



ORIGINAL

Eritropoyetina en cordón umbilical y estado metabólico en recién nacidos con sufrimiento fetal intraparto



E. Reyna-Villasmil*, J. Mejia-Montilla, D. Torres-Cepeda, I. Suárez-Torres, J. Santos-Bolívar y N. Reyna-Villasmil

Servicio de Obstetricia y Ginecología Maternidad «Dr. Nerio Beloso», Hospital Central «Dr. Urquinaona», Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

Recibido el 15 de julio de 2013; aceptado el 25 de noviembre de 2014
Disponible en Internet el 29 de enero de 2015

PALABRAS CLAVE

Eritropoyetina;
Déficit de base;
Sufrimiento fetal

Resumen

Objetivo: Relacionar las concentraciones eritropoyetina en sangre de cordón umbilical y estado metabólico en recién nacidos con sufrimiento fetal intraparto.

Material y métodos: Se obtuvo un segmento de cordón umbilical de recién nacidos a término para medir de las concentraciones de eritropoyetina de la arteria umbilical, pH y déficit de base tanto de la arteria como de la vena umbilical.

Resultados: De las 200 muestras seleccionadas, 19 (9,5%) pertenecían a recién nacidos con diagnóstico de estado fetal no reactivo debido a cambios en la cardiotocografía (grupo A). En el grupo B se ubicaron los recién nacidos sin alteraciones. Los valores promedio de pH y déficit de base de la arteria y vena umbilical fueron significativamente más altos en los recién nacidos del grupo A que en los recién nacidos del grupo B ($p < 0,05$). Las concentraciones de eritropoyetina en los recién nacidos con sufrimiento fetal (grupo A) fueron de $61,79 \pm 10,73$ mUI/Ly en los recién nacidos sin sufrimiento fetal fue de (grupo B) fue de $39,13 \pm 4,64$ mUI/L ($p < 0,05$). No se encontró una correlación significativa entre las concentraciones de eritropoyetina y los valores de pH y déficit de base en la sangre de la arteria y vena umbilical en el grupo de recién nacidos con y sin sufrimiento fetal ($p = ns$).

Conclusión: Los recién nacidos con sufrimiento fetal intraparto tienen concentraciones más elevadas de eritropoyetina y que existe una correlación entre las concentraciones, el pH y el déficit de base en la vena umbilical solo en este grupo de recién nacidos.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sippenbauch@gmail.com (E. Reyna-Villasmil).

KEYWORDS

Erythropoietin;
Base deficit;
Fetal distress

Umbilical cord erythropoietin concentrations and metabolic status in newborns with intrapartum fetal distress**Abstract**

Objective: To determine the association between erythropoietin concentrations in umbilical cord blood and metabolic status in newborns with intrapartum fetal distress.

Material and methods: A portion of umbilical cord was obtained from term newborns to measure erythropoietin concentrations in the umbilical artery, pH, and umbilical arterial and venous base deficit.

Results: Of 200 samples selected, 19 (9.5%) were from newborns with a diagnosis of non-reactive fetal status due to changes in cardiotocography (group A). Newborns without alterations were assigned to group B. Mean values of pH and umbilical arterial and venous base deficit were significantly higher in group A than in group B ($p < 0.05$). Erythropoietin concentrations were 61.79 ± 10.73 mUI/L in group A and 39.13 ± 4.64 mUI/L in group B ($p < 0.05$). No significant correlation was found between erythropoietin concentrations and pH and umbilical arterial and venous base deficit values in the groups of newborns with and without intrapartum fetal distress ($p = ns$).

Conclusion: Erythropoietin concentrations were higher in newborns with intrapartum fetal distress. These concentrations correlated with pH and umbilical venous base deficit only in this group of newborns.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La asfixia al nacer ha sido considerada una de las principales causas de morbilidad perinatal. El bajo puntaje de Apgar al nacer, la presencia de taquipnea y el uso de ventilación asistida son diferentes criterios de asfixia al nacer¹. En años recientes, el balance ácido-base ha producido una atención especial como medio para evaluar el estado metabólico del recién nacido al nacer, debido a que refleja los eventos hipóxicos durante el trabajo de parto. Sin embargo, solo 40% de los recién nacidos que presentan depresión respiratoria durante el parto son acidémicos^{1,2}.

