARIABLE DEPENDIENTE:	OSMOLALIDAD.			
COEFICIENTE DE COR. MULT. AJUSTADO:	0.99			
COEFICIENTE DE DETERMINACION:	0.99			
COEFICIENTE DE CORRELACION MULTIPLE:	0.99			
TERMINO INDEPENDIENTE:	43.96			
ERROR ESTANDAR DE ESTIMACION:	1.89			
<b>Análisis de la varianza para la regresión</b>				
Fuente	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	F
Reducción debida a la regresion	4	5625.01	1406.25	391.53 (***)
Desviación de regresión	10	35.91	3.59	
TOTAL	14	5660.93		
Variables	C.regresión	C.cor.parcial	E.estandar	T
Osm.GAP	0.99	0.99	0.02	37.09 (***)
Sodio	1.65	0.93	0.13	12.37 (***)
Urea	0.37	0.83	0.05	7.17 (***)
Glucosa	0.06	0.71	0.01	5.01 (***)
<b>POLINOMIO QUE LIGA LAS VARIABLES:</b>				
$Y=43.96+0.99X_1+1.65X_2+0.37X_3+0.06X_4$				
<b>TEST DE DEPENDENCIA GLOBAL:</b>				
$F_{exp}=391.53; F_{exp}>F_{\alpha}. p=6.13 \times 10^{-11}$				
* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$				
n=15				

**TABLA CLIX: REGRESION MULTIPLE ENTRE:  
ALBUMINA,  $\alpha_1$ -G. Y OSMOLALIDAD  
EN EL GRUPO PRES-A.**

VARIABLE DEPENDIENTE:	OSMOLALIDAD.			
COEFICIENTE DE COR. MULT. AJUSTADO:	0.29			
COEFICIENTE DE DETERMINACION:	0.39			
COEFICIENTE DE CORRELACION MULTIPLE:	0.63			
TERMINO INDEPENDIENTE:	259.68			
ERROR ESTANDARD DE ESTIMACION:	16.85			
<b>Análisis de la varianza para la regresión</b>				
Fuente	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	F
Reducción debida a la regresion	2	2251.25	1125.62	3.96 (***)
Desviación de regresión	12	3409.67	284.14	
<b>TOTAL</b>	14	5660.93		
Variables	C.regresión	C.cor.parcial	E.estandar	T
Albumina	22.74	0.28	10.29	2.20 (*)
$\alpha_1$ -g.	-264.08	0.35	101.94	-2.59 (*)
<b>POLINOMIO QUE LIGA LAS VARIABLES:</b>				
$Y = 259.68 + 22.74X_1 - 264.08X_2$				
<b>TEST DE DEPENDENCIA GLOBAL:</b>				
$F_{exp} = 3.96; F_{exp} > F_{\alpha}. p = 0.04$				
* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$				
n=34				

**TABLA CLX: REGRESION MULTIPLE ENTRE: OSM.GAP,  
SODIO Y OSMOLALIDAD  
EN EL GRUPO RNTS-V.**

VARIABLE DEPENDIENTE:	OSMOLALIDAD.			
COEFICIENTE DE COR. MULT. AJUSTADO:	0.61			
COEFICIENTE DE DETERMINACION:	0.63			
COEFICIENTE DE CORRELACION MULTIPLE:	0.79			
TERMINO INDEPENDIENTE:	78.11			
ERROR ESTANDAR DE ESTIMACION:	9.47			
<b>Análisis de la varianza para la regresión</b>				
<b>Fuente</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Media de cuadrados</b>	<b>F</b>
Reducción debida a la regresion	2	4570.28	2285.14	25.45 (***)
Desviación de regresión	29	2603.71	89.78	
<b>TOTAL</b>	31	7174		
<b>Variables</b>	<b>C.regresión</b>	<b>C.cor.parcial</b>	<b>E.estandar</b>	<b>T</b>
Osm.GAP	0.81	0.61	0.12	6.76 (***)
Sodio	1.49	0.36	0.36	4.08 (***)
<b>POLINOMIO QUE LIGA LAS VARIABLES:</b>				
$Y=78.11+0.81X_1+1.49X_2$				
<b>TEST DE DEPENDENCIA GLOBAL:</b>				
$F_{exp}=25.42; F_{exp}>F_{\alpha}. p=4.14 \times 10^{-7}$				
* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$				
n=32				



9.92  
**TABLA CLXI: REGRESION MULTIPLE ENTRE: pH,  
 pCO<sub>2</sub> Y VISCOSIDAD INTRAERITROCITARIA  
 EN EL GRUPO RN-N.**

VARIABLE DEPENDIENTE:	V.I.
COEFICIENTE DE COR. MULT. AJUSTADO:	0.38 <i>0.99</i>
COEFICIENTE DE DETERMINACION:	0.43 <i>0.57</i>
COEFICIENTE DE CORRELACION MULTIPLE:	0.66 <i>0.79</i>
TERMINO INDEPENDIENTE:	76.15 <i>75.35</i>
ERROR ESTANDAR DE ESTIMACION:	0.41 <i>0.37</i>

**Análisis de la varianza para la regresión**

Fuente	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	F
Reducción debida a la regresion	<i>2</i> 3	2.79 <i>3.50</i>	1.39 <i>1.18</i>	8.22 (**)
Desviación de regresión	<i>21</i> 20	3.57 <i>2.81</i>	0.17 <i>0.14</i>	
TOTAL	23	6.36		

Variables	C.regresión	C.cor.parcial	E.estandar	T
pH	-9.58 <i>74</i>	0.25 <i>80</i>	3.60 <i>28</i>	-2.65 <i>296</i> (*) (**)
pCO <sub>2</sub>	-0.08	0.43 <i>90</i>	0.02	-4.00 <i>365</i> (**)
S O <sub>2</sub>	0.02	0.21	0.008	(***) <i>231</i> (*)

**POLINOMIO QUE LIGA LAS VARIABLES:**

$$Y = 76.15 - 9.58X_1 - 0.08X_2 + 0.0073$$

**TEST DE DEPENDENCIA GLOBAL:**

$$F_{exp} = 8.22; F_{exp} > F_{\alpha}. p = 2.30 \times 10^{-3}$$

\*  $p < 0.05$  \*\*  $p < 0.01$  \*\*\*  $p < 0.001$

n=24

**TABLA CLXII: REGRESION MULTIPLE ENTRE: SODIO, POTASIO, CLORO, CALCIO, UREA, GLUCOSA, AN.GAP, OSM.GAP Y VISCOSIDAD INTRAERITROCITARIA EN EL GRUPO RNP-N.**

VARIABLE DEPENDIENTE:	V.I.			
COEFICIENTE DE COR. MULT. AJUSTADO:	0.99			
COEFICIENTE DE DETERMINACION:	0.99			
COEFICIENTE DE CORRELACION MULTIPLE:	0.99			
TERMINO INDEPENDIENTE:	16.05			
ERROR ESTANDAR DE ESTIMACION:	0.01			
<b>Análisis de la varianza para la regresión</b>				
<b>Fuente</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Suma de cuadrados</b>	<b>Media de cuadrados</b>	<b>F</b>
Reducción debida a la regresion	8	1.39	0.17	522.05 (*)
Desviación de regresión	1	$3.35 \times 10^{-4}$	$3.35 \times 10^{-4}$	
<b>TOTAL</b>	9	1.40		
<b>Variables</b>	<b>C.regresión</b>	<b>C.cor.parcial</b>	<b>E.estandar</b>	<b>T</b>
Sodio	0.08	0.99	0.002	30.11 (*)
Potasio	-0.84	0.99	0.03	-21.78 (*)
Cloro	-0.24	0.99	0.006	-37.99 (*)
Calcio	0.59	0.99	0.03	18.79 (*)
Urea	0.08	0.99	0.002	30.78 (*)
Glucosa	-0.01	0.99	$4.7 \times 10^{-4}$	-23.24 (*)
An.GAP	-0.08	0.99	0.002	-30.60 (*)
Osm.GAP	0.01	0.99	$4.39 \times 10^{-4}$	29.92 (*)
<b>POLINOMIO QUE LIGA LAS VARIABLES:</b>				
$Y=16.05+0.08X_1-0.84X_2-0.24X_3+0.59X_4 +0.08X_5-0.01X_6-0.08X_7+0.01X_8$				
<b>TEST DE DEPENDENCIA GLOBAL:</b>				
$F_{exp}=522.05; F_{exp} > F_{\alpha}. p=0.03$				
* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$				
n=10				

**TABLA CLXIII: REGRESION MULTIPLE ENTRE: V.C.M.,  
HEMATOCRITO Y VISCOSIDAD INTRAERITROCITARIA  
EN EL GRUPO RNPO.**

VARIABLE DEPENDIENTE:	V.I.			
COEFICIENTE DE COR. MULT. AJUSTADO:	0.76			
COEFICIENTE DE DETERMINACION:	0.81			
COEFICIENTE DE CORRELACION MULTIPLE:	0.90			
TERMINO INDEPENDIENTE:	9.96			
ERROR ESTANDAR DE ESTIMACION:	0.21			
<b>Análisis de la varianza para la regresión</b>				
Fuente	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	F
Reducción debida a la regresion	2	1.64	0.82	17.20 (**)
Desviación de regresión	8	0.38	0.04	
TOTAL	10	2.02		
Variables	C.regresión	C.cor.parcial	E.estandar	T
V.C.M.	-0.009	0.63	0.0025	-3.71 (**)
Hcto.	-0.10	0.49	0.03	-2.77 (*)
<b>POLINOMIO QUE LIGA LAS VARIABLES:</b>				
$Y=9.96-0.009X_1-0.10X_2$				
<b>TEST DE DEPENDENCIA GLOBAL:</b>				
$F_{exp}=17.20; F_{exp}>F_{\alpha}. p=0.0012$				
* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$				
n=11				

**TABLA CLXIV: REGRESION MULTIPLE ENTRE: ALBUMINA,  
 $\gamma$ ,  $\beta$ ,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ -GLOBULINA Y VISCOSIDAD  
 INTRAERITROCITARIA EN EL GRUPO PRES-A**

VARIABLE DEPENDIENTE:	V.I.			
COEFICIENTE DE COR. MULT. AJUSTADO:	0.63			
COEFICIENTE DE DETERMINACION:	0.76			
COEFICIENTE DE CORRELACION MULTIPLE:	0.87			
TERMINO INDEPENDIENTE:	3.62			
ERROR ESTANDAR DE ESTIMACION:	0.23			
<b>Análisis de la varianza para la regresión</b>				
Fuente	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	F
Reducción debida a la regresion	5	1.59	0.31	5.82 (*)
Desviación de regresión	9	0.49	0.05	
<b>TOTAL</b>	14	2.08		
Variables	C.regresión	C.cor.parcial	E.estandar	T
$\gamma$ -g.	0.83	0.45	0.30	2.74 (*)
$\beta$ -g.	-0.89	0.39	0.36	-2.44 (*)
Albumina	-0.41	0.38	0.17	-2.39 (*)
$\alpha_1$ -g.	-3.57	0.37	1.52	-2.33 (*)
$\alpha_2$ -g.	2.18	0.34	1.00	2.18 (*)
<b>POLINOMIO QUE LIGA LAS VARIABLES:</b>				
$Y=3.62+0.83X_1-0.89X_2-0.41X_3-3.57X_4+2.18X_5$				
<b>TEST DE DEPENDENCIA GLOBAL:</b>				
Fexp=5.82; Fexp > F $_{\alpha}$ . p=0.011				
* p < 0.05 ** p < 0.01 *** p < 0.001				
n=15				

**TABLA CLXV: REGRESION MULTIPLE ENTRE:  $\beta$ -GLOBULINA,  $\gamma$ -GLOBULINA, Y VISCOSIDAD PLASMATICA EN EL GRUPO PRE-V.**

VARIABLE DEPENDIENTE:	V.P.			
COEFICIENTE DE COR. MULT. AJUSTADO:	0.36			
COEFICIENTE DE DETERMINACION:	0.41			
COEFICIENTE DE CORRELACION MULTIPLE:	0.64			
TERMINO INDEPENDIENTE:	0.58			
ERROR ESTANDAR DE ESTIMACION:	0.08			
<b>Análisis de la varianza para la regresión</b>				
Fuente	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	F
Reducción debida a la regresion	2	0.12	0.06	8.17 (**)
Desviación de regresión	23	0.17	0.007	
<b>TOTAL</b>	25	0.29		
Variables	C.regresión	C.cor.parcial	E.estandar	T
$\beta$ -g.	0.33	0.28	0.10	3.01 (**)
$\gamma$ -g.	0.24	0.21	0.09	2.48 (*)
<b>POLINOMIO QUE LIGA LAS VARIABLES:</b>				
$Y=0.58+0.33X_1+0.24X_2$				
<b>TEST DE DEPENDENCIA GLOBAL:</b>				
$F_{exp}=8.17; F_{exp}>F_{\alpha}. p=0.002$				
* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$				
n=26				

**TABLA CLXVI: REGRESION MULTIPLE ENTRE: UREA, AN.GAP, CLORO, SODIO Y VISCOSIDAD PLASMATICA EN EL GRUPO PRE-V.**

VARIABLE DEPENDIENTE:		V.P.		
COEFICIENTE DE COR. MULT. AJUSTADO:		0.32		
COEFICIENTE DE DETERMINACION:		0.43		
COEFICIENTE DE CORRELACION MULTIPLE:		0.65		
TERMINO INDEPENDIENTE:		0.48		
ERROR ESTANDAR DE ESTIMACION:		0.08		
<b>Análisis de la varianza para la regresión</b>				
Fuente	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	F
Reducción debida a la regresion	4	0.12	0.03	3.97 (*)
Desviación de regresión	21	0.16	0.008	
TOTAL	25	0.29		
Variables	C.regresión	C.cor.parcial	E.estandar	T
Urea	0.007	0.34	0.002	3.33 (**)
An.GAP	0.014	0.24	0.005	2.62 (*)
Cloro	0.016	0.24	0.006	2.61 (*)
Sodio	-0.01	0.17	0.005	-2.12 (*)
<b>POLINOMIO QUE LIGA LAS VARIABLES:</b>				
$Y=0.48+0.007X_1+0.014X_2+0.016X_3-0.01X_4$				
<b>TEST DE DEPENDENCIA GLOBAL:</b>				
$F_{exp}=3.97; F_{exp} > F_{\alpha}. p=0.014$				
* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$				
n=26				

**TABLA CLXVII: REGRESION MULTIPLE ENTRE: pH,  
pCO<sub>2</sub> Y VISCOSIDAD PLASMATICA  
EN EL GRUPO PRE-V.**

VARIABLE DEPENDIENTE:	V.P.
COEFICIENTE DE COR. MULT. AJUSTADO:	0.38
COEFICIENTE DE DETERMINACION:	0.43
COEFICIENTE DE CORRELACION MULTIPLE:	0.66
TERMINO INDEPENDIENTE:	10.89
ERROR ESTANDARD DE ESTIMACION:	0.08

**Análisis de la varianza para la regresión**

Fuente	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	F
Reducción debida a la regresion	2	0.12	0.06	8.90 (**)
Desviación de regresión	23	0.16	0.007	
<b>TOTAL</b>	25	0.29		

Variables	C.regresión	C.cor.parcial	E.estandar	T
pH	-1.30	0.37	0.34	-3.74 (**)
pCO <sub>2</sub>	-0.013	0.35	0.003	-3.57 (**)

**POLINOMIO QUE LIGA LAS VARIABLES:**  
 $Y=10.89-1.30X_1+0.013X_2$

**TEST DE DEPENDENCIA GLOBAL:**  
 $F_{exp}=8.90; F_{exp} > F_{\alpha}. p=0.0013$

\*  $p < 0.05$  \*\*  $p < 0.01$  \*\*\*  $p < 0.001$

n=26

---

## Discusión

---

### 1 Consideraciones metodológicas

Como hemos comentado en el capítulo de Material, para la medida de la viscosidad plasmática e intraeritrocitaria, hemos utilizado un viscosímetro capilar de Harkness. Este aparato, parece ideal para medir aquellos fluidos orgánicos con comportamiento newtoniano. El viscosímetro ideado por Harkness [19], no es sino una variante de los viscosímetros capilares empleados hasta entonces, como el de Hess o el de Ostwald; con la particularidad de requerir pequeñas cantidades de muestra en cada determinación. En nuestro ensayo, hemos seguido las recomendaciones del Comité Internacional para Estandarización en Hematología [12], que recomienda para la medida de la viscosidad plasmática la utilización de un viscosímetro de tipo capilar. Por ser el plasma un fluido con propiedades newtonianas; por tanto, no dependiente de la aceleración a que se somete (tasa de cizalladura), ni del tiempo que incide la fuerza sobre el fluido. En contraposición a este tipo de viscosímetros, existen otros que utilizan fuerzas de aceleración axial, de los que se conocen varios tipos en el mercado, que no comentaremos, por ser aparatos especialmente destinados para la medida de fluidos no newtonianos, por tanto con viscosidades dependientes de la tasa de cizalladura y del tiempo que esta incide. Recientemente han surgido nuevos instrumentos de medida de viscosidad plasmática [13], pero que siguen conservando en su funcionamiento el principio básico utilizado para el viscosímetro de Harkness, es decir medir el tiempo de desplazamiento de un fluido a través de un capilar de vidrio, que de acuerdo a la ley de Poiseulle y como única innovación presentan un sistema de medida y registro automatizado.

