

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

Grupo de investigación 3147
Junta de Andalucía
Departamento de Pediatría (Prof. J.A. Molina Font)
Hospital Universitario, Granada

Correspondencia:
Dr. J. Uberos Fernández
Avda. Salobreña 37, Pta 6-4º A
Móvil 18600 Granada.

Contribución de la viscosidad intraeritrocitaria al desarrollo del síndrome de hiperviscosidad neonatal

RESUMEN

La poliglobulia se considera en la actualidad como la causa más importante de hiperviscosidad durante el período neonatal. La contribución del hematocrito a su incremento es más importante a partir de valores superiores al 60%. Analizamos la contribución de la viscosidad interna del hematíe al desarrollo del síndrome de hiperviscosidad neonatal. Se estudian 90 recién nacidos distribuidos en cinco grupos en función del pH, edad gestacional y hematocrito. Evaluamos la viscosidad intraeritrocitaria en todos los casos procediéndose con posterioridad a un estudio estadístico mediante un análisis univariante de correlación y regresión. Se comprueba que en los neonatos a término con hematocritos superiores al 60% los índices corpusculares son inferiores que en los restantes grupos de estudio.

PALABRAS CLAVE

Poliglobulia; Reología sanguínea; Viscosidad intraeritrocitaria; Acidosis; Prematuridad.

ABSTRACT

Polycythemia is currently considered the most frequent cause of neonatal hyperviscosity. The purpose of this study was to determine the actual contribution of intraerythrocyte fluid viscosity to neonatal hyperviscosity syndrome. We measured viscosity of red blood cells at 37°C. with a capillary viscosimeter of Harkness. We assessed viscosities in solutions of red blood cells (RBC) contents in 90 neonates divided into 5 groups based on blood pH, gestational age and hematocrit, and statistically tested the data with univariate correlation and regression analysis. In term neonates with hematocrit values above 60%, corpuscular indexes were lower than term neonates with hematocrits above this value and in the other two groups of neonates.

KEY WORDS

Polyglobulia; Blood rheology; Intraerythrocyte viscosity; Acidosis; Preterm neonate.

INTRODUCCIÓN

La poliglobulia continúa siendo la causa más importante del síndrome de hiperviscosidad durante el período neonatal, relacionándose su incidencia con el momento en que se efectúa el clampaje del cordón umbilical⁽¹⁻³⁾. Las repercusiones de los cambios del hematocrito sobre las resistencias vasculares han sido muy estudiadas, en especial durante el período de transición inmediatamente posterior al parto^(4,5).

La hiperviscosidad sanguínea, como entidad nosológica responsable de numerosas patologías⁽⁶⁾, es resultado de la influencia positiva o negativa de múltiples factores sanguíneos (viscosidad plasmática, deformabilidad eritrocitaria, agregabilidad) y de otros factores cardiovasculares mejor conocidos como son: gasto cardíaco, resistencias periféricas y tensión arterial^(7,8).

Los síndromes de hiperviscosidad⁽¹⁾, ocasionan baja fluidez de la sangre y bajo flujo sanguíneo. La contribución del hematúe a la viscosidad de la sangre y al flujo sanguíneo capilar y arteriolar depende fundamentalmente de su habilidad para modificar su forma y su mayor o menor tendencia a agregarse (efecto de Fahreus-Lindqvist) o sedimentarse como respuesta a la mayor o menor velocidad del flujo⁽⁹⁻¹¹⁾. Las modificaciones en la compartimentalización hídrica en el recién nacido con poliglobulia, aunque leves, pueden justificar cambios viscositarios que expliquen la mayor o menor tolerancia clínica a la poliglobulia, aun cuando los valores de hematocrito sean iguales.

