

# Análisis comparativo de la viscosidad plasmática durante la gestación y período feto-natal: Contribución de las fracciones proteicas

J. Uberos Fernández \*, A. Muñoz Hoyos\*, A. Puertas Prieto\*\*, R. Sánchez \*\*\*, A. Valenzuela Ruiz, A. Molina Carballo\* y J.A. Molina Font\*

**Resumen.** La viscosidad del plasma (VP) es un factor determinante de la viscosidad sanguínea responsable de una adecuada nutrición del feto. La composición proteica del plasma es el factor que determina los mayores cambios de VP. En el presente trabajo estudiamos las diferencias de la VP en gestantes con una gestación de curso normal (n = 39), arteria y vena umbilical de recién nacidos mayores de 37 semanas (n=41) y recién nacidos en su primera semana de vida. Las viscosidades se miden con un viscosímetro capilar de Harkness. Para el estudio estadístico se realiza un análisis de varianza (ANOVA), un test de Bonferroni y un estudio de correlación y regresión. Encontramos profundas diferencias entre viscosidad plasmática materna y feto/neonatal (F=38,52; p<0,001), diferencias en su mayoría explicadas por la diferente composición proteica del plasma. El nivel de influencia de las distintas fracciones proteicas sobre la viscosidad plasmática en los períodos estudiados es similar.

*An Esp Pediatr 1994;41:187-189.*

**Palabras clave:** Viscosidad plasmática. Gestación. Proteínas plasmáticas. Reología sanguínea.

## A COMPARATIVE ANALYSIS OF PLASMA VISCOSITY DURING PREGNANCY AND THE FETAL-NEONATAL PERIOD: INFLUENCE OF PROTEIN FRACTIONS

**Abstract.** Plasma viscosity (PV) is one factor which influences blood viscosity, which in turn is responsible for adequate nutrition in the fetus. Plasma protein composition is the factor which determines the greatest changes in PV. In this report, we have studied the differences of plasma viscosity in normal pregnant woman (n = 39), in arterial and venous umbilical blood of newborns greater than 37 weeks of gestation (n = 41) and newborns during the first week of life. The viscosities were measured with a Harkness capillary viscosimeter. Statistical analysis was done by one-way analysis of variance, a Bonferroni's test and correlation and regression studies. We found large differences between the plasma viscosity in the mother and the fetus/neonate (F = 38.52; p<0.001), differences which could be partially explained by the observed changes in the protein composition of plasma during pregnancy. The degree of influence of several protein fractions over plasma viscosity is similar during each period studied.

**Key words:** Plasma viscosity. Pregnancy. Plasma protein. Blood rheology.

\*Departamento de Pediatría. Hospital Universitario. \*\*Departamento de Obstetricia y Ginecología. Ciudad Sanitaria Virgen de las Nieves.

\*\*\*Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Granada.

Correspondencia: Dr. J. Uberos Fernández.

Avda. Salobreña 37. Ptal 6-4º A. Motril. 18600 Granada.

Recibido: Junio 1993

Aceptado: Marzo 1994

## Introducción

El síndrome de hiperviscosidad neonatal, patología de alta prevalencia en el período neonatal, ha sido típicamente relacionado con patologías ligadas al número de células sanguíneas circulantes como es la poliglobulia neonatal. Determinadas modificaciones en la composición proteica del plasma pueden ser igualmente origen de cambios viscositarios, siendo este aspecto menos conocido durante el período neonatal que en etapas posteriores de la vida. Además, la viscosidad del plasma (VP) es un factor determinante de las fuerzas de rozamiento interno del fluido sanguíneo<sup>(1)</sup>, aspecto éste en íntima relación con la regulación intrínseca de la secreción de endotelinas y óxido nítrico endotelial<sup>(2)</sup>.

El valor absoluto de la VP esta en estrecha relación con la composición proteica del plasma, siendo la contribución de cada una de las fracciones variable según consideremos situaciones de normalidad o patológicas<sup>(3)</sup>. Además, durante el período gestacional la viscosidad sanguínea, y en diferente grado la plasmática, determinan la mayor o menor efectividad del flujo sanguíneo placentario y nutrición del feto<sup>(4,5)</sup>. De forma recíproca, el feto debe asegurarse un adecuado flujo tisular e intercambio de nutrientes a nivel placentario, por lo que un valor óptimo de la viscosidad sanguínea fetal debe contribuir a asegurar este aspecto.