Con esta técnica y con este método de medida hemos obtenido unos coeficientes de variación que oscilan según los grupos; siendo el valor medio de 8.83 %; porcentaje similar al descrito por otros autores [38]. Existen escasas referencias bibliográficas sobre la viscosidad plasmática en cordón umbilical; Foley [14], refiere un valor de viscosidad plasmática en cordón umbilical de recién nacidos a término de  $1.12 \text{ mPa}\cdot\text{s} \pm 0.12$  para plasma y  $0.92 \text{ mPa}\cdot\text{s} \pm 0.15$  para el suero; no especifica este autor si estos valores son referidos a muestras de arteria o de vena umbilical, de nuestro estudio podemos comentar que existen diferencias significativas entre las viscosidades plasmáticas consideradas en cordón umbilical ( $H = 14.6$ ;  $p < 0.05$ ). Por otro lado este autor utiliza para la medida de la viscosidad plasmática un viscosímetro de tipo Contraves, de aceleración axial. Sandhagen [47], hace referencia a una serie de criterios comunes que deben reunir los individuos que compongan lo que sera grupo de referencia para estandarizar los parámetros hemorreológicos; sin embargo, se refiere a una población hipotética de adultos. ¿Cómo ha de ser el grupo de referencia de recién nacidos?, sin lugar a dudas este es un aspecto fundamental, que debe



ocupar nuestra atención en futuros ensayos. En esta experiencia y como ya fuese comentado fue empleado el concepto clínico de recién nacido normal.

La viscosidad intraeritrocitaria, intimamente relacionada con el contenido globular en hemoglobina, es un parámetro reológico poco determinado y al que se ha hecho referencia exclusivamente en adultos [84] [5]; clásicamente se considera dependiente y determinado por la C.H.C.M. y la H.C.M., este hecho permanece invariable en el adulto [91] y parece lógico pensar que también deba ocurrir así en el feto. Sin embargo, este es un hecho del que no disponemos de documentación con la que contrastar nuestros propios resultados. La técnica que hemos elegido para este estudio es una variante de la descrita por Reinhart [84], que consiste básicamente en un procesamiento de las muestras similar al descrito por este autor, aunque sin efectuar el ajuste de la suspensión intracelular hasta una concentración de hemoglobina de 32 g/dl. Además, medimos con un viscosímetro de tipo capilar. Esta variante, nos parece fiable en base fundamentalmente a que medimos un fluido (intraeritrocitario) con características de tipo newtoniano [113]; tan solo, la contaminación del fluido con componentes lipídicos de membrana podrían determinar un flujo no newtoniano, por tanto, modificable por la tasas de cizalladura y más fácilmente objetivable con viscosímetros rotacionales. El coeficiente de variación medio obtenido en nuestro estudio es de 24.85, valor bastante más amplio que el referido para la viscosidad plasmática, no disponemos de datos acerca de los coeficientes de variación obtenidos por otros autores para este parámetro utilizando un viscosímetro rotacional. Las razones que nos parecen pueden justificar esta amplia variabilidad en los coeficientes de variación podrían estar en el hecho de que en nuestro estudio, no efectuamos el ajuste de la suspensión de hemoglobina hasta una concentración de 32 g/dl como propone Reinhart, por considerar que en el proceso de ajuste de la solución a una misma concentración de soluto, homogeneizamos las muestras hasta tal punto, que no nos permiten apreciar pequeñas diferencias en la viscosidad del medio interno.

La osmolalidad, expresa el número de partículas contenidas en un peso dado de disolvente, independientemente del tamaño, forma, peso y naturaleza química de la partícula. Cuando la concentración osmolal de una solución se expresa en osmoles por Kg de agua, hablamos de osmolalidad; en tanto nos referimos a osmolaridad, cuando referimos la misma situación a un litro de disolvente. En nuestro estudio hemos utilizado el método crioscópico para la determinación de osmolalidad, según se detalla en el método.

El material que hemos analizado en nuestro estudio, ofrece algunas claras diferencias con los patrones generalmente reconocidos y aceptados en el adulto. De un lado, y además de las diferencias hemorreológicas más o menos reconocidas [114], existen diferencias en la composición del plasma, fundamentalmente en lo referente a su composición proteica. Este hecho puede tener interés a la hora de explicar algunas diferencias hemorreológicas fundamentales con el adulto: menor agregabilidad, menor viscosidad plasmática [114]; así como, motivado por el tamaño y carga eléctrica de las moléculas, inferir unas recomendaciones terapéuticas en situaciones de hipoperfusión tisular con alta viscosidad sanguínea, como se detallará más adelante.

La disminución de la perfusión, efecto primero y principal de las situaciones

de hiperviscosidad, ocasionan a nivel de la microcirculación:

- (i) Estancamiento sanguíneo y acúmulo de radicales ácidos derivados del metabolismo tisular y que intensifican la acidosis.
- (ii) Hipoxemia, con mayor participación del metabolismo anaerobio en las células, que intensifica el punto anterior.

La acidosis tisular tiene como principal mecanismo de compensación el consumo de bicarbonato. En este sentido, en el presente trabajo, hemos agrupado el material en base a tres criterios fundamentales: a) pH. b) Edad gestacional. c) Hematocrito.; en un intento de evaluar las repercusiones que estas modificaciones tienen sobre las características reológicas de la sangre, como veremos mas adelante.

## 2 Síndrome de hiperviscosidad

### 2.1 Generalidades.

La consideración de la sangre como fluido viscoelástico, debe considerarse bajo dos aspectos: flujo y deformabilidad. Para la explicación del comportamiento y funcionalismo de la sangre, tanto en situaciones de normalidad, como patológicas, se exige considerar estos dos elementos debidamente interrelacionados [5].

Una de las propiedades mas llamativas de la sangre es la de fluir con una viscosidad no muy superior a la del plasma, pese a estar constituida en la mayor parte de los casos por un volumen de células superior al 50 % y con una viscosidad intracelular elevada [113]. Éste efecto, descrito en su día por Fahreus y Linqvist [8], parece estar determinado por la deformabilidad de la membrana del hematíe y su viscosidad interna.

La presencia de hiperviscosidad sanguínea representa un riesgo potencial para el 1 a 5 % en todos los recién nacidos en los países industrializados [48]. Conforme se incrementa la viscosidad de la sangre el riesgo hipóxico potencial para los tejidos se incrementa. Afortunadamente, pocos niños con policitemia o hiperviscosidad neonatal desarrollan posteriores complicaciones atribuibles a esta causa, no faltando comunicaciones en ambos sentidos [100] [115] [116]. Policitemia e hiperviscosidad se utilizan de forma indistinta, aunque ello, no es exacto y representa una simplificación injustificada del problema. En la mayoría de los casos los niños con hiperviscosidad pueden tener policitemia, y viceversa. Pero, a menos que se especifique lo contrario, la policitemia se refiere a un hematocrito venoso del 60 % o mayor [117]. Incluso dentro de esta definición generalmente aceptada, variaciones como el emplazamiento de la muestra, la época del año y la técnica empleada, pueden determinar la incidencia del síndrome. Policitemia se refiere, por tanto, a un aumento anormal de la masa eritrocitaria, en tanto, la hiperviscosidad se relaciona con la fuerza requerida para lograr el flujo.

Un capítulo importante de la morbi-mortalidad neonatal se limita a los niños con asfíxia, prematuridad o policitemia, puesto que explican un capítulo impor-

tante de la patología neonatal. La amplia gama de síntomas y complicaciones relacionadas con la policitemia se discutirá posteriormente en detalle.

El transporte del oxígeno a los tejidos puede verse afectado por el aumento de viscosidad; coincidiendo con un transporte de glucosa disminuido y una eliminación de productos orgánicos de desecho alterada. Los vasos sanguíneos, encargados del transporte de principios inmediatos a todas las áreas de un órgano, pueden afectarse por el aumento de la viscosidad de forma desigual. A éste respecto, Zondervan y col. [92], afirman que la viscosidad sanguínea materna podría brindar una información muy valiosa a la hora de evaluar la perfusión utero-placentaria; tras haberse comprobado que la viscosidad de la sangre de la madre se correlaciona de forma inversa con el crecimiento fetal. El descenso del flujo sanguíneo y del volumen plasmático en recién nacidos policitémicos puede contribuir a una disminución en la concentración de nutrientes en el tejido. El recién nacido policitémico puede encontrarse en mayor riesgo por la mayor frecuencia en estos niños de hipoglucemias. El hematocrito del recién nacido desciende gradualmente desde el primer día de vida hasta que alcanza su valor mínimo, aproximadamente a los 3 meses. En las primeras horas y días de vida se producen rápidos recambios en el fluido intravascular que hacen que la medida estática de un único hematocrito sea poco fiable. Sin embargo estas modificaciones afectan fundamentalmente al hematocrito, no habiéndose observado relación entre el volumen plasmático y hematocrito [118].

La situación de anoxia motiva en el feto un cambio en la composición proteica del plasma [119]; ocurriendo pocas modificaciones en el volumen del plasma [118]; por ésta razón, nuestro estudio se ha encaminado a la valoración cuantitativa del plasma, sin considerar otros parámetros hemodinámicos.

La contribución de los hematíes a la viscosidad de la sangre y al flujo sanguíneo capilar y arteriolar depende de la habilidad del hematíe para cambiar de forma. El hematíe adulto con un VCM de  $95 \mu^3$  y un diámetro de  $8 \mu$ , debe circular a través de capilares con un diámetro de  $3-4 \mu$ . El hematíe del recién nacido tiene un volumen 20-25 % mayor, pudiendo requerir unos cambios morfológicos mayores que la célula adulta durante el flujo arteriolar y capilar. La deformabilidad del hematíe depende de su tamaño, de la rigidez de su membrana y del contenido interno del hematíe, pero también, de la composición proteica del plasma [94].

A pH de 6.8 existe una reducción significativa en la tasa de flujo para los hematíes del recién nacido, pero no para las células del adulto. Globalmente, los incrementos del pH del medio, aumentan la velocidad de agregación eritrocitaria, a través de un aumento del diámetro del eritrocito y una disminución del volumen celular; estos cambios parecen depender de las modificaciones inducidas por el pH en la deformabilidad eritrocitaria y en la interacción con macromoléculas [99].

Con aceleraciones mas altas sobre los elementos formes sanguíneos, la viscosidad del plasma tiene una influencia menor sobre la viscosidad de la sangre y el flujo. En concreto en el sistema arterial, la contribución del plasma a la viscosidad global puede ser mínima [32]. A este respecto, existen autores [6], que consideran que los cambios en la viscosidad de la sangre pudieran relacionarse con la interacción de determinadas proteínas plasmáticas con los hematíes

circulantes. Así, en presencia de fibrinógeno, la agregación de los hematíes, con tasas de cizalladura bajas, puede verse favorecida por la creación de puentes intercelulares de fibrinógeno. Si aumentamos el índice de flujo, estos enlaces reversibles podrían desaparecer. El aumento de las concentraciones de fibrinógeno en el plasma, tiene también un efecto significativo sobre la deformabilidad de los eritrocitos, y así, pequeños cambios en el fibrinógeno del plasma pueden explicar importantes descensos en la deformabilidad de las células. La deformabilidad del eritrocito, desciende incluso después de que ocurra la degradación del fibrinógeno en fragmentos de gran peso molecular denominados X e Y. Los fragmentos de fibrinógeno mas pequeños, no parecen afectar de manera significativa la deformabilidad de las células rojas [32].

### Clasificación de los síndromes de hiperviscosidad.

Desde que la hemorreología se ha introducido en la clínica, algunas investigaciones se han encaminado a demostrar las alteraciones reológicas y demostrar su relación con el flujo. Los métodos empleados para medir las variables reológicas son muchos, y de ellos, tal vez los mas estudiados son la viscosidad sanguínea, la fluidez - *que puede ser evaluada investigando la relación de plasma y suero, la filtrabilidad, la deformabilidad y agregabilidad de los eritrocitos* -, hematocrito y la concentración de fibrinógeno y proteínas del plasma. El problema metodológico que se plantea sólo esta parcialmente resuelto, ya que para poder medir las propiedades del flujo sanguíneo in vivo, es necesario construir un modelo in vitro, porque las modernas técnicas de ecografía- doppler, nos ofrecen sólo una información parcial.

Las anormalidades reológicas se observan en la clínica como estados de hiperviscosidad o síndromes de hiperviscosidad. La hipoviscosidad carece de repercusiones clínicas de interés y no se considera como acontecimiento importante en patofisiología sanguínea. Wells (1970) [37], clasifica los síndromes de hiperviscosidad en 3 categorías:

- (i) Síndrome de hiperviscosidad policitémica, en el que la disminución de la fluidez de la sangre se atribuye al incremento en el número de hematíes circulantes (hematocrito).
- (ii) Síndromes de hiperviscosidad esclerocitémica: Donde la disminución de la fluidez es atribuida a las propiedades de deformabilidad disminuida de los hematíes, situación observada, por poner un ejemplo en las anemias hemolíticas.
- (iii) Síndromes de hiperviscosidad sérica, aquí la disminución de la fluidez se atribuye a cambios cuantitativos o cualitativos de las proteínas del suero como ocurre en las paraproteinemias.

Estos síndromes de hiperviscosidad, ocasionan primariamente una baja fluidez de la sangre y secundariamente bajo flujo sanguíneo. Bajo esta base se pueden dividir los síndromes de hiperviscosidad en dos grupos, según se muestra en la Fig. 52 [120]: Un primer grupo que incluye anormalidades patológicas primarias de la sangre; estas condiciones pueden ser referidas como síndromes

de hiperviscosidad primarias. El segundo grupo incluye alteraciones vasculares que dificultan el flujo sanguíneo. Existe la hipótesis de que en estas circunstancias, las propiedades reológicas de la sangre se alteran durante el flujo en la microcirculación de los tejidos isquémicos [37]. La hiperviscosidad de la sangre venosa puede ser una consecuencia de la enfermedad vascular por sí misma. Estas situaciones pueden ser definidas como síndromes de hiperviscosidad secundarios.