MATERIAL Y MÉTODO

Se estudian 90 recién nacidos durante el período neonatal precoz distribuidos en cinco grupos con las siguientes características: grupo I, integrado por 24 recién nacidos a término clínica y analíticamente sanos, Grupo II, compuesto por 17 neonatos nacidos a término y con un valor de pH en sangre arterial inferior a 7,35. Grupo III, compuesto por un grupo de 11 recién nacidos a término y con un hematocrito venoso (Hto) superior al 60% y valores de pH arterial que oscilaron entre 7,21 y 7,42. Grupo IV, integrado por 10 neonatos con edad gestacional inferior a 37 semanas, clínica y analíticamente sanos. Grupo V, compuesto por 28 recién nacidos pretérmino con un pH arterial menor de

7,35. Las muestras de sangre se obtuvieron por punción vascular con jeringuillas de un solo uso a las que se les añade anticoagulante (EDTA al 10%, 10 µg/ml). Para la determinación de la viscosidad interna del hematúe⁽¹²⁾, se centrifuga la muestra a 2000 x g durante 10 minutos y se decanta el plasma sobrenadante. Se resuspende en solución de Ringer y se centrifuga a 2000 x g eliminándose la fase superior, se repite esta maniobra dos veces. El paquete globular seco se mezcla con igual volumen de tolueno por agitación vigorosa, lo que origina una hemólisis total de las células. El hemolizado así preparado se traslada a tubos de nitrato de celulosa y se centrifuga a 30.000 x g por espacio de 30 minutos; de esta forma los restos de membrana celulares quedan absorbidos en la fase hidrofóbica (superior) junto al tolueno. Se utiliza un capilar de vidrio fino para recuperar la fase hidrofílica (más inferior). La solución de hemoglobina así obtenida, se comporta como fluido newtoniano⁽¹³⁾, cuya viscosidad puede ser medida en un viscosímetro capilar. Utilizamos un viscosímetro capilar de Harkness (Coulter, serie 8052). Los recuentos hematológicos y los volúmenes corpusculares se determinan en un contador globular electrónico (Coulter C.). Los análisis estadísticos consistieron en un test de normalidad de Shappiro y Wilk's, test de Kruskal-Wallis, contrastes posteriores mediante un test de Bonferroni y estudio de correlación y regresión.

RESULTADOS

Los valores de viscosidad intraeritrocitaria más bajos se registran en el grupo de recién nacidos con hematocrito superior al 60%, con un valor medio de $2,25 \pm 0,45$ mPas, según se refleja en la tabla 1, además el grupo de recién nacidos poliglobúlicos es el que registra menores valores en el volumen corpuscular medio (VCM) y hemoglobina corpuscular media (HICM). En el estudio de correlación entre viscosidad intraeritrocitaria e índices globulares se obtuvo una correlación con significación estadística entre VCM y viscosidad intraeritrocitaria únicamente en el grupo de recién nacidos poliglobúlicos ($r = 0,80$; $p < 0,01$).

El test de Kruskal-Wallis muestra un valor de H de 12,31 ($p < 0,05$) y la comparación entre grupos dos a dos, mediante un test de Bonferroni ofreció los resultados que se muestran en la tabla 1 donde se evidencian

Tabla 1 Descripción y valores hematológicos en los cinco grupos de recién nacidos

	Grupo I (n=24)	Grupo II (n=17)	Grupo III (n=11)	Grupo IV (n=10)	Grupo V (n=28)
Edad gestacional (días)	278,6 ± 9,4 DE	274,8 ± 7,69 DE	273,2 ± 15,3 DE	231,5 (†) ± 26,8 DE	234,9 (†) ± 15,2 DE
pH	7,38 ± 0,02 DE	7,29 (†) ± 0,08 DE	7,33 ± 0,05 DE	7,39 ± 0,07 DE	7,24 (†) ± 0,07 DE
Peso al nacimiento (g)	3190,4 ± 556,1 DE	3113 ± 429,4 DE	3101,8 ± 290,4 DE	2128,5 (†) ± 741,5 DE	2022,5 (†) ± 532,6 DE
Viscosidad interna del hematíe (mPas)	2,52 ± 0,52 DE	3,03 (†) ± 0,96 DE	2,25 (‡) ± 0,45 DE	2,58 ± 0,39 DE	2,71 ± 0,60 DE
Nº hematíes (10 ⁶ /µl)	4,47 ± 0,51 DE	4,53 ± 0,63 DE	5,68 (†) ± 0,27 DE	4,33 ± 0,59 DE	4,34 ± 0,88 DE
Hemoglobina (g/dl)	20,7 ± 16,9 DE	16,5 ± 1,9 DE	19,03 (†) ± 2,99 DE	15,6 ± 2 DE	14,7 ± 3,2 DE
Hematocrito (%)	48,07 ± 6,1 DE	49,01 ± 6,7 DE	63,17 (†) ± 1,93 DE	46,19 ± 5,87 DE	44,91 ± 8,97 DE
VCM (fl)	108,3 ± 5,41 DE	107,5 ± 5,64 DE	101,4 ± 3,0 DE	106,4 ± 6,07 DE	105,3 ± 11,1 DE
CHCM (g/dl)	33,9 ± 1,82 DE	33,6 ± 2,08 DE	32,13 ± 1,65 DE	33,83 ± 1,54 DE	32,64 ± 3,11 DE