En el presente estudio se determinan y comparan los valores de VP durante el tercer trimestre de gestación con la VP del feto (aproximada por sus valores en arteria y vena umbilical) y del neonato durante su primera semana de vida.

## Material y método

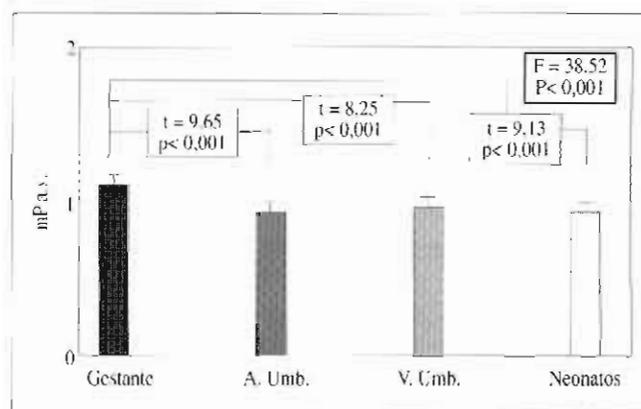
Se estudian: a) Treinta y nueve mujeres sanas de 21 a 38 años en la semana 33 a 39 de gestación (Grupo I), sin patología desencadenada por la propia gestación y todas ellas con un desarrollo fetal normal; b) Sesenta y seis recién nacidos, que fueron agrupados en base a los siguientes criterios: grupo II (arteria umbilical) y III (vena umbilical) compuestos por 41 recién nacidos de gestación a término, sin patología obstétrica ni neonatal detectable; grupo IV que incluye veinticinco neonatos a término con menos de una semana de vida y sin patología detectable. Se obtuvo en todos los casos el consentimiento del paciente, ajustándose el estudio a las normas dictadas por la Declaración de Helsinki.

Se midió en cada uno de los grupos la VP<sup>(3,6)</sup>, con un visco-

**Tabla I** Valores medios y desviación típica en cada uno de los grupos incluidos en el estudio

	Gestantes	A. umbilical	V. umbilical	Neonatos
Edad cronológica (años)	27,4 ± 3,5			< 7 días
Edad gestacional (días)		278,1 ± 11,2	278,1 ± 11,2	278,61 ± 9,4
VP (mPa.s)	1,11 ± 0,12	0,93 ± 0,07***	0,95 ± 0,09***	0,90 ± 0,06***
Albúmina (g/dl)	3,51 ± 0,28	3,93 ± 0,45***	3,99 ± 0,40***	3,56 ± 0,46**
α <sub>1</sub> -globulina (g/dl)	0,32 ± 0,05	0,20 ± 0,04***	0,20 ± 0,03***	0,23 ± 0,06**
α <sub>2</sub> -globulina (g/dl)	0,71 ± 0,12	0,45 ± 0,10***	0,44 ± 0,08***	0,46 ± 0,09**
β-globulina (g/dl)	1,04 ± 0,18	0,60 ± 0,21***	0,52 ± 0,17***	0,66 ± 0,16**
γ-globulina (g/dl)	0,71 ± 0,17	0,85 ± 0,21***	0,84 ± 0,22***	0,80 ± 0,21*

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ ; NS no significativo entre el grupo de gestantes y los restantes grupos.



**Figura 1.** Comparación de la viscosidad plasmática en los cuatro grupos estudiados. Se muestran los valores de t para el test de Bonferroni y su nivel de significación entre los grupos.

símetro capilar de Harkness, serie 8051 (Coulter electronics). Las fracciones del proteinograma se cuantificaron mediante electroforesis en gel con un sistema Paragón (Beckman) y un densitómetro Appraise (Beckman).

Para el tratamiento estadístico realizamos un estudio descriptivo de las variables, un análisis de la varianza de una vía (ANOVA) y un test de Bonferroni. En cada uno de los grupos analizamos el coeficiente de correlación lineal "r" de Pearson y cuando el valor de "r" entre grupos muestra diferentes niveles de significación, aplicamos un test "Z" de Fisher para la comparación de coeficientes de correlación.