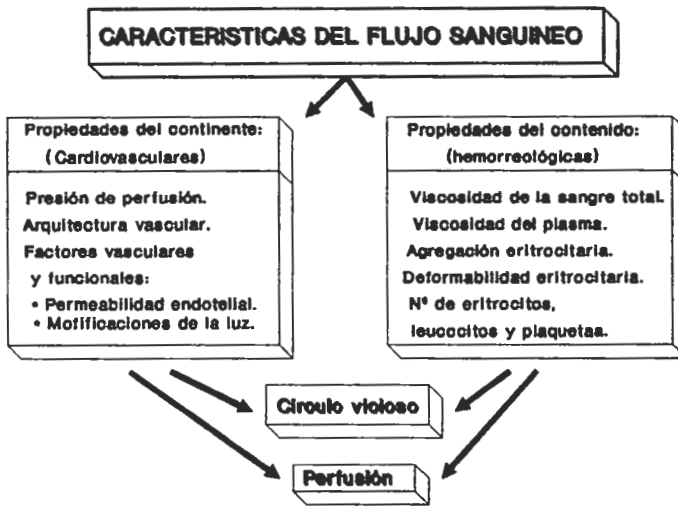


Fig. 52.- Esquema de las interacciones entre las propiedades del contenido y células del continente que condicionan en conjunto las características del flujo sanguíneo [120].

La hiperviscosidad que se observa en los síndromes secundarios no puede explicarse igual que la observada en las formas primarias, y requiere conocer las alteraciones celulares o séricas existentes. Primeramente se prestó atención a la deformabilidad de los hematíes y se explicó en base a la menor deformabilidad de las células en estos síndromes de hiperviscosidad. Algunos autores [121], han puesto énfasis en el papel de las células de la serie blanca o plaquetaria sobre el desarrollo del síndrome de hiperviscosidad, aunque estos son todavía aspectos poco conocidos y que no vamos a comentar.

### 3 Análisis de situaciones concretas.

#### 3.1 Variaciones hemorreológicas en muestras de cordón umbilical de recién nacido con y sin S.F.A.

##### Consideraciones en el recién nacido pretérmino

Es un hecho clásico en los trabajos de hemorreología neonatal relacionar la viscosidad de la sangre con el momento en que se realiza el clampaje del cordón umbilical; se intenta así, explicar la mayor o menor poliglobulia del neonato durante los primeros días de vida y la patogenia de los síndromes de hiperviscosidad neonatal. Por esta razón, la viscosidad en el recién nacido, no puede asimilarse a la viscosidad fetal [14].

De esta manera, se acepta que el hematocrito, siendo un criterio importante, no es el único a la hora de valorar la viscosidad plasmática feto-neonatal [29]; aunque ambos conceptos en opinión de Black [35], se conviertan en moduladores de la viscosidad sanguínea global. En cambio, en relación al plasma, en el recién nacido, al aceptarse que durante el parto, no va a experimentar modificaciones de interés, existe unánime acuerdo en considerar sus características reológicas similares a las del feto. La contribución y la importancia relativa del plasma en la reología sanguínea del feto puede comprenderse en base a las experiencias de Gross [94], desarrolladas en muestras procedentes de cordón umbilical y adulto; este autor observa como las suspensiones cruzadas de hematíes fetales con plasma de adulto, muestran una deformabilidad eritrocitaria similar a la observada en los hematíes de adulto resuspendidos en su mismo plasma. De igual forma, el comportamiento reológico de los eritrocitos de adulto resuspendidos en plasma fetal, es muy similar al de la sangre fetal de origen.

Otra aportación de interés en este sentido, es el trabajo de Pieragalli [122], quien refiere, tras realizar un amplio estudio de pacientes con enfermedades diversas, una clara disminución de la deformabilidad eritrocitaria en relación a un patrón de normalidad, cambio que desaparece por el simple hecho de realizar un lavado de los eritrocitos.

En relación a la viscosidad plasmática en cordón umbilical la literatura es escasa [114] [32] [84] [14] [29], coincidiendo estas aportaciones en la disparidad de criterios para obtener conclusiones por tratarse de grupos no homogéneos y seguimiento de una metodología no comparable.

En nuestro estudio, los valores medios de viscosidad plasmática fueron de  $0.89 \text{ mPa.s} \pm 0.05$  y  $0.90 \text{ mPa.s} \pm 0.1$  para arteria y vena umbilical respectivamente, en el grupo de pretérminos sin S.F.A. El grupo con S.F.A. muestra unos valores medios en arteria y vena umbilical de  $0.91 \text{ mPa.s} \pm 0.07$  y  $0.90 \text{ mPa.s} \pm 0.07$ . Afirmandose en base a estos datos que no existen diferencias significativas en la viscosidad plasmática de arteria y vena umbilical. En este sentido, la escasa literatura encontrada [114] [32] [84] [14] [29], refiere valores de viscosidad plasmática superiores a los encontrados en esta experiencia. Matizando estos criterios la existencia de unos valores de viscosidad plasmática inferior en recién nacidos pretérmino en relación a los nacidos con mas de 37 semanas de edad gestacional. Concretamente Linderkamp [32], estudia en 20 neonatos pretérmino y 10 término, viscosidad plasmática, agregabilidad y viscosidad sanguínea; en tanto, Boulot [114], en 27 muestras procedentes de cordón umbilical de fetos con edades gestacionales comprendidas entre 22 y 37 semanas con una viscosidad plasmática media de  $1.24 \text{ mPa.s} \pm 0.02$ .

La discordancia de estos autores con nuestros resultados puede estar en relación con la técnica de medida empleada, al medir con un viscosímetro de tipo axial, óptimo para fluidos de tipo no newtoniano, como puede ser la sangre entera o cualquier suspensión globular, pero menos idóneo para las medidas de fluidos con comportamientos claramente no newtonianos, por tanto no dependientes de la tasa de cizalladura. Estos fluidos deberían medirse con viscosímetros de tipo capilar, según recomendaciones del Comité Internacional para Estandarización en Hematología [12]. La viscosidad plasmática en nuestros resultados se aproxima a los rangos referidos por otros autores [123], que

utilizan este tipo de aparatos para sus mediciones.

La no existencia de diferencias significativas entre los grupos incluidos en este análisis, podrían hacernos pensar, que la composición proteica del plasma y su relación con la viscosidad plasmática, no debe modificarse al cambiar de vaso (arteria o vena) o ante situaciones patológicas concretas como la asfisia perinatal. Esta sospecha parece verse confirmada en nuestros resultados; de hecho, las repercusiones que cada una de las subfracciones proteicas tienen sobre la viscosidad plasmática parece diferente en cada caso. Así, en el grupo de pretérminos con S.F.A., y como corresponde a su situación de estrés, encontramos una correlación positiva, además de con la albúmina y proteínas totales, con subfracciones que se consideran pueden estar aumentadas en situaciones de hipoxia [119]. Los coeficientes de correlación de la viscosidad plasmática con estas fracciones fueron de  $r = 0.49$  ( $p < 0.05$ ), para la  $\alpha_2$ -globulina y  $r = 0.55$  ( $p < 0.05$ ) para la  $\gamma$ -globulina; con un valor de  $0.37 \text{ g/dl} \pm 0.06$  para  $\alpha_2$ -globulina,  $0.7 \text{ g/dl} \pm 0.23$  para la  $\gamma$ -globulina en el grupo con S.F.A. y  $0.64 \text{ g/dl} \pm 0.15$  para la  $\gamma$ -globulina en el grupo sin S.F.A. Nos llama poderosamente la atención la no existencia de correlaciones significativas entre la viscosidad plasmática y las restantes variables consideradas, en arteria umbilical del grupo de pretérminos sin S.F.A. La proteína que se ha implicado como responsable directa de las modificaciones de viscosidad plasmática es el fibrinógeno; aunque mas recientemente otras proteínas plasmáticas, como las inmunoglobulinas poliméricas (IgM) [14] o las globulinas reactivas de fase aguda [119] [8], se han relacionado con modificaciones sustanciales de la viscosidad. En cualquier caso, se trata de macromoléculas proteicas, incapaces de atravesar la barrera placentaria, y que por tanto traducen necesariamente un aumento de la síntesis hepática de estas moléculas por el feto. En vena umbilical del grupo de pretérminos se repiten aspectos inversos a los que observamos en el grupo de pretérminos en arteria umbilical; hecho que se traduce de la siguiente forma: a) Coeficiente de correlación de  $r = 0.49$  ( $p < 0.01$ ) y  $r = 0.51$  ( $p < 0.01$ ) entre las fracciones  $\alpha_2$ -globulinas,  $\gamma$ -globulinas y la viscosidad plasmática en pacientes sin S.F.A. b) Coeficientes de correlación de  $r = 0.38$  (p NS) y  $r = 0.28$  (p NS) entre las fracciones  $\alpha_2$ -globulinas,  $\gamma$ -globulinas y la viscosidad plasmática en el grupo de pacientes con S.F.A. Una explicación de la situación de baja correlación entre las subfracciones proteicas con la viscosidad plasmática, podría girar en torno al valor de pH en el momento de medida. Los niveles de pH en los grupos donde no se detecta correlación estadística entre viscosidad plasmática y proteínas oscilan de 7.22 a 7.4 ( $\bar{X} 7.28 \pm 0.05$ ) en arteria umbilical del grupo sin S.F.A., y de 7.09 a 7.38 ( $\bar{X} 7.25 \pm 0.07$ ) en vena umbilical del grupo con S.F.A. Como puede apreciarse, ambos grupos muestran un nivel medio de pH muy próximo. Los pretérminos con una correlación estadística mayor entre viscosidad plasmática y subfracciones proteicas muestran valores de pH sanguíneo que oscilan de 7 a 7.2 ( $\bar{X} 7.14 \pm 0.07$ ) en arteria umbilical del grupo con S.F.A., y de 7.24 a 7.45 ( $\bar{X} 7.34 \pm 0.05$ ) en vena umbilical del grupo de pretérminos sin S.F.A. Referencias próximas a esta observación las encontramos en un estudio realizado por Gross y Hathaway [94], quienes demuestran una menor deformabilidad de los eritrocitos fetales cuando se someten a una situación de acidosis, modificaciones que no se observan en el adulto. Estos mismos autores, aducen una menor

estabilidad natural del ATP eritrocitario y un anormal funcionamiento de la bomba de cationes en los hematíes fetales, como explicación a los cambios que acabamos de comentar.

El análisis de regresión múltiple muestra dependencia parcial del "criterio" (viscosidad plasmática) para las variables pH y  $pCO_2$  en el grupo de pretérminos sin S.F.A., cuando la valoración se realiza en vena umbilical. En concreto y para estos predictores el coeficiente de determinación encontrado fue de 0.43, lo que nos permite afirmar que en este grupo, y no en el resto, los predictores pH y  $pCO_2$ , explican el 43 % de la variabilidad de la viscosidad plasmática. De forma análoga a lo que hemos comentado anteriormente, encontramos que las fracciones proteicas albúmina,  $\alpha_1$ -globulina,  $\alpha_2$ -globulina,  $\beta$ -globulina y  $\gamma$ -globulina explican el 87 % de la variabilidad de la viscosidad plasmática en el grupo de pretérminos con S.F.A., cuando las determinaciones se realizan en arteria umbilical (TABLA CLXV). Para el grupo de pretérminos sin S.F.A. las fracciones proteicas  $\beta$ -globulinas y  $\gamma$ -globulinas, explican el 41 % de la variabilidad de la viscosidad plasmática en vena umbilical.

Aunque algunos autores [124], refieren importantes correlaciones entre el nivel sérico de sodio y la viscosidad del plasma. En nuestro ensayo, no hemos apreciado relaciones de interés entre la viscosidad plasmática y los iones séricos, en ninguno de los dos grupos en estudio, ni en arteria, ni en vena umbilical.

Además de las fracciones proteicas, y en especial el fibrinógeno, existen otras situaciones, actualmente reconocidas, que pueden ocasionar modificaciones de importancia en la reología sanguínea. Existen dos tipos de situaciones capaces de incrementar la viscosidad sanguínea y a su vez potenciarse a sí mismos dando lugar a un círculo vicioso [120]. En primer lugar nos referimos a aquellos factores como la hipoxia, responsable de una acidosis láctica y de una hiperosmolalidad; en segundo lugar a ciertas proteínas de estructura fibrilar como el fibrinógeno que favorecería la formación de agregados eritrocitarios en la microcirculación y por tanto aumentaría la viscosidad sanguínea, dificultando el flujo. Esta situación nos ha llevado a considerar en nuestro estudio, además de las clásicas variables hemorreológicas, otras situaciones en relación con el flujo sanguíneo en la microcirculación, como son osmolalidad, vacío aniónico y vacío osmolal. La osmolalidad plasmática en el grupo de recién nacidos sin S.F.A. fue de 285.7 mOsm/Kg  $\pm$ 21.18 para arteria umbilical y de 284.6 mOsm/Kg  $\pm$ 22.87 para vena umbilical, valores correspondientes a vacíos osmolales de 7.84 mOsm/Kg  $\pm$ 20.01 y 6.34 mOsm/Kg  $\pm$ 25.75 respectivamente. La osmolalidad plasmática en los niños mayores y adultos, generalmente es inferior a 280 mOsm/Kg, hecho que indica la competencia de los mecanismos reguladores de la homeostasis hidroelectrolítica. El recién nacido puede presentar amplias modificaciones en sus valores de osmolalidad plasmática, habiéndose referido osmolalidades plasmáticas del orden de los 320 mOsm/Kg [65]. En recién nacidos pretérmino, en quienes la cantidad de líquido corporal total es relativamente mayor, que en el recién nacidos a término, el umbral osmótico encontrado es del orden de los 291 mOsm/Kg, hecho que parece indicar hiposensibilidad de los receptores osmóticos hipotalámicos [65]. No encontramos en la literatura referencias a propósito de la osmolalidad del recién nacido pretérmino en situación de acidosis. La osmolalidad que nosotros observamos para este grupo de neo-



natos con S.F.A. es de  $287.26 \text{ mOsm/Kg} \pm 20.10$  en arteria umbilical, frente a  $287 \text{ mOsm/Kg} \pm 11.41$  en vena umbilical. El vacío osmolal en ambos casos fue de  $8.28 \text{ mOsm/Kg} \pm 22.53$  y  $7.74 \text{ mOsm/Kg} \pm 13.27$ . No existiendo diferencias significativas entre ambos grupos de recién nacidos pretérmino, ni entre arteria y vena umbilical de ambos grupos (TABLA C). Podría esta circunstancia explicarse por la resistencia del feto pretérmino a responder a la situación de hipoxemia aguda con la utilización preferente del metabolismo anaerobio, circunstancia que de producirse motivaría una sobreproducción de lactato y metabolitos intermedios, que indefectiblemente incrementarían la osmolalidad en el pretérmino con S.F.A. y ampliarían el hiato osmolal. En este sentido, Schmidt-Schönbein [125], han comunicado alteraciones en la morfología y deformabilidad eritrocitaria cuando inducimos una hiperosmolalidad del plasma o una situación de acidosis láctica. Apreciándose de esta forma como la inmadurez renal y de los quimiorreceptores hipotalámicos pueden convertirse, conjuntamente con la anoxia y sus repercusiones hemorreológicas en situaciones precipitantes de un fallo multiorgánico.