VCM: volumen corpuscular medio; CHCM: concentración corpuscular media de hemoglobina, (‡). $p < 0,05$, entre los grupos indicados. (†) $p < 0,001$, entre este grupo y los otros grupos.

viscosidades intraeritrocitarias significativamente diferentes entre el grupo de recién nacidos a término y el grupo poliglobulíco.

DISCUSIÓN

El hematocrito sigue una proporcionalidad lineal directa con la viscosidad sanguínea cuando los valores de hematocrito son inferiores al 40%^(13,14); si el hematocrito es superior a esta cifra, la función que mejor expresa la variabilidad de la viscosidad sanguínea es de tipo exponencial⁽¹⁴⁾. Estos hechos son resultados de las modificaciones de la agregabilidad eritrocitaria, velocidad de flujo, viscosidad interna y deformabilidad eritrocitaria. Conocemos desde los trabajos de Schmidt-Nielsen⁽¹⁵⁾, que el estado estructural de la hemoglobina en el interior del hematíe podría catalogarse como una situación intermedia entre un cristal sólido (de estructura ordenada) y la estructura desordenada de una disolución. De hecho, la hemoglobina, molécula de 32.000 dalton de peso molecular y una concentración interna media de 32 g/dl, muestra unos valores medios de viscosidad discretamente superiores a los del plasma⁽¹⁶⁾.

La acidosis puede modificar el flujo sanguíneo al originar cambios reológicos en el hematíe (disminución de la deformabilidad y aumento de la rigidez y resistencia eritrocitaria al flujo); existen variedades de hemoglobina que pueden modificar drásticamente

las propiedades de la viscosidad de la sangre con pequeñas oscilaciones del pH. En la anemia drepanocítica, los niveles de CO₂ e hidrogeniones ponen en marcha modificaciones estructurales en la molécula de hemoglobina, responsables de la mayor rigidez de los hematíes durante las crisis de falciformación⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Nuestras viscosidades son inferiores a las referidas por otros autores⁽¹³⁾, lo que pensamos puede deberse a varias razones: a) nosotros medimos a 37°C, a diferencia de Reinhart y cols.⁽¹³⁾ que mide sus muestras a 25°C; b) no ajustamos nuestras muestras a un valor constante de hemoglobina por considerar que este procedimiento equilibra las diferencias viscositarias que pretendemos medir; c) medimos nuestras muestras con un viscosímetro capilar, válido para un fluido Newtoniano⁽¹⁴⁾.

En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas entre viscosidad intracritrocitaria de recién nacidos pretérmino y a término, donde se presupone que el contenido de hemoglobina fetal debería ser diferente, como consecuencia de las diferentes edades gestacionales de los neonatos incluidos en el estudio. Sin embargo, el grupo de recién nacidos poliglobulícos, muestra un valor de viscosidad intraeritrocitaria significativamente inferior que el grupo con acidosis de su misma edad gestacional. Puede inferirse de este hecho que en la poliglobulia neonatal, la menor viscosidad intracritrocitaria del hematíe puede actuar como un elemento compensador del aumento de la viscosidad

sanguínea que sigue al aumento del hematocrito. Razón de peso para explicar la excelente tolerancia clínica que la mayoría de estos neonatos muestran ante situaciones de poliglobulia con normovolemia^(19,22).