La evaluación del estado del recién nacido se ha basado generalmente en la determinación del puntaje de Apgar y los parámetros de los gases sanguíneos del cordón umbilical. La determinación del estado ácido-base en la sangre del cordón umbilical al momento del nacimiento es una herramienta retrospectiva para determinar el ambiente intrauterino durante el transcurso del parto. Los fetos expuestos a la hipoxia sostenida responden con un metabolismo anaerobio y posteriormente desarrollan acidosis¹. Para diferenciar entre la acidosis respiratoria, causada por la acumulación de dióxido de carbono, y la acidosis metabólica, causada por la acumulación de ácidos y el déficit de base es determinado por los cambios del bicarbonato, hematocrito y pH. El Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia ha sugerido que un pH $< 7,0$ más un déficit de base > 12 mmol/L en la sangre del cordón umbilical son indicativos de acidosis metabólica grave por asfixia intensa², debido a que estos parámetros están fuertemente asociados con la morbilidad neonatal³. Sin embargo, el déficit de base es un estimado teórico de la magnitud de la acumulación de ácidos en el estado metabólico, calculado tanto en el compartimento sanguíneo o el compartimento extracelular de los valores de pH y pCO_2 obtenidos⁴.

La eritropoyetina (EPO) en los adultos es producida y liberada por los riñones en respuesta a la hipoxia⁵. En el feto, también es producida por el hígado⁶. La disminución de la presión parcial de oxígeno es el único estímulo conocido para su producción⁷⁻¹⁰. Las técnicas de genética molecular han identificado un elemento de respuesta a la hipoxia en el gen de la EPO^{9,10}. Se ha descrito la presencia de EPO en la sangre tan temprano como en la semana 16 de embarazo¹¹. Las concentraciones elevadas han sido asociadas con insuficiencia útero-placentaria, restricción del crecimiento intrauterino del feto e hipoxia fetal intrauterina^{12,13}. También se ha descrito una fuerte correlación entre las concentraciones y los gases del cordón umbilical¹⁴. Estudios en animales y humanos han demostrado un aumento varias horas después de la hipoxia^{7,15}.

El objetivo de la investigación fue relacionar las concentraciones de EPO en cordón umbilical y estado metabólico en recién nacidos con sufrimiento fetal intraparto.

Material y métodos

Este estudio explicativo, prospectivo y transversal fue realizado con los datos de embarazadas en trabajo de parto en el Hospital Central «Dr. Urquiza» de enero de 2011 a noviembre del 2012. El Comité de Investigación y Ética del hospital aprobó el estudio y se obtuvo consentimiento por escrito de todas las pacientes.

Inmediatamente después del parto y antes de la primera respiración del recién nacido, se obtuvo un segmento de cordón umbilical de 5-8 centímetros fue tomado de recién nacidos a término (37-41 semanas de gestación). Se obtuvieron las mediciones de las concentraciones de EPO de la arteria umbilical y del pH y déficit de base tanto de la arteria como de la vena umbilical. Se excluyeron las embarazadas con embarazos menores de 36 semanas,

embarazos múltiples, polihidramnios, hemorragia del tercer trimestre, sospecha de restricción del crecimiento intrauterino del feto (circunferencia cefálica, circunferencia abdominal y longitud del fémur menor del percentil 10 de referencia), presentaciones diferentes a la cefálica de vértice, presencia de infección intrauterina o materna activa, enfermedad hipertensiva crónica o gestacional, enfermedad cardíaca, hepática, renal o sistémica crónica, diabetes mellitus pre o gestacional, datos incompletos de las concentraciones de EPO, valores de pH y déficit de base. También se excluyeron a las pacientes que se negaron a participar en la investigación.

Los partos fueron atendidos por los residentes supervisados por un especialista. Los cardiotocogramas se clasificaron e interpretaron de acuerdo con las guías de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia¹⁶.