Las fracciones proteicas en general tienen pocas repercusiones sobre la osmolalidad y el hiato osmolal. No obstante, en arteria umbilical del grupo con S.F.A. encontramos dos predictores importantes para la osmolalidad, nos referimos a la albúmina y la fracción  $\alpha_1$ -globulina, ambas fracciones explican el 39 % de la variabilidad de la osmolalidad en este grupo (TABLA CLX). Algo similar a lo comentado para la osmolalidad y vacío osmolal, ocurre en relación al vacío aniónico o anión GAP. El valor medio de anión GAP en el grupo de pretérminos sin S.F.A. fue de  $10.98 \text{ mEq/L} \pm 7.52$  para arteria y de  $12.01 \pm 6.64$  en vena umbilical. El grupo con S.F.A. muestra un valor de  $22.03 \text{ mEq/L} \pm 30.84$  en arteria y de  $12.71 \text{ mEq/L} \pm 5.41$  en vena umbilical. Como dato más significativo y de difícil explicación, comentar la correlación estadísticamente significativa,  $r = 0.70$  ( $p < 0.01$ ) entre el anión GAP y las  $\gamma$ -globulinas en vena del grupo con S.F.A.; este coeficiente de correlación se mostró diferente del coeficiente de correlación obtenido para estas mismas variables en el grupo sin S.F.A. ( $r = 0.17$ ; pNS), puesto que la Z de Fisher fue de  $z = 2.04$  ( $p < 0.05$ ).

La consideración del hematíe como elemento aislado, nos lleva indefectiblemente a considerar los elementos estructurales que lo convierten en funcional. Bajo esta perspectiva, el hematíe es un corpúsculo globular con la única finalidad de transportar hemoglobina a lo largo del torrente sanguíneo hasta los puntos más distales del organismo. La necesidad del transporte de hemoglobina en elementos globulares y no como soluto libre en el plasma, deriva de la imposibilidad de conseguir un transporte de oxígeno adecuado, sin incrementar demasiado la viscosidad sanguínea y el esfuerzo miocárdico [113]. Estas apreciaciones nos han llevado a considerar la viscosidad intraeritrocitaria en nuestro estudio y ver si este parámetro guarda en el feto alguna relación con otros factores reológicos más clásicos como pudieran ser la viscosidad plasmática o la osmolalidad.

Conocemos por los estudios de Reinhart [84], que la sangre fetal puede contener hasta un 75 % aproximadamente de hemoglobina fetal, y que pese a estas diferencias estructurales con la hemoglobina del adulto, no existen diferencias importantes entre viscosidad intraeritrocitaria materna y fetal. Sin embargo,

este autor considera recién nacidos a término y sin estrés añadido. No encontramos en la literatura, referencia expresa a esta variable reológica en pacientes preterminales.

Es un hecho conocido que las suspensiones de hemoglobina, cuando se ven libres de los contaminantes lipídicos de membrana, siguen un comportamiento reológico newtoniano, por tanto no dependiente de la tasa de cizalladura ni del tiempo [111]; este hecho justifica la medida de la viscosidad interna eritrocitaria con un viscosímetro de tipo capilar, como el utilizado en nuestro ensayo para las determinaciones de viscosidad plasmática. En el grupo de pretérminos sin S.F.A. observamos una viscosidad intraeritrocitaria de  $2.75 \text{ mPa}\cdot\text{s} \pm 0.76$  en arteria, frente a  $2.77 \text{ mPa}\cdot\text{s} \pm 0.85$  en vena umbilical. El grupo de pretérminos con S.F.A. ofrece un valor de  $2.31 \text{ mPa}\cdot\text{s} \pm 0.38$  y de  $2.40 \text{ mPa}\cdot\text{s} \pm 0.49$  en arteria y vena respectivamente. Valores notablemente inferiores a los referidos por la literatura [84] [85]; circunstancia que puede tener su justificación, además de en las características particulares de la muestra estudiada (pretérminos), en la utilización de un viscosímetro de tipo capilar, en lugar del viscosímetro axial utilizado por estos autores.

En nuestra muestra, las viscosidades intraeritrocitarias no se mostraron significativamente diferentes en ninguno de los dos grupos de pretérminos estudiados, ni en arteria, ni en vena umbilical. Clásicamente se ha considerado la viscosidad intraeritrocitaria dependiente de factores corpusculares como la concentración de hemoglobina corpuscular media (C.H.C.M.) o la hemoglobina corpuscular media (H.C.M.) [84]. Tanto en el grupo de pretérminos con S.F.A. como sin él, obtenemos un coeficiente de correlación con significación estadística entre viscosidad intraeritrocitaria y  $\alpha_1$ -globulinas en arteria umbilical, con  $r=0.62$  ( $p < 0.01$ ) y  $r=0.39$  ( $p < 0.05$ ) respectivamente (Fig. 12.17). La existencia de S.F.A. implica en este grupo una dependencia de la viscosidad intraeritrocitaria con las fracciones proteicas  $\gamma$ -globulinas,  $\alpha_1$ -globulinas,  $\alpha_2$ -globulinas y  $\beta$ -globulinas del 76 % (TABLA CLXV). Esta dependencia no se aprecia en vena umbilical, donde como dato más llamativo encontramos una correlación estadísticamente significativa con la albúmina en el grupo con S.F.A.  $r=0.56$  ( $p < 0.05$ ); desconocemos por el momento la real significación de estos hechos, pero es evidente que queda abierta una línea en la que es necesario profundizar y que necesariamente tendrá repercusiones sobre el tipo de soluciones que han de administrarse al pretérmino con y sin asfisia.

Las repercusiones clínicas de estos hechos parecen evidentes por varios motivos:

- (i) Si aceptamos que los recién nacidos pretérmino tienen un umbral osmótico superior al del adulto y que sus respuestas metabólicas compensadoras son menos intensas, debemos plantearnos la conveniencia de utilizar soluciones hiperosmolares, que se sabe aumentan la viscosidad sanguínea [126], y por tanto disminuyen el flujo tisular.
- (ii) En el pretérmino gravemente enfermo son patentes alteraciones de adaptación y ajuste en múltiples niveles, a nivel cardiovascular, una necesidad terapéutica habitual es la de mantener una precarga cardiaca suficiente para conseguir un funcionalismo cardiovascular adecuado. La observación

de que la viscosidad plasmática puede tener relaciones diversas, según cual sea el pH de partida, puede tener implicaciones de interés, fundamentalmente a la hora de utilizar un tipo u otro de molécula como reexpansor plasmático.

### Consideraciones en el recién nacido a término

Las características morfológicas y funcionales de los hematíes fetales son claramente diferentes a las mostradas por los eritrocitos del adulto [94], principalmente, en base a: a) Mayor tamaño celular, aproximadamente  $110 \mu^3$  frente a las  $98 \mu^3$  del adulto. b) Menos deformables y más sensibles a la acidosis e hipoxia; c) Menor estabilidad natural del ATP y glutatión, de la que resulta un aumento de la picnocirosis. d) Bomba de cationes de membrana, menos competente, lo que dificulta el transporte de agua y electrolitos a su través. e) Menor resistencia de los hematíes fetales al estrés oxidativo, por tanto más fácilmente hemolizables. f) Incorporación disminuida de grupos fosfato en su citoplasma, lo que dificulta la regeneración del ATP. g) Hemoglobina estructuralmente diferente a la del adulto, predominantemente de tipo fetal.

Estos hechos podrían hacernos pensar que las diferencias reológicas fundamentales entre sangre fetal y del adulto, radican en el eritrocito fundamentalmente. Un análisis de la documentación existente, nos apunta hacia el factor plasmático como elemento reológico de primer orden en el comportamiento de la sangre fetal [14] [35].

Se admite en la actualidad que los hematíes fetales son menos deformables que los hematíes del adulto [114], lo que debería condicionar una viscosidad sanguínea más alta y una menor perfusión tisular a los tejidos [119]. Sin embargo, los fetos con edad gestacional a término muestran una viscosidad sanguínea menor que los adultos, hecho condicionado fundamentalmente por la menor concentración de fibrinógeno y viscosidad plasmática [119] [14]. A este respecto, se ha propuesto al fibrinógeno como responsable de primer orden de la menor o mayor agregabilidad de los hematíes a baja tasa de cizalladura, situación experimental que intentaría reproducir lo que ocurre en el lecho de la microcirculación [14] [29].

Las viscosidades plasmáticas de arteria umbilical según exista o no, S.F.A., son de  $0.92 \text{ mPa.s} \pm 0.4$  y  $0.95 \text{ mPa.s} \pm 0.7$  respectivamente; en tanto, para vena umbilical fueron de  $0.92 \text{ mPa.s} \pm 0.6$  y  $0.95 \text{ mPa.s} \pm 0.05$ . La anoxia perinatal o el cambio de vaso, no inducen diferencias significativas entre viscosidades, según se desprende del test de comparación de medias (Bonferroni), con  $t=0.24$  (arteria) y  $t=0.71$  (vena) entre el grupo control y con S.F.A.;  $t=1.41$  (control) y  $t=0.35$  (S.F.A.) entre arteria y vena de ambos grupos.

La viscosidad plasmática parece estar en función de las proteínas fibrilares del plasma, que constituyen una auténtica malla tridimensional [120], responsable de las características físicas del fluido plasmático. Es discutida la contribución de otros elementos plasmáticos a la viscosidad, si bien, de forma similar a lo comunicado por Nanji [124] para la viscosidad plasmática de adultos sanos; hemos observado una correlación estadísticamente significativa entre viscosidad plasmática y natremia en vena umbilical del grupo control ( $r=0.30$ ;  $p<0.05$ ),

no existiendo diferencias significativas entre poblaciones  $z = 0.45$  (pNS).

El equilibrio ácido-base, aspecto de importancia, a la hora de definir las propiedades estructurales del plasma, ofreció en nuestro estudio como datos mas relevantes: a) De una parte, una correlación estadísticamente significativa entre viscosidad plasmática y  $pO_2$ , con coeficientes de correlación en arteria de  $r = 0.34$  ( $p < 0.05$ ) y  $r = 0.12$  (pNS) para los grupos control y con S.F.A. b) En vena umbilical, y para estos mismos grupos, los coeficientes de correlación fueron de  $r = 0.36$  ( $p < 0.05$ ) y  $r = 0.1$  (pNS) respectivamente. c) Coeficiente de correlación en vena umbilical del grupo control entre viscosidad plasmática y  $sO_2$  de  $r = 0.39$  ( $p < 0.01$ ). Existen evidencias de la influencia de estos parámetros gasométricos sobre la viscosidad intraeritrocitaria del hematíe en determinadas situaciones patológicas, como puede ser la anemia drepanocítica [66]. ; pero no disponemos de referencias que relacionen modificaciones gasométricas y viscosidad plasmática.

La viscosidad intraeritrocitaria, clásicamente se ha relacionado con la concentración de hemoglobina corpuscular media de los hematíes, no existiendo en la actualidad documentación sobre sus relaciones con factores plasmáticos. Si consideramos el flujo sanguíneo como el resultado de una serie de interacciones entre factores vasculares y de equilibrio reológico, según se muestra en la Fig. 52 [120], no debe sorprendernos la existencia de estas relaciones, si bien hay que aclarar que este es un aspecto poco documentado y del que carecemos de información contrastable en la actualidad. En concreto, y tras analizar la muestra que nos ocupa, hemos obtenido una correlación de interés en arteria umbilical entre: a) Viscosidad intraeritrocitaria y la fracción  $\alpha_1$ - globulina, con  $r = 0.35$  ( $p < 0.05$ ) en el grupo con S.F.A. b) Viscosidad intraeritrocitaria con  $\alpha_2$ -globulinas en el grupo control,  $r = 0.35$  ( $p < 0.05$ ). En vena umbilical, medio mas representativo de la interacción feto-materna, las correlaciones de la viscosidad intraeritrocitaria con las fracciones del proteinograma son algo diferentes a las comentadas hasta ahora, y sólo se observa una correlación positiva con la albúmina en el grupo con S.F.A.,  $r = 0.39$  ( $p < 0.05$ ).

Un hecho a concretar en este punto es que la relación entre la viscosidad intraeritrocitaria y las variables globulares hematológicas (C.H.C.M.) (H.C.M.) las observamos en el grupo control, no apreciándose a este respecto, un comportamiento diferente en arteria o vena umbilical: a) Para la H.C.M.,  $r = 0.31$  ( $p < 0.05$ ) en arteria y  $r = 0.55$  ( $p < 0.01$ ) en vena umbilical. b) Para C.H.C.M.,  $r = 0.39$  ( $p < 0.01$ ) en arteria y  $r = 0.39$  ( $p < 0.01$ ) en vena umbilical. En el grupo con S.F.A. la relación de los clásicos volúmenes corpusculares con la viscosidad intraeritrocitaria puede quedar aclarada tras la realización de una comparación  $z$  de Fisher, la cual nos ofreció un valor de  $z = 1.25$  (pNS) para H.C.M. y  $z = 1.08$  (pNS) para C.H.C.M.

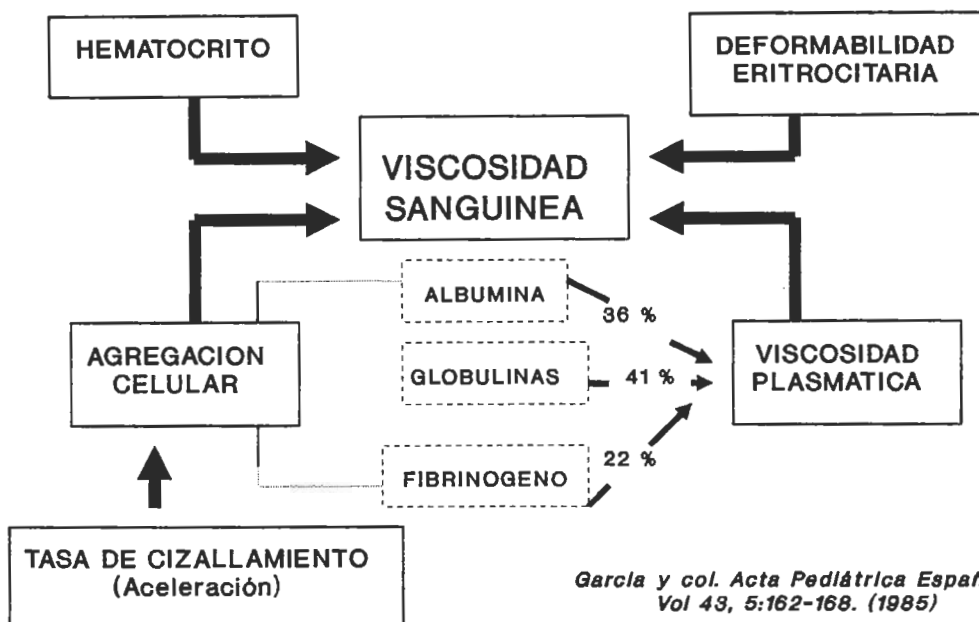


Fig. 53.- Esquema representativo de las interacciones entre factores vasculares y de equilibrio hemorreológico.