AGRADECIMIENTOS

275

Este trabajo ha sido realizado con la colaboración de la Sección de Neonatología de la AEP, nuestro agradecimiento.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Black V. Neonatal hyperviscosity syndromes. *Curr Probl Pediatr* 1987;17:73-130.
- 2 Lanzhowsky P. Effect of early and late clamping of the umbilical cord on infant's hemoglobin level. *Br Med J* 1960;2:1777-1780.
- 3 Shoat M, Reisner SH, Mimouni F, Merlob P. Neonatal polycythemia (II): Definition related to time of sampling. *Pediatrics* 1984;73:11-13.
- 4 Ramamurthy RS, Berlanga M. Postnatal alteration in hematocrit viscosity in normal and polycythemic infants. *J Pediatr* 1987;110:929-934.
- 5 Mandelbaum VH, Alverson DC, Kirchgessner A, Linderkamp O. Postnatal changes in cardiac output and haemorheology in normal neonates born at full term. *Arch Dis Child* 1991;66:391-394.
- 6 Forconi S, Pieragalli D, Guerrini M, Galligani C, Capeli R. Primary and secondary blood hyperviscosity syndromes and syndromes associated with blood hyperviscosity. *Drugs* 1987;33(suppl 2):19-26.
- 7 Rivera LM, 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.
- 8 Nash GB. Red cell mechanics: What changes are needed to adversely affect in vivo circulation. *Biorheology* 1991;28:231-239.
- 9 Fortier N, Snyder LM, Garver F, Kiefer CH, McKinney J, Mohandas N. The relationship between in vivo generated hemoglobin skeletal protein complex and increased red cell membrane rigidity. *Blood* 1988;71:1427-1431.
- 10 Gross GP, Hathaway WF. Fetal erythrocyte deformability. *Pediatr Res* 1972;6:593-599.
- 11 Gaehtgens P. Rheological properties and blood flow behavior in tube flow and vascular networks. *Monogr Atheroscler* 1990;15:160-169.
- 12 Berga L, Vives JI, Feliu E, Woessner S, Rozman C. Viscosidad sanguínea y deformabilidad eritrocitaria. En: *Hemorreología. Bases teóricas y aplicaciones clínicas*. Salvat Medicina. Barcelona, 1986.
- 13 Reinhart WH, Danoff SJ, King RG, Chien S. Rheology of fetal and maternal blood. *Pediatr Res* 1985;18:147-153.
- 14 Gokeler GR, Meiselman HJ. Red blood. Why or why not. *Science* 1968;162:1174-1177.
- 15 Chien S, King RG, Kaperonis AA, Usami S. Viscoelastic properties of sickle cells and hemoglobin. *Blood cells* 1982;8:53-64.
- 16 Chien S. Shear dependence of effective cell volume as a determinant of blood viscosity. *Science* 1970;168:177-178.
- 17 Uberos J. Variaciones hemorreológicas en sangre periférica de recién nacidos con y sin S.F.A. En: *Contribución al estudio del equilibrio hemorreológico neonatal: valoración en el recién nacido en situación de normalidad, pretérmino, asfóxico y poliglobulítico*. Universidad de Granada. Granada, 1992:314-318.
- 18 Tillman W, Meiten A, Lakomer M. Flexibility of erythrocytes in juvenile diabetes mellitus. *Blut* 1981;43:125-128.
- 19 Nash GB, Boghossian S, Parmar J, Dormandy JA, Bevan D. Alteration of the mechanical properties of sickle cells by repetitive deoxygenation: role of calcium and the effect of calcium blockers. *Br J Haematol* 1989;72:260-264.
- 20 Linderkamp O, Ozann P, Wu P, Meiselman H. Red blood cell aggregation in preterm and term neonates and adults. *Pediatr Res* 1984;18:1356-1360.
- 21 Linderkamp O, Versmold HT, Riegel KP. Contributions of red cells and plasma to blood viscosity in preterms and full-terms and adults. *Pediatrics* 1984;74:45-51.
- 22 Wirtl FH, Goldberg KE, Lubchenco LO. Neonatal hyperviscosity, I. Incidence. *Pediatrics* 1979;63:833-836.
- 23 Black VD, Lubchenco LO, Luckey DW, Koops BL, McGuinness GA, Powell D, Tomlinson AI. Development and neurologic sequelae of neonatal hyperviscosity syndrome. *Pediatrics* 1982;69:426-431.
- 24 Katz J, Rodríguez E, Mandani G, Branson HE. Normal coagulation findings, thrombopenia, and peripheral hemoconcentration in neonatal polycythemia. *J Pediatr* 1982;102(1):99-102.