Las mediciones fueron analizadas en los 15 minutos siguientes después del parto debido a que las concentraciones de EPO y pH no se alteran en forma significativa en este periodo de tiempo. Usando 2 jeringas pre-heparinizadas se recolectaron sangre primero de la arteria umbilical y luego de la vena umbilical. La sangre de la arteria umbilical fue inmediatamente colocada en tubos estériles con heparina o EDTA. El plasma fue separado por centrifugación y almacenado a -80°C . Las concentraciones de EPO fueron medidas por duplicado usando una prueba de ELISA (R&D Systems, Minneapolis, EE. UU.). La prueba fue realizada por duplicado, utilizando el valor promedio para el análisis estadístico. Los resultados se muestran en mUI/L. Los coeficientes de variación intra e inter-ensayo fueron menores del 5 y 10%, respectivamente. El pH y el déficit de base se determinaron utilizando un analizador estándar de gases en sangre (Rapidlab 860®, Siemens HealthcareDiagnostics, Deerfield, EE. UU.). El déficit de base se calculó para el compartimento sanguíneo usando el algoritmo: déficit de base = $([1 - 0,014 \text{ ctHb}])(\text{cHCO}_3 - 24,8) + (1,43 \times \text{ctHb} + 7,7) (\text{pH } 7,40)]$. Se utilizó este algoritmo debido a que se ha reportado que muestra una más cercana asociación con la depresión neonatal que el déficit de base calculado para el compartimento extracelular⁴. La acidosis metabólica al nacer se definió como $\text{pH} < 7,05$ y déficit de base mayor de 12 mmol/L en la arteria umbilical¹⁷.

Los datos se presentan como promedio $\pm$ desviación estándar. Para la comparación de los datos continuos con distribución normal se utilizó la prueba t de Student y para las variables continuas que presentaron distribuciones diferentes a la normal se analizaron con la prueba U de Mann-Whitney. Las variables cualitativas se analizaron con la prueba del chi cuadrado. La correlación entre los valores se evaluó utilizando la prueba de Spearman. Un valor de $p < 0,05$ se consideró significativo.

Resultados

Se obtuvieron y analizaron un total de 200 muestras de cordón umbilical. La edad materna promedio fue de $27,8 \pm 2,2$ años y el promedio de edad gestacional fue de $38,4 \pm 0,9$ semanas. El peso promedio de los recién nacidos al nacer fue de 3.212 ± 279 gramos. Se encontraron que 111 de los

recién nacidos (55,5%) eran de sexo masculino y 151 de los nacimientos (75,5%) fue por vía vaginal.

De las 200 muestras seleccionadas se encontraron que 19 (9,5%) con recién nacidos con diagnóstico de estado fetal no reactivo debido a cambios en la cardiotocografía (grupo A). En el grupo B se ubicaron los recién nacidos sin alteraciones. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad materna, edad gestacional, peso al nacer y distribución por sexo de los recién nacidos entre ambos grupos de estudio ($p = \text{ns}$; tabla 1). Sí se observó una diferencia estadísticamente significativa en el tipo de parto, ya que 17 de los 19 recién nacidos (89,4%) con sufrimiento fetal nacieron por parto abdominal comparado con 32 de los 149 recién nacidos vivos (17,6%) del grupo que no presentó sufrimiento fetal ($p < 0,05$).

Los resultados del pH déficit de base y concentraciones de EPO se muestran en la tabla 2. Los valores promedio de pH fueron significativamente más bajos y el déficit de base de la arteria y vena umbilical fueron significativamente más altos en los recién nacidos del grupo A que en los recién nacidos del grupo B ($p < 0,05$). Las concentraciones de EPO en los recién nacidos con sufrimiento fetal (grupo A) fueron de $61,79 \pm 10,73$ mUI/L y en los recién nacidos sin sufrimiento fetal (grupo B) fueron de $39,13 \pm 4,64$ mUI/L ($p < 0,05$).

No se encontró una correlación significativa entre las concentraciones de EPO y los valores de pH y déficit de base en la sangre de la arteria y vena umbilical en el grupo de recién nacidos con y sin sufrimiento fetal ($p = \text{ns}$).

Discusión

Los resultados de la investigación demuestran que los recién nacidos con sufrimiento fetal intraparto presentan concentraciones más altas de EPO en sangre de cordón umbilical que los recién nacidos del grupo control. También se demostró que las concentraciones de EPO no se correlacionaron con el pH y el déficit de base de la arteria y vena umbilical solo en los recién nacidos con y sin sufrimiento fetal intraparto.

Varios estudios han documentado la asociación entre hipoxia fetal y concentraciones elevadas de EPO en el plasma de cordón umbilical^{13,14}. Richey et al.¹² reportaron altas concentraciones en partos complicados con sufrimiento fetal; sin embargo, también se observó una edad gestacional significativamente mayor en los partos complicados con sufrimiento fetal. Debido a que las concentraciones de EPO aumentan con la edad gestacional, en la presente investigación se limitó estos efectos. Este estudio fue diseñado para establecer las concentraciones de EPO, un marcador de hipoxia, en recién nacidos con sufrimiento fetal agudo intraparto.