## Resultados

La realización de un ANOVA entre las viscosidades plasmáticas permite observar diferencias significativas entre grupos ( $F=38,52$ ;  $p < 0,001$ ). Como se aprecia en la figura 1. En la tabla I se muestran los valores medios de viscosidad para cada grupo, siendo la VP en el grupo de gestantes significativamente más alta que la observada en el feto y el recién nacido. No observamos diferencias significativas entre la VP encontrada en el período neonatal precoz y la VP fetal ( $t = 0,77$ ;  $p = NS$ , con arteria

umbilical; y  $t = 2,04$ ;  $p = NS$ , con vena umbilical). El estudio de correlación entre la VP y las fracciones del proteinograma (tabla II), mostró como hallazgos de mayor interés un coeficiente de correlación significativo entre VP y betaglobulinas en el grupo de gestantes ( $r = 0,45$ ;  $p < 0,01$ ), con correlaciones a título no significativo con albúmina y restantes fracciones del proteinograma. La observación de coeficientes de correlación diferentes entre las mismas variables en cada uno de los grupos obligó a la realización de un test de contraste de la diferencia de coeficientes de correlación (test Z de Fisher), obteniéndose en todos los casos valores de Z a un nivel no significativo, de lo que se deduce que las diferencias entre coeficientes de correlación de los grupos no tienen trascendencia estadística.

## Discusión

Las características morfológicas y funcionales de los hematíes fetales son claramente diferentes a las mostradas por los eritrocitos del adulto<sup>(7)</sup>, principalmente, en base a: a) Mayor tamaño celular, aproximadamente  $110 \mu\text{m}^3$  frente a las  $98 \mu\text{m}^3$  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 picnocitosis. 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<sup>(8,9)</sup>.

Las repercusiones de la prematuridad y asfisia neonatal sobre la viscosidad del plasma del recién nacido es un aspecto que ha sido estudiado por nuestro grupo recientemente<sup>(10)</sup>, no habiéndose podido demostrar modificaciones significativas de la viscosidad plasmática en estas situaciones. Por otro lado, la ob-

**Tabla II Estudio de correlación lineal entre viscosidad del plasma y fracciones del proteinograma en cada uno de los grupos**

	Gestantes	A. umbilical	V. umbilical	Neonatos
VP/Albúmina	r= 0,17; p= NS	r=0,30; p<0,05	r= 0,22/ p= NS	r= 0,42; p< 0,05
VP/ $\alpha_1$ -globulina	r= 0,27; p= NS	r=0,0001; p= NS	r= 0,21/ p= NS	r= 0,27. p= NS
VP/ $\alpha_2$ -globulina	r= 0,13; p= NS	r=0,30; p<0,05	r= 0,20/ p= NS	r= 0,21; p= NS
VP/ $\beta$ -globulina	r= 0,45; p= 0,01	r=0,33; p<0,05	r= 0,22/ p= NS	r= 0,07; p= NS
VP/ $\gamma$ -globulina	r= 0,20; p= NS	r=0,20; p= NS	r= 0,13/ p= NS	r= 0,24; p= NS

Se muestran los coeficientes de correlación (r) y su nivel de significación en cada uno de los grupos de estudio.

servación de que determinados factores como el rozamiento de la sangre sobre la superficie endotelial del vaso (dependiente de su viscosidad) pueden modificar la secreción de óxido nítrico y endotelinas, sienta la necesidad de evaluar comparativamente los valores de viscosidad plasmática de la gestante, feto y recién nacido; para tratar de relacionarlos posteriormente con los niveles endógenos de óxido nítrico. La viscosidad plasmática parece estar en todos los casos relacionada con las proteínas fibrilares del plasma, que constituyen una auténtica malla tridimensional<sup>(9)</sup>, responsable de las características físicas del plasma. Este hecho, tiene especial interés en la gestante, que mantiene viscosidades plasmáticas más altas de lo que correspondería a su nivel de proteínas séricas, circunstancia explicada por Fletcher y col.<sup>(11)</sup> en base a una mayor actividad fibrinolítica con formación de complejos de alto peso molecular fibrinógeno-fibrina. Nuestros resultados, al igual que los de otros autores<sup>(4,12)</sup>, muestran viscosidades plasmáticas maternas significativamente más altas que las del feto.

