

Evaluación de la eritropoyetina en cordón umbilical: importancia de la edad gestacional y reología sanguínea

J. Uberos Fernández*, A. Muñoz Hoyos*, A. Molina Carballo*, A. Bonillo Perales*, C. García del Río**, C. Ruiz Cosano***, A. Valenzuela Ruiz*, J.A. Molina Font*

Resumen. *Objetivo:* El feto, como el adulto, parece responder a la hipoxia con un aumento en la secreción de eritropoyetina; sin embargo, desconocemos si esta respuesta es independiente de la edad gestacional del recién nacido. En el presente estudio pretendemos evaluar la relación de esta hormona con variables hemorreológicas y gasométricas en cordón umbilical. *Métodos:* Se analizan arteria y vena umbilicales de 29 recién nacidos escogidos aleatoriamente. El total de recién nacidos se distribuye en dos grupos de edades gestacionales diferentes: mayor a 37 semanas (n = 17) y menor a 37 semanas (n = 12). Se determinan en todos los casos variables bioquímicas (sodio, cloro, calcio, urea y glucosa) por técnicas colorimétricas y eritropoyetina por radioinmunoanálisis. Se mide la viscosidad del plasma y del contenido intraeritrocitario en capilares de 380 µm. La osmolalidad se determina con una técnica crioscópica (Roebing). *Resultados:* Los recién nacidos pretérmino poseen niveles de eritropoyetina significativamente más bajos, tanto en arteria como en vena umbilical. En recién nacidos a término existe una relación significativa entre eritropoyetina y edad gestacional. Hemos observado que en los recién nacidos a término el principal estímulo para la secreción de eritropoyetina es la hipoxia, mientras que en el recién nacido pretérmino la hipoxia parece ser un estímulo menos sensible.

An Exp Pediatr 1995; 43:355-360.

Palabras clave: Eritropoyetina; Cordón umbilical; Feto; Recién nacido; Reología sanguínea; Viscosidad del plasma; Anemia de la prematuridad

EVALUATION OF ERYTHROPOIETIN IN UMBILICAL CORD: IMPORTANCE OF THE GESTATIONAL AGE AND THE BLOOD RHEOLOGY

Abstract. *Aims:* The fetus as the adult can respond to hypoxia with a increase of the erythropoietin production, however we don't know whether this answer is independent of the gestational age in the newborns. In the present study we evaluate the contribution of blood rheology on the metabolism of the fetal erythropoietin and the relationship among this hormone with gasometrical variables during the neonatal period. *Methods:* This study was undertaken on the umbilical vein and artery of 29 neonates randomly and divided into two groups with gestational ages greater (n = 17) and less (n = 12) than 37 weeks. Biochemical variables (sodium, chlorine, calcium, glucose and urea) were determined by colorimetric techniques and the erythropoietin by radioimmunoassay. Plasma viscosity and viscosite of RBC content were measured using a

capillary tube of 380 µm. Osmolality was determined using a cryoscopic technique (Roebing). *Results:* Significant differences were found between arteriovenous erythropoietin levels in the two groups. We found a significant correlation between erythropoietin and gestational age in the term neonates. We have observed in the term newborn that the principal stimulus in the fetal secretion of erythropoietin is the hypoxia. In the preterm fetus the erythropoietin secretion is little sensitive to the hypoxic stimulus. The blood rheology has not influence on the erythropoietin secretion in the perinatal period.

Key words: Erythropoietin; Umbilical cord; Fetus; Newborn; Blood rheology; Plasma viscosity; Anemia of prematurity.

Introducción

El mecanismo de regulación de la eritropoyesis demostrado como de naturaleza humoral por Reissman en ratas parabióticas^(1,2) se conoce como factor estimulante de la eritropoyesis o eritropoyetina. Desde entonces se sabe que es una molécula incluida dentro de las saloglicoproteínas y que tiene un peso molecular de 34.000 D. Su efecto fundamental reside en estimular la maduración de las células destinadas a la estirpe eritroide, mediante un aumento de la RNA-polimerasa, que activa el metabolismo de las células precursoras de los hematíes, especialmente sensibles al estímulo por esta hormona^(3,4). En el adulto el 95% de la eritropoyetina es producida en el riñón, en tanto que en el feto es producida predominantemente en el hígado^(5,7).

El feto, como los individuos adultos, puede responder a la hipoxia con un incremento en la producción de eritropoyetina, sin embargo, la respuesta secretora de eritropoyetina es más lenta en el hígado que en el riñón^(5,7). La respuesta del feto a las situaciones de estrés agudo o crónico debe hacerse en el contexto de su peculiar anatomía cardiovascular, que interpone entre su propia circulación y la materna un órgano de intercambio de vital importancia -la placenta-. El objetivo del estudio fue determinar la influencia de la viscosidad del plasma y viscosidad relativa de la sangre fetal sobre la secreción de eritropoyetina en recién nacidos a término y pretérmino; así como comprobar si el estímulo de la pO₂ para la secreción de eritropoyetina es similar en diferentes edades gestacionales.

Material y métodos

Se estudiaron un total de 29 recién nacidos elegidos de forma aleatoria de entre los nacidos en la maternidad de nuestro Hospital. En todos los casos, y en aplicación de los acuerdos de

* Departamento de Pediatría, Hospital Universitario. **Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina. *** Departamento de Enfermería, Granada.

Correspondencia: Dr. Jose Uberos Fernández

Avda. Salobreña, 37, Pta. 6-4ª, 18600 Motil (Granada).