Se ha demostrado que la producción de EPO sérica se incrementa de 10-100 veces en respuesta a la disminución de la presión parcial de oxígeno en adultos y durante la vida fetal^{15,18}. Esto convierte a la EPO plasmática del cordón umbilical en un buen indicador de oxigenación fetal, como se ha reportado previamente^{12,14}. Un aumento detectable se observa luego de 4 horas de hipoxia en fetos de ovejas¹⁵, a las 3 horas en conejos adultos⁸ y solo 1,5 horas en los humanos adultos⁷. La vida media promedio en humanos adultos es de 5,2 horas y en los neonatos es de 3,7 horas¹⁹. Estas

Tabla 1 Características de los grupos

	Grupo A Con sufrimiento fetal (n = 19)	Grupo B Sin sufrimiento fetal (n = 181)	p
<i>Edad materna, años</i>	27,8 ± 2,4	27,8 ± 2,2	ns
<i>Edad gestacional, semanas</i>	38,5 ± 0,8	38,4 ± 0,9	ns
<i>Peso del recién nacido al nacer, gramos</i>	3.179 ± 250	3.216 ± 282	ns
<i>Sexo del recién nacido, n (%)</i>			
Femenino	11 (57,9)	78 (56,9)	ns
Masculino	8 (42,1)	103 (43,1)	
<i>Tipo de parto, n (%)</i>			
Abdominal	17 (88,5)	32 (17,7)	< 0,05
Vaginal	2 (11,5)	149 (82,3)	

Tabla 2 Concentraciones de eritropoyetina en la sangre de cordón umbilical y estado metabólico

	Grupo A Sufrimiento fetal (n = 19)	Grupo B Sin sufrimiento fetal (n = 181)	p
pH arteria umbilical	7,16 ± 0,08	7,30 ± 0,08	< 0,05
pH vena umbilical	7,21 ± 0,08	7,38 ± 0,06	< 0,05
Déficit de base arteria umbilical, nmol/L	8,69 ± 2,49	6,24 ± 1,96	< 0,05
Déficit de base vena umbilical, nmol/L	7,11 ± 1,58	5,15 ± 1,49	< 0,05
Eritropoyetina plasmática umbilical, mUI/L	61,79 ± 10,73	39,13 ± 4,64	< 0,05

observaciones suministran apoyo a la utilidad de la EPO como un marcador de hipoxia subaguda y crónica. Se han identificado secuencias de ADN es cercana proximidad al gen de la EPO que regula la transcripción en respuesta a la hipoxia⁹. Los efectos de la hipoxia sobre la producción de EPO son dependientes de la translación de estas proteínas como se demuestra con los inhibidores específicos de la síntesis de proteínas²⁰.

Debido a que el sufrimiento fetal intraparto está asociado con una disminución de la oxigenación fetal, se debería detectar un aumento en las concentraciones de EPO, por lo que condiciones asociadas a la elevación, como la restricción del crecimiento intrauterino del feto y la presencia de meconio en el líquido amniótico, fueron excluidas^{12,21}. Los valores promedio de pH fueron más bajos y los valores de déficit de base y concentraciones de EPO fueron más elevados en el grupo de neonatos con sufrimiento fetal, indicando los eventos de sufrimiento fetal producen modificaciones en estos parámetros.

Un hallazgo de la investigación fue que en los recién nacidos por cesárea en el grupo de sufrimiento fetal las concentraciones de EPO fueron similares a las de los recién nacidos obtenidos por parto vaginal y mucho más altas que los recién nacidos del grupo control. Kakuyaet al.²² reportaron concentraciones elevadas en recién nacidos con alteraciones en la frecuencia cardíaca fetal. Los resultados de la investigación son similares a estos reportes que demuestran que la hipoxia fetal aguda antes del nacimiento produce elevación en las concentraciones de EPO.

No se conoce con precisión cuanto tiempo le toma a las concentraciones de EPO incrementarse después que el feto se vuelve hipoxémico. Se ha descrito que en la rata

que las concentraciones aumentan 3 horas después de la aparición de la hipoxemia materna²³. Las concentraciones séricas de EPO fetal, pero no la amniótica, regresan a la normalidad de 12-48 horas después del periodo de hipoxia. Se ha demostrado que las concentraciones aumentan luego de 6 horas durante el trabajo de parto y la rotura de las membranas²⁴. Estas observaciones sugieren que se requieren de varias horas de hipoxia fetal antes que aumenten las concentraciones de EPO, en especial en el líquido amniótico.