Situación parcialmente explicable por el hecho de que la sangre fetal es particularmente pobre en moléculas proteicas de carácter polimérico, como son las inmunoglobulinas o el fibrinógeno.

Estudios preliminares<sup>(13)</sup>, nos han permitido observar que durante el período de adaptación del recién nacido la VP sufre pocas modificaciones en relación a los valores observados en el feto. Podría pensarse que el establecimiento de un circuito sanguíneo tipo adulto (cierre del foramen oval y ductus arterioso, aumento del flujo sanguíneo pulmonar) con redistribución de las resistencias sanguíneas, establece las condiciones necesarias para un aumento progresivo de la VP del recién nacido, que se aproxima en algunos meses a los valores observados en el adulto. Debemos, por tanto, considerar el período neonatal como una fase de adaptación hacia una circulación sistémica de mayores resistencias, circunstancia que se acompaña de incrementos de la VP<sup>(14)</sup>.

## Bibliografía

1 García, L., Barbero, P., Marín, J., Sánchez, C., Borrado, E.: Viscosidad sanguínea y plasmática. Deformabilidad celular. Conceptos básicos. *Acta Pediatr. Esp.* 1985; 43 6:162-168.

2 Lahera, V.: Endotelio: factores relajantes. *Hipertensión* 1992;9,5:183-189.

3 Uberos, J., Muñoz, A., Valenzuela, A., Bonillo, A., Molina, A., Rodríguez, T., Molina, J.A.: Valoración de la viscosidad del plasma en situaciones que cursan con un desbalance hídrico. *Arch. Pediatr.* 1993; 44,3:124-128.

4 Huisman, A., Aarnoudse, J.G., Heuvelmans, J.H.A., Goslinga, H., Fidler, V., Huisjes, H.J., Zijlstra, W.G.: Whole blood viscosity during normal pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1987;94:1143-1149.

5 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.

6 International committee for standardization in hematology. Recommendation for a selected method for the measurement of plasma viscosity. *J. Clin. Pathol.* 1984;37:1147-1152.

7 Gross, G.P., Hathaway, W.E.: Fetal erythrocyte deformability. *Pediatr. Res.* 1972; 6:593-599.

8 Foley, M.E.: Viscosity, Haematocrit, Fibrinogen and plasma proteins in maternal and cord blood. *Br. J. Obs. Gynecol.* 1978;85:500-504.

9 Black, V.: Neonatal hyperviscosity syndromes. *Curr. Probl. Pediatr.* 1987, 17:73-130.

10 Muñoz, A., Uberos, J., Bonillo, A., Valenzuela, A., Puertas, A., Narbona, E., Sánchez, R., Molina Font J.A. Plasma and internal erythrocyte viscosity in umbilical artery and vein of premature infants with and without acute asphyxia. *Clin. Hemorheol.* 1994;14,1: (En prensa).

11 Fletcher, A.P., Alkajaersig, N.K., Burstein, R.: The influence of pregnancy upon blood coagulation and plasma fibrinolytic enzyme function. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1979; 134,7:743-751

12 Boulot, P., Brun, L.F., Fons, C., Bouhmedi, A., Hedon, M.N., Viala, J.L., ORSt 111, A.: Caractéristiques hémorhéologiques du sang foetal prélevé in utero par cordocentèse. *Rev. Fr. Gynecol. Obstét.* 1991; 86,2:154-157.

13 Uberos, J.: Contribución al estudio del equilibrio hemorreológico neonatal: Valoración en el recién nacido en situación de normalidad, pretérmino, acidótico y poliglobúlico. Tesis doctoral. Universidad de Granada. ISBN 84-338-1613-6 Depósito legal GR786/1992.

14 Freed, M.D.: Enfermedades del sistema cardiovascular. Consideraciones generales, pp 232-235. En: SHAFER. Enfermedades del recién nacido. Interamericana 5a Ed. Madrid 1986.