El equilibrio osmolal e hidroelectrolítico no parece modificarse de forma importante por la existencia de anoxia perinatal. Los valores de osmolalidad para el grupo control fueron de 282.65 mOsm/Kg  $\pm$ 18.48 (arteria) y de 277.8 mOsm/Kg  $\pm$ 47.81 para vena umbilical; en tanto el grupo con S.F.A. mostró los siguientes valores: 285.75 mOsm/Kg  $\pm$ 18.33 para arteria umbilical, y 282 mOsm/Kg  $\pm$ 15.12 para vena. La realización de un test de comparación de medias no ofreció diferencias de interés entre arteria y vena, ni entre el grupo control y con S.F.A. De forma similar a lo referido por Sujov [65], encontramos una osmolalidad plasmática media por encima de 280 mOsm/Kg, hecho que nos habla a favor de una incompetencia transitoria de los centros quimiorreceptores de regulación hipotalámicos en el recién nacido. Situación que no parece afectarse por la existencia de asfixia durante el periodo perinatal. La osmolalidad si ofrece relaciones de interés con algunas fracciones proteicas en los S.F.A.; en concreto, hemos observado una correlación estadísticamente significativa con  $\alpha_1$ -globulinas ( $r=0.51$ ;  $p<0.01$ ) en arteria umbilical del grupo con S.F.A. Pudiéndose comprobar la existencia de diferencias poblacionales entre el grupo control y el de S.F.A., tras realizar una comparación  $z$  de Fisher, que nos muestra un valor de  $z=2.09$  ( $p<0.05$ ). En vena umbilical, medio indicador de la influencia de la madre sobre este equilibrio, no encontramos correlaciones significativas entre estas variables, comprobándose una homogeneidad de las poblaciones control y con S.F.A.

Además, tanto el vacío aniónico como el vacío osmolal se relacionan de forma significativa en el grupo control con la fracción  $\alpha_1$ -globulina, con valores de  $r=0.31$  ( $p<0.05$ ) para el anión GAP; y  $r=0.30$  ( $p<0.05$ ) para el osmolal GAP en vena umbilical. Los coeficientes de correlación para arteria umbilical, en ambos casos, se mostraron en límites de significación estadística.

### 3.2 Evaluación hemorreológica en recién nacidos a término y en pretérminos.

La asfixia perinatal es una situación precipitante de hiperviscosidad neonatal [103], y se considera además, la causa más importante de morbi-mortalidad en el periodo neonatal. Los factores clásicamente implicados en el incremento de la viscosidad son: celularidad sanguínea por transfusión placentaria, rigidez del hematíe [127] [128] y agregabilidad eritrocitaria [32]. La situación de asfixia prenatal, intraparto o posnatal se relaciona con modificaciones reconocidas en la composición del espectro proteico del plasma; así se han referido incrementos en la cifra de fibrinógeno o de  $\beta_2$ -globulinas [15], que justifican por sí solas un aumento de las variaciones en la agregabilidad de los hematíes de estos pacientes [94]. Pero además el incremento de determinadas fracciones proteicas del plasma en éstas situaciones, condicionan un incremento de la viscosidad plasmática con repercusiones indudables sobre el flujo sanguíneo en la microcirculación y el intercambio de  $O_2$  a los tejidos.

Son pocos los estudios hemorreológicos referidos a neonatos, grupo de pacientes, en los que alteraciones en este ámbito y sus repercusiones sobre el flujo sanguíneo tisular, pueden tener implicaciones serias sobre el posterior funcionamiento orgánico. Estos hechos nos han movido a estudiar el comportamiento hemorreológico en un grupo de neonatos a término y pretérmino con y sin asfixia perinatal, a fin de evaluar las interacciones fisiológicas que pudieran tener actitudes terapéuticas de uso habitual en este grupo de estudio, tales como: utilización de reexpansores plasmáticos, transfusiones, empleo de soluciones tampón de bicarbonato, etc.

En el grupo de pretermino sin S.F.A., encontramos un valor de viscosidad plasmática de  $0.89 \text{ mPa.s} \pm 0.05$  para arteria umbilical, frente a  $0.90 \text{ mPa.s} \pm 0.1$  en vena. El grupo de recién nacidos a término ofrece un valor medio de viscosidad plasmática de  $0.89 \text{ mPa.s} \pm 0.05$  en arteria umbilical, frente a  $0.90 \text{ mPa.s} \pm 0.1$  en vena. Paradójicamente, y a pesar de que a priori el conjunto de muestras seleccionadas se podrían considerar típicas variables biológicas, y por consiguiente deberían seguir la gran mayoría de ellas una distribución normal, una primera inspección de la variabilidad de las muestras mediante el test de Barlett ofrece claras diferencias entre los distintos grupos definidos; por lo que para el análisis univariante y comparación de los grupos de estudio se optó por aplicar un test no paramétrico como el test de Kruskal-Wallis. El valor de  $H$  para la viscosidad plasmática en la comparación de los grupos de estudio que nos ocupa fue de 14.6 ( $p < 0.05$ ). No obstante, el test de comparación de medias (Nonferoni), entre grupos no ofrece diferencias estadísticamente significativas para las comparaciones, que a priori, hemos establecido como deseables en el diseño experimental.

De igual forma, el análisis de Kruskal-Wallis para estas fracciones ofrece valores de  $H$  con significación estadística para las fracciones albúmina ( $H=47.18$ ;  $p < 0.0001$ );  $\alpha_2$ -globulinas ( $H=65.55$ ;  $p < 0.0001$ );  $\gamma$ -globulinas ( $H=33.51$ ;  $p < 0.0001$ ); y proteínas totales ( $H=70.48$ ;  $p < 0.0001$ ).

La albúmina muestra un comportamiento diferente en los grupos de estudio en función de la edad gestacional, independientemente de la existencia o

no de S.F.A. Este hecho ha podido constatarse tanto en arteria como en vena umbilical, con valores de  $t$  experimental (Bonferroni) de  $t = 3.7$  ( $p < 0.01$ ), en arteria umbilical y  $t = 3.94$  ( $p < 0.01$ ) en vena. La influencia de las concentraciones de albúmina sobre la viscosidad de la sangre no parece muy marcada. Chien [6], determinó la viscosidad de la sangre después de incrementos progresivos de la concentración de albúmina, comprobando escasos aumentos de la tasa de dependencia (diferencia entre la viscosidad sanguínea a  $0.52$  y  $52 \text{ s}^{-1}$ , dividido por la viscosidad a  $52 \text{ s}^{-1}$ ); incluso por encima de  $6 \text{ g/dl}$ , posteriores incrementos en la concentración de albúmina, no se siguen de modificaciones en la viscosidad sanguínea. La adsorción de diferentes moléculas sobre la superficie del eritrocito, condiciona que la agregabilidad de los hematíes dependa del tamaño de las moléculas adsorbidas, al permitir o no que actúen las fuerzas de repulsión entre membranas celulares (cargadas negativamente), según esto la albúmina (molécula de pequeño tamaño), a diferencia del fibrinógeno, disminuiría la agregabilidad de los hematíes. La fracción proteica  $\alpha_2$ -globulina, ofrece en este análisis, diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de recién nacidos a término y pretérmino, tanto en arteria como en vena umbilical. La comparación del grupo de recién nacidos a término y pretérmino ofrece los siguientes valores: a) Recien nacidos sin evidencia de S.F.A.:  $t = 4.48$  ( $p < 0.001$ ) para arteria umbilical y  $t = 3.41$  ( $p < 0.05$ ) en vena umbilical. b) Evidencia de S.F.A.:  $t = 3.55$  ( $p < 0.01$ ) en arteria umbilical y  $t = 3.78$  ( $p < 0.01$ ) en vena umbilical. La existencia de S.F.A., no comporta diferencias estadísticas entre grupos en ningún caso. Las  $\gamma$ -globulinas ofrecen diferencias en las comparaciones parciales entre los grupos de recién nacido a término y pretérmino sin evidencia de S.F.A, cuando estas consideraciones se realizan unicamente en arteria umbilical; obteniéndose un valor de  $t_{exp}$  al realizar un análisis de Bonferroni de  $t = 4.01$  ( $p < 0.001$ ). La comparación de la fracción proteica en su totalidad ofrece diferencias significativas entre los grupos término y pretérmino, tanto en arteria como en vena umbilical; con  $t = 4.96$  ( $p < 0.001$ ) si no hay S.F.A.;  $t = 2.23$  ( $p < 0.05$ ) entre los mismos grupos en arteria umbilical y S.F.A. y  $t = 4.04$  ( $p < 0.001$ ) entre pretérmino y términos sin S.F.A. en vena umbilical. La existencia de S.F.A. no comporta modificaciones en la fracción proteica global en cualquiera de los grupos considerados. Del análisis de correlación y ajuste a la mejor función, llamamos la atención sobre varios aspectos fundamentales:

- (i) De una parte, el tipo de variables, destacando como de mayor importancia en arteria umbilical, tanto  $\gamma$ -globulinas como proteínas totales. Los coeficientes de correlación y determinación para el grupo de pretérminos con S.F.A. se muestra en las TABLAS CXX y CXXII, donde se aprecia que para las  $\gamma$ -globulinas se sigue una función racional, en tanto las proteínas totales siguen una función lineal. En concreto, la comparación de los coeficientes de correlación entre viscosidad plasmática y  $\gamma$ -globulinas en arteria umbilical ofrece un valor de  $r = 0.55$  ( $p < 0.01$ ) y  $r = 0.06$  ( $p \text{ NS}$ ) respectivamente, para los grupos de recién nacidos pretérmino con S.F.A. y recién nacidos a término con S.F.A. La comparación de ambos coeficientes mediante una  $z$  de Fisher, arroja un valor de  $z = 2.04$  ( $p \text{ NS}$ ), si bien en límites de significación estadística, valor que sin duda ofrecería

diferencias significativas entre grupos si se incrementase la muestra. La fracción  $\alpha_2$ -globulínica muestra coeficientes de correlación con la viscosidad plasmática, estadísticamente significativos en los grupos de recién nacidos a término sin S.F.A. y pretérmino con S.F.A.; con coeficientes de correlación de  $r = 0.30$  ( $p < 0.05$ ) y  $0.49$  ( $p < 0.05$ ).

- (ii) Del análisis efectuado en vena umbilical, y como se muestra en las Fig. 12.3 a 12.8, debemos destacar de forma expresa las relaciones existentes entre los grupos de recién nacidos pretérmino, con y sin S.F.A., y la albúmina, con coeficientes de correlación de  $r = 0.51$  ( $p < 0.05$ ), en ambos casos, ajustándose a una función lineal ( $y = 0.85 + 2.86X$  y  $y = 0.32 + 3.7X$ , respectivamente). Las fracciones  $\alpha_2$ -globulina y  $\gamma$ -globulina se correlacionan de forma significativa con la viscosidad plasmática, únicamente en el grupo de recién nacidos pretérmino sin S.F.A.; los coeficientes de correlación obtenidos fueron  $r = 0.49$  y  $r = 0.51$  respectivamente, siendo las funciones que mejor se ajustan a esta correlación ( $y = \frac{1}{1.37 - 0.69X}$  y  $y = 1.65 - \frac{0.86}{X}$ ), correspondientes a una función recíproca e hiperbólica respectivamente.

Del análisis de regresión múltiple sólo obtuvimos un test de dependencia global estadísticamente significativo ( $F = 8.17$ ;  $p < 0.005$ ), entre viscosidad plasmática y la variables  $\beta$ -globulina y  $\gamma$ -globulina en el grupo de recién nacidos pretérmino sin S.F.A. en vena umbilical; los coeficientes de regresión fueron de  $0.33$  y  $0.24$  respectivamente, siendo el polinomio que liga estas variables  $Y = 0.58 + 0.33X_1 + 0.24X_2$ . El coeficiente de correlación múltiple ajustado fue de  $0.36$ , lo que indica que estas variables son responsables del 36 % de la variabilidad del criterio (viscosidad plasmática), en el grupo referido.

Tanto en los grupos de pretérminos como de recién nacidos a término, encontramos una viscosidad intraeritrocitaria, que si bien sólo se relaciona de forma significativa con la H.C.M. del grupo control, la realización de un test de comparación de poblaciones  $z$  de Fisher, nos permite afirmar que de incrementar el número de muestras en todos los grupos, conseguiríamos valores de  $z$  estadísticamente significativos. En vena umbilical esto no es así, ya que en el grupo control, las comparaciones entre recién nacidos a término y pretérmino ofrecen un valor de  $z = 2.18$  ( $p < 0.05$ ).

La osmolalidad y el equilibrio hidroelectrolítico no parecen modificar de forma importante ni la viscosidad plasmática ni la viscosidad intraeritrocitaria; si bien, existen referencias sobre modificaciones de la deformabilidad y efecto de Fahreus-Lindqvist en medio hipertónicos [126]. La relación de los valores de osmolalidad para el grupo de recién nacidos control con relación a los pretérminos fue:  $282.65 / 285.7$  mOsm/Kg  $\pm 18.48 / 21.18$  (arteria) y de  $277.8 / 284.6$  mOsm/Kg  $\pm 47.81 / 22.87$  para vena umbilical; en tanto el grupo con S.F.A. mostró los siguientes valores:  $285.75 / 287.26$  mOsm/Kg  $\pm 18.33 / 20.10$  para arteria umbilical, y  $282 / 287$  mOsm/Kg  $\pm 15.12 / 11.41$  para vena. Aunque un primer análisis los valores de osmolalidad parecen mayores en los recién nacidos pretérmino que en los recién nacidos a término, nosotros no hemos encontrado diferencias significativas entre grupo, tras realizar un test con



alta capacidad de discriminación como es el test de Kruskal-Wallis. Nuestros resultados parecen acordes con los referidos por otros autores [65], puesto que encontramos una osmolalidad plasmática media por encima de 280 mOsm/Kg, hecho que podría hablarnos en favor de una incompetencia transitoria de los quimiorreceptores de regulación hipotalámicos en el recién nacido. No parece afectarse esta situación por la existencia de asfixia durante el periodo perinatal. Sin embargo, la osmolalidad sí guarda implicaciones de interés con algunas fracciones proteicas, cuando coexiste S.F.A.; en concreto, hemos observado una correlación estadísticamente significativa con  $\alpha_1$ -globulina ( $r= 0.51$ ;  $p<0.01$ ) en arteria umbilical del grupo con S.F.A. Pudiéndose comprobar la existencia de diferencias poblacionales entre el grupo control y el de S.F.A., tras realizar una comparación z de Fisher, que nos muestra un valor de  $z= 2.09$  ( $p< 0.05$ ).

En vena umbilical, medio indicador de la influencia de la madre sobre este equilibrio, no encontramos correlaciones significativas entre estas variables, comprobándose una homogeneidad de las poblaciones control y con S.F.A.

### 3.3 Variaciones hemorreológicas en sangre periférica de recién nacido con y sin S.F.A.

#### Consideraciones en el recién nacido pretérmino

Las variaciones patológicas de alguno de estos factores que controlan la viscosidad sanguínea condicionan el desarrollo de los síndromes de hiperviscosidad. En este contexto los síndromes de hiperviscosidad pueden clasificarse en cuatro grandes grupos, cada uno de ellos con un perfil hemorreológico peculiar:

- (i) Aumento del número de elementos formes (fundamentalmente hematíes).
- (ii) Aumento de las proteínas plasmáticas.
- (iii) Aumento de la viscosidad interna del hematíe o modificaciones de las propiedades mecánicas de la membrana eritrocitaria, con la consiguiente alteración en la deformabilidad celular.
- (iv) Aumento de la agregabilidad eritrocitaria, con formación de "pilas de monedas", aspecto este de interés fundamentalmente en la microcirculación capilar.

El aumento del número de células circulantes es, sin lugar a dudas, el factor más estudiado y el que clásicamente se ha considerado responsable de la mayoría de los estados de hiperviscosidad [35]. La existencia de un estado de "poliglobulia fisiológica" en el recién nacido y la excelente tolerancia clínica del neonato en estas situaciones, motivó gran número de ensayos dirigidos a esclarecer las diferencias y similitudes entre sangre fetal y materna [14] [114]. Se establecieron, de esta forma, una serie de consideraciones sobre la evolución de las policitemias, sobre sus implicaciones patológicas [35] y sus repercusiones en el desarrollo futuro [100] [117] [129]. Otros autores [32], amplian la visión del problema y dirigen su atención hacia aspectos hasta entonces menos estudiados: agregabilidad y deformabilidad. Linderkamp, refiere en la experiencia

comentada anteriormente un incremento significativo en la agregabilidad de estos hematíes. Este ensayo concluye que las propiedades reológicas de la sangre neonatal estarían moduladas por factores plasmáticos, y de entre ellos fundamentalmente por las proteínas de estructura fibrilar [130].