Los resultados de esta investigación confirman que las concentraciones plasmáticas de EPO fetal no se correlacionan con el pH y el exceso de base de la arteria y vena umbilical en ninguno de los 2 grupos. Investigaciones previas han encontrado hallazgos correlaciones significativas entre las concentraciones de EPO, pH y déficit de base en embarazos complicados con diabetes⁶, preeclampsia⁷, restricción del crecimiento intrauterino del feto²⁵ y variaciones anormales de la frecuencia cardíaca fetal antes y durante el parto²³. Esas observaciones sugieren que la hipoxemia fetal crónica, al igual que la hipoxemia tisular en el adulto es el principal estimulante de la síntesis de EPO.

De los resultados de la investigación, es sorprendente que los pacientes con sufrimiento fetal intraparto presenten concentraciones altas de EPO en un periodo tan corto de tiempo. Pueden existir 2 explicaciones para que esto ocurra. Primero, existe un límite para la respuesta más allá de la cual no existen mayores incrementos de las concentraciones plasmáticas como sucede con otras sustancias endocrinas. Segundo, los estudios animales demuestran que existen una amplia respuesta inicial de la EPO fetal a la hipoxia inicial que posteriormente lleva esta respuesta a valores intermedios, los cuales no son tan altos como

la respuesta inicial pero son más altos que los valores basales.

Se han observado incrementos en las concentraciones de EPO en la predicción de sufrimiento fetal secundario a la isoimmunización RH severa²⁶. Todas estas observaciones sugieren que la hipoxia fetal, sin importar su etiología, causa un marcado incremento de la síntesis de EPO fetal para incrementar la producción de eritrocitos fetales. Este marcado incremento en las concentraciones fetales también puede tener un propósito diferente. Estudios clínicos y experimentales²⁷ han demostrado que la EPO tiene una función neuroprotectora en el cerebro. También se ha demostrado que en humanos adultos la administración endovenosa de EPO recombinante puede cruzar la barrera hematoencefálica y producir un incremento de las concentraciones de 60-100 veces en el líquido cefalorraquídeo²⁸. Se desconoce si esto ocurre en el feto y aún se debe investigar el sitio origen del aumento de la síntesis de EPO y las posibles funciones neuroprotectoras de las altas concentraciones en la sangre fetal.