El factor plasmático clasicamente involucrado en los procesos de agregación celular, ha sido el fibrinógeno [6]. Si bien, las concentraciones de fibrinógeno en neonatos a término y pretérmino pueden ser similares [32], estas observaciones parecen indicar que otros elementos plasmáticos, además de los clásicamente considerados [38], pueden jugar un papel importante en la reología del recién nacido.

Tanto el volumen plasmático, como el volumen eritrocitario parecen mostrarse altamente dependientes del peso al nacimiento [131]; aunque, no parece existir correlación alguna entre volumen plasmático del neonato y hematocrito, hecho explicable por la posibilidad de transfusión placentaria-fetal. En nuestro ensayo, hemos analizado el comportamiento hemorreológico en 38 neonatos pretérmino durante la primera semana de vida, los cuales se agrupan en base a criterios expuestos en el capítulo de material, que son fundamentalmente, la existencia o no de un pH superior o inferior a 7.35.

Los valores de viscosidad correspondientes a cada uno de los grupos fueron  $0.95 \pm 0.17$  mPa.s para el grupo control y  $0.91$  mPa.s  $\pm 0.08$  para el grupo con acidosis. Aunque discretamente inferiores en las situaciones de acidosis, no se observan diferencias significativas entre los grupos estudiados, siendo el valor de  $t = 0.24$  (p NS), en el test de comparación de medias (Bonferroni).

Las situaciones de acidosis pueden determinar modificaciones en la deformabilidad de los hematíes [94], en base, entre otros factores, a la alteración de los mecanismos de oxidoreducción de la membrana del eritrocito. El pH, es además un determinante importante en la estructura tridimensional de las moléculas proteicas. Estas macromoléculas están constituidas por restos de aminoácidos unidos entre sí por sus grupos  $\alpha$ -amino y carboxilo; portadores por tanto, de cargas en sus grupos terminales amino y carboxilo, pero también, y en mayor cuantía, sobre los grupos ácidos y básicos de sus cadenas laterales. Dependiendo del pH del plasma, el segundo grupo carboxilo de los restos de ácido aspártico y glutámico, se cargará negativamente, al igual que los restos sulfhidrilo de las cisteínas e hidroxilo de las tirosinas. De forma inversa, los grupos básicos de arginina, lisina e histidina pueden transportar cargas positivas. Por tanto, el que un resto particular de aminoácido transporte o no carga, va a depender del pH de la disolución. A bajo pH habrá más restos cargados positiva que negativamente. A pH alto, predominarán los restos cargados positivamente. Puede este hecho explicar la necesaria variabilidad que muestran las diferentes fracciones proteicas del plasma, cuando se someten a diferentes valores de pH.

La viscosidad intraeritrocitaria depende fundamentalmente del contenido hemoglobínico del hematíe, siendo la hemoglobina corpuscular media (H. C. M.), el mejor estimador de la viscosidad interna del hematíe, tanto en situaciones de normalidad como patológicas [5] [84]. Sin embargo, no disponemos de documentación referida al neonato pretérmino, donde la proporción de hemoglobinas precursoras puede llegar a ser del 100 %. No hemos observado, en

nuestro ensayo, correlaciones en nivel de significación estadística en estos grupos, si bien debe puntualizarse que obtuvimos unos coeficientes de correlación de  $r = 0.34$  (H. C. M.) y  $r = 0.37$  (C. H. C. M.), para el grupo control ( $n = 10$ ). Seguramente, al aumentar el número de muestras, estos coeficientes alcanzarían valores con significación estadística. La dependencia de la viscosidad intraeritrocitaria de factores plasmáticos, esta aún por determinar en el neonato pretérmino, como aproximación a estos hechos, hemos observado un coeficiente de correlación con significación estadística entre viscosidad intraeritrocitaria y la fracción proteica  $\alpha_2$ -globulina, con un valor de  $r = 0.61$  ( $p < 0.05$ ) para el grupo control y  $r = 0.47$  ( $p < 0.01$ ) para el grupo con acidosis. No se aprecian diferencias poblacionales en relación a esta fracción proteica cuando realizamos un test de comparación  $z$  de Fisher.

El valor de osmolalidad en los neonatos que estamos considerando fue de  $282.7 \pm 19.03$  mOsm/Kg, en el grupo control, frente a  $287.3 \pm 13.37$  mOsm/Kg en el grupo con acidosis; estos resultados apoyan las observaciones de Sujov [65], según las cuales la osmolalidad del plasma en el recién nacido, y en especial en el neonato pretérmino, serían muy superiores a las del adulto, situación que este autor explica en base a un mayor umbral osmótico para los quimiorreceptores hipotalámicos en los recién nacidos.

Además de los clásicos determinantes plasmáticos de osmolalidad, hemos observado una correlación significativa entre osmolalidad y  $\alpha_2$ -globulina en el grupo control ( $r = 0.85$ ;  $p < 0.001$ ); no así en el grupo con acidosis ( $r = 0.18$ ;  $p$  NS). De igual forma, el vacío osmolal se correlaciona en el grupo control, pero no en el grupo con acidosis, con elementos plasmáticos diferentes a los propios que definen la osmolalidad (sodio, glucosa y urea). Hemos observado un coeficiente de correlación con significación estadística entre osmolal GAP y las fracciones proteicas  $\alpha_1$ -globulina ( $r = 0.66$ ;  $p < 0.05$ ),  $\alpha_2$ -globulina ( $r = 0.71$ ;  $p < 0.01$ ),  $\beta$ -globulinas ( $r = 0.66$ ;  $p < 0.05$ ) y proteínas totales ( $r = 0.74$ ;  $p < 0.01$ ), relaciones que se ajustaron en todos los casos a una función hiperbólica. De esta observación, puede desprenderse el importante papel tampón que desempeñan las proteínas del plasma tanto en lo referente a la modulación de la viscosidad plasmática como de la osmolalidad. En ausencia de acidosis, el incremento de las proteínas plasmáticas se sigue de un incremento del hiato osmolal, situación que no se observa cuando medimos en un pH ácido; este hecho, debe estar en relación, como hemos referido antes, con el cambio conformacional de la estructura terciaria de las proteínas en las situaciones de acidosis, argumentos que en el pretérmino, como se sabe, tienen un significado especial.

### Consideraciones en el recién nacido a término

La inmensa mayoría de los estudios reológicos en el recién nacido a término, hacen referencia a las situaciones de poliglobulia o a sus consecuencias. Existen en este sentido gran número de observaciones relativas a la mayor o menor incidencia de poliglobulia dependiendo del momento de clampaje del cordón umbilical [35] [117] [35], existiendo común acuerdo en que las características del plasma no sufren modificaciones por este hecho. Por ello, los estudios en este sentido no suelen considerar al factor plasmático como un elemento importante

en el intercambio de  $O_2$  en los tejidos. Los factores clásicamente relacionados de forma directa con el intercambio de  $O_2$  se recogen en la TABLA CLXVIII [132]. A este respecto adquiere gran importancia el flujo de  $O_2$  a nivel tisular

TABLA CLXVIII: Factores que modifican el intercambio de $O_2$ a los tejidos
Presión arterial de $O_2$ .
pH.
Presión arterial de $CO_2$ .
2,3-DPG en hematíe.
pCO (monóxido de carbono).
Concentración de hemoglobina.
Gasto cardíaco.
Flujo sanguíneo tisular.

y su capacidad de ser incrementado cuando el funcionalismo del órgano así lo requiere.

Las repercusiones del hematocrito sobre las resistencias vasculares han sido muy estudiadas por diversos autores [132] [133]. En la *Fig. 54* se representa la relación entre las resistencias vasculares pulmonares y el hematocrito a cuatro diferentes presiones alveolares, en base a estos hechos podemos aceptar que el valor hematocrito es un elemento de importante influencia sobre el flujo pulmonar efectivo. El valor hematocrito en el recién nacido es muy superior al hematocrito habitual del adulto, se desconoce la trascendencia de este hecho sobre las modificaciones que tienen lugar en las primeras horas de vida sobre las resistencias vasculares pulmonares (*Fig. 55*). Resulta difícil saber si sólo el valor hematocrito como parámetro responsable de la mayoría de los síndromes de hiperviscosidad merece la importancia que se le ha concedido hasta el presente, dados los enormes cambios que ocurren en las resistencias vasculares en las primeras horas de vida. Situaciones frecuentemente observadas en el periodo perinatal como la asfixia o la acidosis podrían ser elementos decisivos en el mantenimiento de condiciones adversas sobre la adaptación cardiovascular del recién nacido a la vida extrauterina, al añadir al factor hematocrito ya comentado, nuevos elementos de influencia adversa sobre el flujo sanguíneo.

La acidosis puede modificar el flujo sanguíneo actuando a nivel de la fase globular, principalmente por disminución de la cifra de 2,3-DPG eritrocitario, responsable de una disminución de la deformabilidad del hematíe con aumento de su rigidez y resistencia al flujo [94]. En nuestros resultados, en el análisis que de la viscosidad plasmática hemos hecho, no hemos encontrado diferencias significativas entre los grupos en estudio (TABLA CIX). Sin embargo, la viscosidad intraeritrocitaria sí muestra diferencias significativas entre el grupo de recién nacidos a término y el grupo de recién nacidos poliglobúlicos.

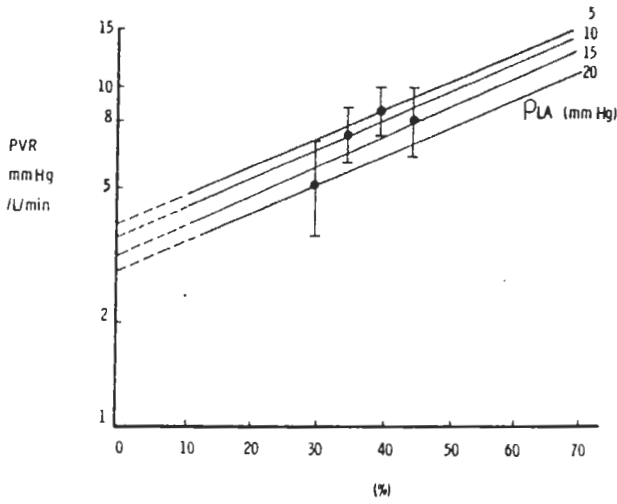


Fig. 54.- Repercusiones del hematocrito sobre las resistencias vasculares a cuatro diferentes valores de presión alveolar [132].

Los valores de proteínas plasmáticas no se muestran significativamente diferentes en ninguno de los grupos considerados (TABLA CXIV a CXIX), por lo que podemos afirmar que ausencia o existencia de variabilidad de las variables comentadas, puede deberse a factores no considerados en el presente estudio, hecho que será investigado en el futuro. En la revisión que de la literatura hemos hechos no hemos encontrado referencias que justifiquen estos cambios.

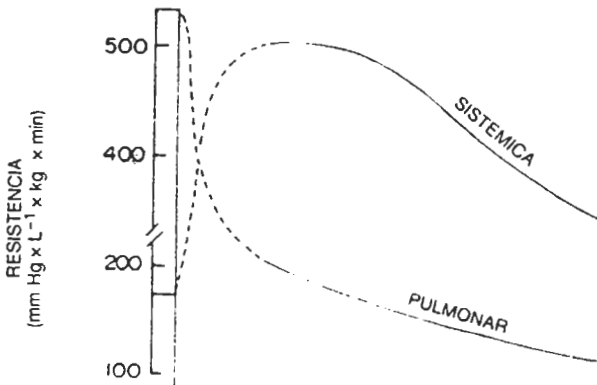


Fig. 55.- Esquema de las resistencias vasculares pulmonares en el recién nacido en las primeras horas de vida. Tomado de Avery, Enfermedades del recién nacido (Avery).

Pensamos que el futuro en lo que ha hemorreología neonatal se refiere y una vez conocidas las peculiaridades hasta aquí desarrolladas, irá indefectiblemente hacia el diseño de protocolos terapéuticos que tengan en cuenta el diferente equilibrio homeostático de los grupos considerados en este estudio.

---

## Conclusiones

---

1ª. A falta de explicaciones más concluyentes y como una expresión más de la inmadurez del pretérmino hay que aceptar los siguientes hechos:

- (a) Existencia de una osmolalidad media superior al recién nacido a término, cuya explicación podría residir en una hiposensibilidad de los receptores osmóticos específicos.
- (b) Las relaciones encontradas entre viscosidad intraeritrocitaria y distintas fracciones del proteinograma ( $\beta$ ,  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ -globulinas), permiten aventurar que la función transmembrana es diferente al recién nacido a término, expresándose de esta forma un aspecto más de su inmadurez.

2ª. Como una consecuencia de la conclusión anterior y analizando las escasas aportaciones que la literatura refiere en relación a este capítulo, se puede afirmar que es necesario definir:

- (a) La normalidad en cada una de las variables participantes en el equilibrio hemorreológico, así como las modificaciones que se producen en relación a las distintas edades gestacionales.
- (b) Las relaciones y dependencias entre ~~entre~~ los distintos factores que participan en el equilibrio hemorreológico.
- (c) Estandarizar y homogeneizar (mediante normas dictadas por el Comité Internacional de Estandarización en Hematología) los procedimientos metodológicos más adecuados a las características propias del recién nacido.

3ª. Atendiendo a los resultados de esta experiencia y teniendo en cuenta las referencias de la literatura, hay que aceptar la necesidad de mantener el equilibrio hemorreológico en el recién nacido como aspecto fundamental de la homeostasis interna, ya que la viscosidad plasmática se mantiene inalterable incluso ante modificaciones de la madurez fetal y la existencia o no de un estrés feto-neonatal.

4ª. A pesar de aceptarse que la viscosidad plasmática depende de forma "casi exclusiva" de las distintas fracciones proteicas, en el recién nacido pretérmino deberán tenerse en cuenta otras variables (en principio no identificadas) para poder explicar la no modificación de sus valores a pesar de ofrecer descensos

significativos en varias fracciones del proteinograma en relación al recién nacido a término.

5ª. A efectos prácticos y bajo un punto de vista de la terapia con fluidos durante el período neonatal, consideramos que sería más adecuado elegir el tipo de solución teniendo en cuenta previamente, no sólo las características básicas del medio interno del recién nacido, sino además las peculiaridades que se observan en el equilibrio iónico y hemorreológico, lo que en definitiva debe traducirse en un protocolo de actuación individualizado.

6ª. En el pretérmino, la necesidad de emplear reexpansores plasmáticos deberá tener en cuenta igualmente los factores que influyen sobre la agregabilidad eritrocitaria más que la viscosidad plasmática, recomendándose en definitiva, soluciones con bajo peso molecular.

7ª. En el poliglobúlico y dado que el aumento de la viscosidad sanguínea va a depender fundamentalmente de la cifra del valor hematocrito y agregación celular, la forma de evitar o disminuir el síndrome de hiperviscosidad debe fundamentarse en la utilización de fluidos con una osmolalidad igual o inferior a la del plasma y de esta forma disminuir la agregabilidad celular.

## Bibliografía

- [1]. JOLY, M.: *Relations entre l'hémorhéologie et la rhéologie fondamentale. Proc. 1st. International Conference on Hemrheologie, A.L. Copley (dir). Pergamon Press, pag 41, Reykiavik, 1967.*
- [2]. COPLEY, A.L.: *Rheological problems in biology. Proc. 1st. International Congress on Rheology. J.M. Burgers (dir). NorthHolland Publ., Amsterdam, 1949.*
- [3]. LARCAN, A.; STOLTZ.J.F.; GAILLARD, S.: *La viscosité sanguine: Mesure et aplicaciones (syndromes d'hiperviscosité et d'hipoviscosité. La nouv Pres Med 1981; 10,17:1411-1415.*
- [4]. SCHURZ, J.; RIBITSCH, V.: *Rheology of synovial fluid. Biorheology 1987; 24:385-399.*
- [5]. PFAFFEROTT, C.; WENBY, R.; MEISELMAN, H.J.: *Morphologic and internal viscosity aspects of RBC rheologic behavior. Blood Cells 1982; 8:65-78.*
- [6]. CHIEN, S.; USAMI, S.; DELLENBACK, R.J.; GREGERSEN, M.I.: *Shear- dependent deformation of erythrocytes in rheology human blood. Am J Physiol 1970; 219:136-142.*
- [7]. THURSTON, G.B.: *Plasma release-cell layering theory for blood flow. Biorrheology 1989; 26:199-214.*
- [8]. GARCIA, L.; BARBERO, P.; MARIN, J.; SANCHEZ, C.; BORRAJO, E.: *Viscosidad sanguínea y plasmática. Deformabilidad celular. Conceptos básicos. Acta Pediatr Esp 1985; 43,6:162-168.*
- [9]. OSHIMA, N.; SATO, M.; ODA, N.: *Microhemodinamics of blood flow in narrow glass capillaries of 9 to 20 micrometers; the Fahreus effect. Biorheology 1988; 25:339-348.*
- [10]. LONGSWOTH, L.G.: *Recent advances in the study of proteins by electrophoresis. Chem Rev 1942; 30:323-340.*
- [11]. COHN, E.J.; GURD, F.R.N.; SURGENOR, D.M.; BARNES, B.A.; BROWN, R.K.; DEROUAUX, G.; GILLESPIE, J.M.; HAHNT, F.W.; LEVER, W.F.; LIU, C.H.: *A system for the separation of the protein components of human plasma. J Am Chem Soc 1950; 72:465-474.*
- [12]. INTERNATIONAL COMMITTEE FOR STANDARDIZATION IN HAEMATOLOGY.  
Recommendation for a selected method for the measurement of plasma viscosity. *J Clin Pathol 1984; 37:1147-1152.*
- [13]. COOKE, B.M.; STUART, J.: *Automated measurement of plasma viscosity by capillary viscometer. J Clin Pathol 1988; 41:1213-1216.*
- [14]. FOLEY, M.E.: *Viscosity, Haematocrit, Fibrinogen and plasma proteins in maternal and cord blood. Br J Obs Gynecol 1978; 85:500-504.*



- [15]. RIOPEL, L.; FOURON, J.C.; BARD, H.: *Blood viscosity during the neonatal period: The role of plasma and red blood cell type. J Pediatr* 1982; 100,3:449-453.
- [16]. HESS, W.: *Gehorch das blut dem allgemeinen strömungsgesetz der flüssigkeiten?. Arch Ges Physiol* 1915; 162:187.
- [17]. HEIDER, E.: *Bestimmung der refraction und viscositaet von globulinen und albuminen in ihren mischungen nach veschiedenenverhaeltnissen. Tübingen, Cassel, 1915.*
- [18]. WHITTINGTON, R.B.: *Blood sedimentation study in haemomechanics. Proc R Soc Lond (Biol)* 1942; 131:183.
- [19]. HARKNESS, J.: *A new instrument for the measurement of plasma viscosity. The Lancet* 1963; 10:280-181.
- [20]. FAHEY, J.L.; WERNER, F.; BARTH, F.; SOLOMON, A.: *Serum Hyperviscosity syndrome. Jama* 1965; 192,10:464-467.
- [21]. LETCHER, R.L.; CHIEN, S.; PICKERING, T.C.; SEALEY, J.E.; LARAGH, J.H.: *Direct relationship between blood pressure and blood viscosity in normal and hypertensive subjects. Role of fibrinogen and concentration. Am J Med* 1981; 70:1195-1202.
- [22]. LESCHKE, M.; VOGT, M.; MOTZ, W.; STRAUER, B.E.: *Blood reology as a contributing factor in reduced coronary reserve in systemic hypertension. Am J Cardiol* 1990; 65:56G-59G.
- [23]. MORRIS, C.L.; RUCKNAGEL, D.L.: *Modulation of the yield stress of sickle and normal blood by fibrinogen. Ann New York Academy Sciences* 1989; 565:440-442.
- [24]. MCDONALD, K. H.: *Sickle cell anemia as a rheologic disease. Am J Med* 1981; 70:288-298.
- [25]. GRABAR, P.; BURTIN, P.: *Immunoelectrophoretic analysis. En Analyse electrophoretique. Elsevier, Amsterdam. Marson y Cia. ed. Paris* 1960.
- [26]. DOOLITTLE, K.W.K.; WATT, B.A.; COTTRELL, D.D.; RILEY, M.: *The amino acid sequence of the alpha-chain of human fibrinogen. Nature* 1979; 280:464-468.
- [27]. FOWLER, W.E.; ERICKSON, H.P.: *Trinodular structure of fibrinogen: Confirmation by both shadowing and negative stain electron microscopy. J Mol Biol* 1979; 134,2:241-249.
- [28]. LAUDANO, A.P.; DOOLITTLE, R.F.: *Studies on synthetic peptides that bind to fibrinogen and prevent fibrin polymerization: Structural requirements, number of binding sites, and species differences. Biochem* 1980; 19,5:1013-1014.
- [29]. RIOPEL, L.; FOURON, J.C.; BARD, H.: *A 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.
- [30]. CHIEN, S.; SHUNICHI, U.; DELLENBACK, R.; GREGERSEN, M.I.: *Shear- dependent interaction of plasma proteins with erythrocytes rheology. Am J Physiol* 1970; 210,1:143-153.
- [31]. MERRIL, E.W.: *Rheology of blood. Physiol Rev* 1969; 49,4:863-888.

- [32]. LINDERKAMP, O.; OZANNE, P.; WU, P.; MEISSELMAN, H.: *Red blood cell aggregation in preterm and term neonates and adults. Pediatr Res* 1984; 18,12:1356-1360.
- [33]. RIVERA, L.M.; RUDOLPH, N.: *Postnatal persistence of capillary venous differences in hematocrit and hemoglobin values in low birth-weight and term infants. Pediatrics* 1982; 70:956-957.
- [34]. LINDERKAMP, O.; VERSMOLD, H.T.; RIEGEL, K.P.: *Contributions of red cells and plasma to blood viscosity in preterms and full-terms and adults. Pediatrics* 1984; 74:45-51.
- [35]. BLACK, V.: *Neonatal hyperviscosity syndromes. Curr Probl Pediatr* 1987; 17:73-130.
- [36]. RAMPLING, M.W.; WHITTLINGSTALL, P.; MARTIN, G.; BIGNALL, S.; RIVERS, R.P.; LISSAUER, T.J.; BAILEY, P.C.: *A comparison of the rheologic properties of neonatal and adults blood. Pediatr Res* 1989; 25,5:457-460.
- [37]. FORCONI, S.; PIERAGALLI, D.; GUERRINI, M.; GALLIGANI, C.; CAPELLI, R.: *Primary and secondary blood hyperviscosity syndromes and syndromes associated with blood hyperviscosity. Drugs* 1987; 33 (suppl 2):19-26.
- [38]. BERGA, LL.; VIVES, J.LL.; FELIU, E.; WOESSNER, S.; ROZMAN, C.: *Viscosidad sanguínea y deformabilidad eritrocitaria. En Hemorreologia. Bases teóricas y aplicaciones clínicas. Salvat Ed. Barcelona* 1986.
- [39]. ARTOLA, S.; VILLEGAS, A.; MOSCAT, J.; SCHÜLLER, A.: *La viscosidad sanguínea: Síndromes de hiperviscosidad e hipoviscosidad. N Arch Fac Med* 1984; 42,9:431-438.
- [40]. CASSON, N.A.: *Flow equation for pigment-oil suspensions of the printing ink type. En: Rheology of disperse systems. C.C. Mill (dir.). Pergamon Press, N.Y., p 84, 1959.*
- [41]. WHITMORE, R.L.: *Rheology of the circulation. Pergamon Press. Oxford, 1968.*
- [42]. CHARACHE, S.; MONTE, S.; MCDONALD, V.: *Increased blood viscosity in a patient with sickle cell anemia. Blood Cells* 1982; 8:103-109.
- [43]. OHSHIMA, N.; ONOHARA, M.; SATO, M.: *Dynamics of platelet adhesion to artificial materials and cultured endothelial cells under shear flow. Asaio Transactions* 1989; 35,3:379-381.
- [44]. KATZ J.; RODRIGUEZ, E.; MANDANI, G.; BRANSON, H.E.: *Normal coagulation findings, thrombopenia, and peripheral hemoconcentration in neonatal polycythemia* 1982; 102,1:99-102.
- [45]. BARBERO, P.; GARCIA, L.; SANCHEZ, C.; CANTERAS, M.; MARTIN, M.; BORRAJO, E.: *Viscosidad sanguínea y plasmática en el recién nacido normal. Acta Pediatr Esp.*, 1985; 43,6:169-173.
- [46]. SCHMID-SCHÖNBEIN, H.: *Microrheology of erythrocytes, blood viscosity, and the distribution of blood flow in the microcirculation. Int Rev Physiol* 1976;9:1.
- [47]. SANDHAGEN, B.: *Analysis of haemorheological variables. methodology and reference values. J Med Sci* 1989; 94:81-87.

- [48]. WIRTH, F.H.; GOLDBERG, K.E.; LUBCHENCO, L.O.: *Hiperviscosidad neonatal. I. Incidencia. Pediatrics (ed esp) 1979; 7:475-478.*
- [49]. ORTEGA, L.; SAMANIEGO, M.; MOLTO, L.; CABRERA, A.; CAÑIZARES, J.M.; ROBLES, R.; MORENO, J.: *Policitemias del recién nacido y síndrome de coagulación intravascular diseminada. Arch pediat 1978; 29:273-279.*
- [50]. BARBERO-MARI, P.; GARCIA, L.; SANCHEZ, C.; CANTERAS, M.; MARTIN, M.; BORRAJO, E.: *Síndrome de hiperviscosidad en el recién nacido: estudio experimental. Acta Pediatr Esp 1985; 43,6:174-179.*
- [51]. ERNST, E.; SARADETH, T.; ACHHAMMER, G.: *Blood cell rheology: Influence of exercise and omega-3 acids. Clin Hemorheol 1990; 10:157-163.*
- [52]. CACCIARI, E.; BALSAMO, A.; PALARETI, G.; CASSIO, A.; ARGENTO, R.; POGGI, M.; TASSONI, P.; CICOGNANI, A.; TACCONI, M.; PASCUCCI, M.G.: *Haemorheologic and fibrinolytic evaluation in obese children and adolescents. Eur J Pediatrics 1988; 147,4:381-384.*
- [53]. BOWDLER, A.J.; FOSTER, A.M.: *The effect of donor age on the flow properties of blood. Part I: Plasma and whole blood viscosity in adult males. Exp Gerontol 1987; 22:155-164.*
- [54]. FORCONI, S.; GUERRINI, M.; PIERAGALLI, D.; ACCIAVATTI, A.: *Viscosimetria ematica. Aprocio metodologico. La Ricerca Clin Lab 1981; 11,suppl 1:135-149.*
- [55]. MORIARTY, A.J.; HUGHES, R.; NELSON, S.D.; BALNAVE, K.: *Streptokinase and reduced plasma viscosity: A second benefit. Eur J Haematol 1988; 41: 25-36.*
- [56]. AARTS, P.A.; BOLHUIS, P.A.; SAKARIASEN, K.S.: *Red blood cell size is important for adherence of blood platelets to artery subendotelium. Blood 1983; 62:214-217.*
- [57]. GOLDSTEIN, R.J.; LICHTENSTEIN, N.S.; SOUDER, D.: *The myth of the low anion gap. JAMA 1980; 243: 1737-1738.*
- [58]. PRIOP, A.: *The anion gap. Lancet 1977; 2: 785-786.*
- [59]. JUNCO, E.: *Contribución al metabolismo ácido base en la deshidratación hipertónica a través del estudio de la "fracción R" (aniones no determinados). An Esp Pediatr 1979; 12:69-78.*
- [60]. BONILLO, A.: *Contribución al estudio de las poliglobulias neonatales: Valoración de las modificaciones iónicas, osmolales y gasométricas. Memoria de Licenciatura; Granada, Julio de 1986. Departamento de Pediatría. Universidad de Granada.*
- [61]. WALSMLEY, R.N.; WHITE, G.H.: *Normal anión gap hiperclorémica acidosis. Clin Chem 1985; 31: 309-313.*
- [62]. NARINS, R.G.; EMMETT, M.: *The low anión gap. JAMA 1980; 244:2478.*
- [63]. GABOW, P.A.; KAEHNY, W.D.; FENNESSEY, P.V.; GOODMAN, S.I.; GROSS, P.A.; SCHRIER, R.W.: *Diagnostic importance of an increased serum anion gap. N Engl J Med 1980; 303:854.*
- [64]. OSLO, E.E.: *Acidosis, gaps and poisonings. Acta Med Scand 1982; 212:1- 3.*

- [65]. SUJOV, P.; KELLERMAN, L.; ZELTZER, M.; HOCHBERG, S.: *Osmolalidad del plasma y de la orina en recién nacidos a término y pretérmino. Acta Pediatr Scand.*, 1984; 1:765-769.
- [66]. BESSIS, M.: *Red cell shapes. An illustrated classification and its rationale. Nouv Rev Fr Hematol* 1972; 12:721.
- [67]. FUJII, T.; SATO, T.; TAMURA, A.; WAKATSUKI, M.; KANAHO, Y.: *Shape changes of human erythrocytes induced by various amphipathic drugs acting on the intact cells. Biochem Pharmacol* 1979; 28:613-620.
- [68]. ESKELINEN, S.: *The kinetics of drug-membrane interactions in human erythrocytes. Can J Physiol Pharmacol* 1987; 65:2373-2378.
- [69]. ESKELINEN, S.: *The kinetics of drug-membrane interactions in human erythrocytes from neonates. Can J Physiol Pharmacol* 1988; 66:880-883.
- [70]. LECOMTE, M.C.; GARBARZ, M.; GRANDCHAMP, B.; FEO, C.; GAUTERO, H.; DEVAUX, I.; BOURNIER, O.; GALAND, C.; D'AURIOL, L.; GALIBERT, F.; SAHR, K.E.; FORGET, B.G.: *Sp- $\alpha$  I/78: A Mutation of the alpha I spectrin domain in a white kindred with HE and HPP phenotypes. Blood* 1989; 74,3:1126-1133.
- [71]. FORTIER, N.; SNYDER, L.M.; GARVER, F.; KIEFER, CH.; MCKENNEY, J.; MOHANDAS, N.: *The relationship between in vivo generated hemoglobin skeletal protein complex and increased red cell membrane rigidity. Blood* 1988; 71,5:1427-1431.
- [72]. SNYDER, L. M.; FORTIER, N.L.; LEB, L.; MCKENNEY, J.; TRAINOR, J.; SHEERIN, H.; MOHANDAS, N.: *The role of membrane protein sulfhydryl groups in hydrogen peroxide-mediated membrane damage in human erythrocytes. Biochim Biophys Acta.*, 1988; 937:229-240.
- [73]. BRETSCHER, M.S.; RAFF, M.C.: *Mammalian plasma membranes. Nature* 1975; 258,6:43-49.
- [74]. MARCHESANI, V.T.: *The red cell membrane skeleton: Recent Progress. Blood* 1983; 61,1:1-11.
- [75]. BENNET, V.; STENBUCK, P.J.: *The membrane attachment protein for spectrin is associated with band 3 in human erythrocyte membranes. Nature* 1979; 280:468-473.
- [76]. HÜRTER, P.; SCHRÖTER, W.; SCHELDEN, I.; GERCKEN, G.: *Phospholipids of red cells and blood plasma in adults, newborn infants, and patients with Rh erythroblastosis. Pediatrics* 1970; 48,2:259-266.
- [77]. SHIELDS, M.; LA CELLE, P.; WAUGH, R.E.; SCHOLZ, M.; PETERS, R.; PASSOW, H.: *Effects of intracellular Calcium and proteolytic digestion of the membrane skeleton on the mechanical properties of the red blood cell membrane. Biochim Biophys Acta* 1987; 905:181-194.
- [78]. CHAPMAN, D.; GOMEZ, J.C.; GOÑI, F.M.: *Intrinsic protein lipid interactions physical and biochemical evidence. FEBS Letter* 1979;98,2:211-223.
- [79]. CHAPMAN, D.; GOMEZ, J. C.; GOÑI, F. M.: *The interaction of intrinsic proteins and lipids in biomembranes. Trends Biochem* 1982; 7:2.
- [80]. SEELIG, J.; SEELIG, A.: *Lipid conformation in model membranes and biological membranes. Quart Rev Bioph* 1980; 13, 1:19-61.