Con los resultados del estudio se concluye que los recién nacidos con sufrimiento fetal intraparto tienen concentraciones más elevadas de EPO y que existe una correlación entre la EPO y los parámetros de estado ácido-base en la arteria umbilical solo en este grupo de recién nacidos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Borruto F, Comparetto C, Treisser A. Prevention of cerebral palsy during labour: Role of foetal lactate. *Arch Gynecol Obstet*. 2008;278:17-22.
- Wiberg N, Källén K, Herbst A, Olofsson P. Relation between umbilical cord blood pH, base deficit, lactate, 5-minute Apgar score and development of hypoxic ischemic encephalopathy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89:1263-9.
- Wayenberg JL. Threshold of metabolic acidosis associated with neonatal encephalopathy in the term newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005;18:381-5.
- Wiberg N, Källén K, Olofsson P. Base deficit estimation in umbilical cord blood is influenced by gestational age, choice of fetal fluid compartment, and algorithm for calculation. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195:1651-6.
- Mocini D, Leone T, Tubaro M, Santini M, Penco M. Structure, production and function of erythropoietin: Implications for therapeutic use in cardiovascular disease. *Curr Med Chem*. 2007;14:2278-87.
- Pfeilschifter J, Huwiler A. Erythropoietin is more than just a promoter of erythropoiesis. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:2240-1.
- Ge RL, Witkowski S, Zhang Y, Alfrey C, Sivieri M, Karlsen T, et al. Determinants of erythropoietin release in response to short-term hypobaric hypoxia. *J Appl Physiol*. 2002;92:2361-7.
- Gibson KJ, McMullen JR, Lumbers ER. Renal acid-base and sodium handling in hypoxia and subsequent mild metabolic acidosis in foetal sheep. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2000;27(1-2):67-73.
- Madan A, Varma S, Cohen HJ. Developmental stage-specific expression of the alpha and beta subunits of the HIF-1 protein in the mouse and human fetus. *Mol Genet Metab*. 2002;75:244-9.
- Kambe T, Tada-Kambe J, Kuge Y, Yamaguchi-Iwai Y, Nagao M, Sasaki R. Retinoic acid stimulates erythropoietin gene transcription in embryonal carcinoma cells through the direct repeat of a steroid/thyroid hormone receptor response element half-site in the hypoxia-response enhancer. *Blood*. 2000;96:3265-71.
- Fried W. Erythropoietin and erythropoiesis. *Exp Hematol*. 2009;37:1007-15.
- Richey SD, Ramin SM, Bawdon RE, Roberts SW, Dax J, Roberts J, et al. Markers of acute and chronic asphyxia in infants with meconium-stained amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172 4 Pt 1:1212-5.
- Jazayeri A, Tsibris JC, Spellacy WN. Elevated umbilical cord plasma erythropoietin levels in prolonged pregnancies. *Obstet Gynecol*. 1998;92:61-3.
- Jazayeri A, Tsibris JC, Spellacy WN. Fetal erythropoietin levels in growth-restricted and appropriately grown neonates with and without abnormal fetal heart rate tracings: A comparison with cord blood gases and Apgar scores. *J Perinatol*. 1999;19:255-9.
- Widness JA, Teramo KA, Clemons GK, Garcia JF, Cavalieri RL, Piasecki GJ, et al. Temporal response of immunoreactive erythropoietin to acute hypoxemia in fetal sheep. *Pediatr Res*. 1986;20:15-9.
- Ayres-de-Campos D, Bernardes J, FIGO Subcommittee. Twenty-five years after the FIGO guidelines for the use of fetal monitoring: Time for a simplified approach? *Int J Gynaecol Obstet*. 2010;110:1-6.
- Wiberg-Itzel E, Lippner C, Norman M, Herbst A, Prebensen D, Hansson A, et al. Determination of pH or lactate in fetal scalp blood in management of intrapartum fetal distress: Randomised controlled multicentre trial. *BMJ*. 2008;336:1284-7.
- Ruth V, Fyhrquist F, Clemons G, Raivio KO. Cord plasma vasopressin, erythropoietin, and hypoxanthine as indices of asphyxia at birth. *Pediatr Res*. 1988;24:490-4.
- Heinze S, Sitka U. Erythropoietin as a marker of perinatal risk. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 1998;202:111-4.
- Huang LE, Ho V, Arany Z, Krainc D, Galson D, Tendler D, et al. Erythropoietin gene regulation depends on heme-dependent oxygen sensing and assembly of interacting transcription factors. *Kidney Int*. 1997;51:548-52.
- Snijders RJ, Abbas A, Melby O, Ireland RM, Nicolaides KH. Fetal plasma erythropoietin concentration in severe growth retardation. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168:615-9.
- Kakuya F, Shirai M, Takase M, Ishii N, Ishioka T, Hayashi T, et al. Relationship between erythropoietin levels both in cord serum and amniotic fluid at birth and abnormal fetal heart rate records. *Pediatr Int*. 2002;44:414-9.
- Ostlund E, Lindholm H, Hemsén A, Fried G. Fetal erythropoietin and endothelin-1: Relation to hypoxia and intrauterine growth retardation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000;79:276-82.
- Hashimoto K, Clapp JF. The effect of nuchal cord on amniotic fluid and cord blood erythropoietin at delivery. *J Soc Gynecol Investig*. 2003;10:406-11.
- Lemery DJ, Santolaya J, Serre AF, Denois S, Besse GH, Vanlieferinghen PC, et al. Serum erythropoietin in small for gestational age fetuses. *Biol Neonate*. 1994;65:89-93.
- Voutilainen PE, Widness JA, Clemons GK, Schwartz R, Teramo KA. Amniotic fluid erythropoietin predicts fetal distress in Rh-immunized pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;160:429-34.
- Um M, Lodish HF. Antiapoptotic effects of erythropoietin in differentiated neuroblastoma SH-SY5Y cells require activation of both the STAT5 and AKT signaling pathways. *J Biol Chem*. 2006;281:5648-56.
- Ehrenreich H, Weissenborn K, Prange H, Schneider D, Weimar C, Wartenberg K, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke*. 2009;40:e647-56.