- [81]. STEINSCHNEIDER, A.; McLEAN, M.P.; BILLHEIMER, J.T.; AZHAR, S.; GIBOR, G.: *Protein kinase C catalyzed phosphorylation of sterol carrier protein 2*. *Endocrinology* 1989; 125,1:569-571.
- [82]. PARKER, J.C.; GITELMAN, H.J.; McMANUS, J.: *Role of Mg in the activation of  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$  exchange in dog red cells*. *Am J Physiol.*, 1989; 257:C1038-C1049
- [83]. ROGAUSCH, H.: *Influence of shape stabilizing agents on the deformability and morphology of lysolecithin-treated-erythrocytes*. *Arzneim Forsch Drug Res.*, 1988; 38,10:1478-1481.
- [84]. REINHART, W.H.; DANOFF, S.J.; KING, R.G.; CHIEN, S.: *Rheology of fetal and maternal blood*. *Pediatric Research.*, 1985; 18,1:147-153.
- [85]. CHIEN, S.; KING, R.G.; KAPERONIS, A.A.; USAMI, S.: *Viscoelastic properties of sickle cells and hemoglobin*. *Blood Cells* 1982; 8:53-64.
- [86]. SCHMID-SCHÖNBEIN, H.: *Continuous viscous deformation of red blood cells in flow and their disturbance in sickle cell disease*. *Blood Cells* 1982; 8:29-51.
- [87]. SATO, M.; OSHIMA, N.: *Velocity profiles of blood flow in microvessels measured by ten channel's dual sensor method*. *Biorheology* 1988; 25:279-288.
- [88]. STADLER, A.; LINDERKAMP, O.: *Flow behavior of neonatal and adult erythrocytes in narrow capillaries*. *Microvascular Research.*, 1989; 37:267-279.
- [89]. RODGERS, B. R.; HRESHCHYSHYN, M. M.; LEE, R.V.; RODGERS, D.; AMBRUS, C.: *Erythrocyte filterability in normal and high risk pregnancy*. *Obs Gynecol.*, 1988;71:192-197.
- [90]. GARCIA, J.A.; GAZTAMBIDE, S.; VAZQUE, J.A.: *Estudio de la deformabilidad eritrocitaria en la diabetes mellitus tipo I*. *Med Clin.*, 1985; 85:827-830.
- [91]. WEGNER, G.; KUCERA, W.: *Investigations on the deformability of human red blood cells stored in different preservative solutions: Relation between cellular hemoglobin concentration and in vivo survival*. *Biomed Biochem Acta.*, 1989; 48,8: 561-567.
- [92]. ZONDERVAN, H.A.; OOSTING, J.; SMORENBERG, M.E.; TREFFERS, P.E.: *Longitudinal Changes in blood viscosity are correlated with fetal outcome*. *Acta Obstet Gynecol Scan* 1988; 67:253-257.
- [93]. SHOHAT, M.; MERLOB, P.; REISNER, S.H.: *Policitemia neonatal (I): diagnóstico temprano e incidencia en relación con el momento de obtención de la muestra*. *Pediatrics (ed. esp.)* 1984; 17:21-24.
- [94]. GROSS, G.P.; HATHAWAY, W.E.: *Fetal erythrocyte deformability*. *Pediat Res* 1972; 6:593-599.
- [95]. VAYA, A.; MIRA, Y.; TERUEL, M.; AZNAR, J.: *Estudio de la deformabilidad eritrocitaria en anemias hemolíticas hipocromas*. *Sangre* 1984; 29:36-41.
- [96]. SMITS, T.M.; AARNOUDSE, J.G.; ZULSTRA, W.G.: *Red blood cell flow in the fetal scalp during hypoxemia in the chronic sheep experiment: A laser doppler flow study*. *Pediatr Res* 1986; 20:407-410.
- [97]. NASH, G.B.; BOGHOSSIAN, S.; PARMAR, J.; DORMANDY, J.A.; BEVAN, D.: *Alteration of the mechanical properties of sickle cells by repeti-*

*tive deoxygenation: role of calcium and the effects of calcium blockers. Br J Haematol 1989; 72:260-264.*

[98]. CRESPO, L.M.; BIFANO, E.M.; FREEDMAN, J.C.: *Membrane lipid fluidity and filterability of red blood cells from adults and newborns. Pediatr Res 1988; 24:433-437.*

[99]. MAEDA, N.; SEIKE, M.; SUZUKI, Y.; SHIGA, T.: *Effect of pH on the velocity of erythrocyte aggregation. Birheology 1988; 25:25-30.*

[100]. BLACK, V.D.; LUBCHENCO, L.O.; BEVERLY, L.; KOOPS, L.; POLAND, R.; POWELL, P.D.: *Hiperviscosidad en el recién nacido. Estudio al azar sobre los cambios en la evolución a largo plazo mediante exanguinotransfusión parcial con plasma. Pediatrics (ed. esp. 1985; 19:371.376.*

[101]. KUMMER, R.; SCHAT, J.; BACH, T.; REICH, H.; MACHENS, H.G.; WILDEMANN, B.: *Autoregulatory capacity and the effect of isovolemic hemodilution on local cerebral blood flow. Stroke 1988; 19:594-597.*

[102]. TU, Y.K.; HEROS, R.C.; CANDIA, G.; HYODO, A.; LAGREE, K.; CALLABAN, R.; ZERVAS, N.T.; KARACOSTAS, D.: *Isovolemic hemodilution in experimental focal cerebral ischemia. Part 1: Effects on hemodynamics, hemorrheology, and intracranial pressure. J Neurosurg 1988; 69:72-81.*

[103]. BLACK, V.D.; LUBCHENCO, L.O.; LUCKEY, D.W.; KOOPS, B.L.; MCGUINNESS, G.A.; POWELL, D.; TOMLINSON, A.L.: *Development and neurologic sequelae of neonatal hyperviscosity syndrome. Pediatrics 1982; 69:426-431.*

[104]. DELANEY-BLACK, V.; CAMP, B.W.; LUBCHENCO, L.O.; SWANSON, C.; ROBERTS, L.; GAHERTY, P.; SWANSON, B.: *Neonatal hyperviscosity association with lower achievement and IQ scores at school age. Pediatrics 1989; 83:662-667.*

[105]. MIYAZAWA, T.; NAKAGAWA, H.; OSHIMO, N.: *Role of red blood cell deformation in toxicity of contrast media in cerebral angiography. Invest Radiol 1989; 24:283-289.*

[106]. KOROSUE, K.; ISHIDA, K.; MATSUOKA, H.; NAGAO, T.; TAMAKI, N.; MATSUMOTO, S.: *Clinical, hemodynamic and hemorrheological effects of isovolemic hemodilution in acute cerebral infarction. Neurosurgery 1988; 23:148-153.*

[107]. BLACK, V.D.; RUMACK, C.M.; LUBCHENCO, L.O.; KOOPS, B.L.: *Lesiones digestivas en recién nacidos a término policitémicos. Pediatrics (ed. esp.) 1985; 20:96-100.*

[108]. LEBLANC, M.H.; D'CRUZ, C.; PATE, K.: *Necrotizing enterocolitis can be caused by polycytemic hyperviscosity in the newborn dog. J Pediatr 1984; 105:804-809.*

[109]. KEIN, H.A.; LATHROP, S.S.: *Exanguinotransfusión parcial en recién nacidos a término policitémicos: ausencia de asociación con lesión gastrointestinal grave. Pediatrics (ed esp) 1987; 24:53-56.*

[110] AVERY, M. E.; TAEUSCH, W.: *Crecimiento fetal y adaptación neonatal. En "Enfermedades del recién nacido" 5ª Ed. Interamericana; Madrid, 1984.*

[111] COKELET, G.R.; MEISELMAN, H.J.: *Red blood cells: Why or why not. Science 1968; 162:274-277.*

- [112] COMITE INTERNACIONAL DE EDITORES DE REVISTAS MEDICAS: *Normas uniformes para los originales enviados a las revistas biomédicas. Med Clin 1985; 84:184-188.*
- [113] SCAHMIDT-NIELSEN, K.; TAYLOR, C.R.: *Red blood cells: Why or why not?. Science 1968; 162:274-275.*
- [114] BOULOT, P.; BRUN, J.F.; FONS, C.; EL BOUHMADI, A.; HEDON, M.N.; VIALA, J.L.; ORSETTI, A.: *Caractéristiques hémorhéologiques du sang foetal prélevé in utero par cordocentèse. Rec Fr Dynecol Obstet 1991; 86,2:154-157.*
- [115]. KOTAGAL, U.R.; KLEINMAN, L.I.: *Effect of acute polycythemia on newborn renal hemodynamics and function. Pediatr Res 1982; 16:148-151.*
- [116]. ROSENKRANTS, T.S.; PHILLIPPS, A.F.; SKRZYPCZAK, P.S.; RAYE, J.R.: *Cerebral metabolism in the newborn lamb with polycythemia. Pediatric Res 1988; 23,3:329-333.*
- [117]. WAFFARN, F.; TOLLE, C.D.; HUXTABLE, R.F.: *Efectos de la policitemia y la hiperviscosidad sobre el flujo sanguíneo cutáneo y las presiones parciales transcutáneas de oxígeno y dióxido de carbono en el recién nacido. Pediatrics (ed esp.) 1984; 18,3:187-192.*
- [118]. BRANS, Y.W.; SHANNAN, D.L.; RAMAMURTHY, R.S.: *Policitemia neonatal (II): Valoración de los volúmenes plasmático, sanguíneo y eritrocitario en relación con el hematocrito y la calidad del crecimiento intrauterino. Pediatrics (ed. esp.) 1981; 12,2:99-106.*
- [119]. PICKART, L.R.; CREASY, R.K.; THALER, M.M.: *Hyperfibrinogenemia and polycythemia with intrauterine growth retardation in fetal lambs. Am J Obstet Gynecol 1976; 124,3:268-271.*
- [120]. EHRLY, A.M.: *Hémorhéologie, microcirculation et oxygénation. Aspects physiopathologiques et thérapeutiques. Rev Fr Gynecol Obstet 1991; 86,2:131-138.*
- [121]. CHIEN, S.; SUNG, K.L.; SCHMID-SCHOMBEIN, G.W.; SKALAK, R.; SCHMALZER, E.A.; USAMI, S.: *Rheology of leukocytes. Ann N Y Acad Sci 1987; 516P:333-347.*
- [122]. PIERAGALLI, D.; ACCIAVATI, A.; GALIGANI, C.; MESSA, G.L.; BLARDI, P.; GUERRINI, M.; FORCONI, S.; DI PERRI, T.: *Forth European Conference on clinical hemorheology. Clin Hemorheol 1987; 7:273-276.*
- [123]. STAEDLER, A.; LINDERKAMP, O.: *Flow behavior of neonatal and adult erythrocytes in narrow capillaries. Microvas Res 1989; 37,3:267-279.*
- [124]. NANJII, A.A.; BLANK, D.W.: *Pseudohyponatremia and hyperviscosity. J Clin Patology 1983; 36:834-835.*
- [125]. SCHMID-SCHOMBEIN, H.; SCHRODER, S.; GREBE, R.; ARTMANN, G.; ESCHWEILER, H.; TEITEL, P.: *Influence of mozaverine hydrochloride on membrane curvature and microsieve filterability of red cells after exposure to hyperosmolarity and lactacidosis. Arzneimittelforschung 1988; 38,5:710-716.*
- [126]. MCKAY, C.B.; MEISELMAN, H.J.: *Osmolality, mediated Hahreus-Lindqvist effects for human RBC suspensions. Am J. Physiol 1988; 254,2:238-249.*

- [127]. VAYA, A.; MIRA, Y.; MARTINEZ, M.; MIRALLES, F.; AGUADO, C.; AZNAR, J.: *Valoración de la deformabilidad eritrocitaria en portadores del rasgo talasémico con el hemorreómetro de Hanss. Sangre 1989; 34:50-52.*
- [128]. ZAMORANO, A.F.; ARNALICH, F.; FERRO-SANCHEZ, A.; GRANDE, C.; LAHOZ, C.; PALLARDO, L.F.: *Deformabilidad eritrocitaria y lípidos de la membrana eritrocitaria en la diabetes mellitus. Med Clin 1987; 89:717-720.*
- [129]. SHOHAT, M.; REISNER, S.H.; MIMOUNI, F.; MERLOB, P.: *Polycitemia neonatal (II): definición en relación con la cronología de la toma de la muestra. Pediatrics (ed esp) 1984; 17,1:29-31.*
- [130]. HUISMAN, A.: *Modifications hemorheologiques, au cours de la grossesse normale. Rev Fr Gynecol Obstet 1991; 86,2:143-147.*
- [131]. BRAMS, Y.W.; SHANNON, MS.; RAMAMURTHY, R.S.: *Polycitemia neonatal (II): Valoración de los volúmenes plasmático, sanguíneo y eritrocitario en relación con el hematocrito y la calidad del crecimiento intrauterino. Pediatrics (ed. esp.) 1981; 12,2:99-106.*
- [132]. HARRISON, B.D.W.; STOKES, T.C.: *Secondary polycytemia: Its causes effects and treatment. Br J Dis Chest 1982;76:313-340.*
- [133]. AGARWAL, J.B.; PALTOO, R.; PALMER, W.H.: *Relative viscosity of blood at varying haematocrits in pulmonary circulation. J Appl Physiol 1970; 29:866-874.*
- [134]. CHABANEL, A.; SUNG, KL.; RAPIEJKO, J.; PRCHAL, JT.; PALEK, J.; LIU, SC.; CHIEN, S.: *Viscoelastic properties of red cell membrane in hereditary elliptocytosis. Blood 1989; 73 (2):592-595.*
- [135]. VILLEGAS, A.; ALVAREZ, J.L.; VILA, J.; DEL POTRO, E.; GONZALEZ, E.; ESPINOS, D.: *La filtración eritrocitaria aplicada al estudio de las anemias hemolíticas. N Arch Fac Med 1983; 41(5):255-260.*
- [136]. BISQUERRA ALZINA, Rafael. *Introducción conceptual al análisis multivariable.* PPU (Promociones y Publicaciones Universitarias S.A.) Barcelona 1989. pag. 197-221.