Recibido: Diciembre 1994

Aceptado: Junio 1995

Helsinki se obtuvo el consentimiento de los tutores de los recién nacidos. Se consideraron dos grupos según la edad gestacional: Grupo I (n = 17) con edad gestacional superior a 37 semanas (40 ± DS 1) y peso del recién nacido de 3.515 ± DS 425 g. Grupo II (n = 12) con edad gestacional inferior a las 37 semanas (34 ± DS 2) y peso del recién nacido de 2.160 ± DS 360 g.

Procesamiento de las muestras sanguíneas

Las muestras de sangre se obtuvieron mediante punción de la arteria y vena umbilicales con jeringuillas de un solo uso, inmediatamente después del parto. Para su procesamiento se separaron dos alícuotas: la primera se transfiere a un tubo seco de vidrio sin anticoagulante y se centrifuga a 2.500 rpm durante 10 minutos y decantándose el suero sobrenadante; en esta fracción se determinan proteinograma e ionograma, como se verá más adelante.

La segunda alícuota de sangre se utilizó para las determinaciones reológicas, y se transfiere a un tubo de vidrio con anticoagulante (EDTA al 10%; 10 µl/ml); el procesamiento ulterior hasta su medida se realizó durante las 8 horas siguientes a su extracción.

Técnicas usadas

Se analizaron en arteria y vena umbilicales variables bioquímicas (sodio, cloro, calcio, urea, glucosa -técnicas colorimétricas- y albúmina, alfa-1, alfa-2, beta y gamma-globulinas -electroforesis en gel-), variables gasométricas (pO₂, pCO₂, pH, sO₂, CO₃H⁻ -análizador de gases sanguíneos-), variables hematológicas (recuento de hematíes, leucocitos y plaquetas, volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM) y concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) -contador globular (Coulter electronics)-. La eritropoyetina sérica se determinó mediante radioinmunoanálisis (EPO-TRAC[®] I-125 RIA Kit; INCSTAR Corporation, lote n° 9004010). El osmolal gap fue calculado según la expresión:

$$\text{Osmolal gap} = \text{Osmolalidad} - \left[(\text{Sodio} \times 2) + \frac{\text{Glucosa}}{18} + \frac{\text{Urea}}{2,8} \right] \quad [1]$$

El anión gap fue calculado mediante la fórmula:

$$\text{Anión gap} = \text{Sodio} - [\text{Cloro} + \text{CO}_3\text{H}^-] \quad [2]$$

Medida de la viscosidad (η)

Se utilizaron los procedimientos descritos previamente por Stadler y cols.^{78,93}. Se utiliza un capilar de vidrio colocado en posición horizontal y se carga la muestra a 37°C. Se conecta el capilar de vidrio de 20 cm de longitud (L) y 380 µm de diámetro (D) a un sistema de aspiración que desarrolle una presión (P) de 100 kPa ó 1.000 cm de H₂O, con lo que se consigue una tensión de cizalladura de 0,475 Pa (4,75 dinas/cm²) calculada de acuerdo con la siguiente expresión:

$$\text{Tensión de cizalladura} = \frac{0,25 \cdot P \cdot D}{L} \quad (\text{dinas/cm}^2) \quad [3]$$

Cálculos

La viscosidad (η) de los fluidos newtonianos en capilares de vidrio viene expresada por la ley de Hagen-Poiseuille¹⁰⁰:

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

donde «P» es la presión ejercida sobre el fluido; «V» es el volumen de flujo y «t» el tiempo de flujo a través del capilar (Q = V/t). Tanto «P» como «V» son constantes, por lo que la expresión anterior puede resumirse de la siguiente forma:

$$\eta = C \cdot t \quad [5]$$

donde «C» es una constante que equivale a la viscosidad de la solución utilizada como patrón (NaCl 36 g/dl) a 37°C. La viscosidad del fluido intraeritrocitario (η_{HB}) puede ser calculada por:

$$\eta_{HB} = 0,73 \frac{t_{HB}}{t_{ref}} \quad [6]$$

t_{HB} es el tiempo de flujo del contenido intracelular de los hematíes y t_{ref} es el de la solución patrón (NaCl 36 g/dl). La viscosidad relativa (η_r) se define como el cociente entre la viscosidad sanguínea y la viscosidad plasmática, aunque puede también ser calculada mediante la ecuación descrita por Taylor¹¹¹:

$$\eta_r = [1 - Hf \cdot Tk]^{-1,5} \quad [7]$$

donde Hf es el valor hematócrito y Tk es el coeficiente de Taylor¹¹¹ calculado según la siguiente ecuación:

$$Tk = \frac{p + 0,4}{p + 1} \quad [8]$$

donde «p» es el cociente entre la viscosidad del contenido intraeritrocitario y la viscosidad del plasma.

Estadística

El análisis estadístico se realizó con el paquete informático BMDP Statistical Software (Universidad de California, Berkeley). Se aplicó el test de normalidad de Shapiro y Wilk's, test de Mann-Whitney y análisis de correlación de Kendall¹¹².

Resultados

En la tabla I se muestran los valores obtenidos en arteria y vena umbilicales. Como la aplicación del test de Shapiro y

Tabla I Valores medios en arteria y vena umbilicales; p es el nivel de significación en la comparación entre recién nacidos pretérmino y a término (test de Mann-Whitney-Wilcoxon)

	Arteria umbilical			Vena umbilical		
	Término	p	Pretérmino	Término	p	Pretérmino
Hemáticos (10 ⁹ /μl)	4,2 ± SD 0,6	(NS)	3,8 ± SD 1,1	4,2 ± SD 0,6	(NS)	3,8 ± SD 1,1
Hemoglobina (g/dl)	15,4 ± SD 1,4	(*)	13,9 ± SD 2,2	15,3 ± SD 1,5	(*)	14 ± SD 2,1
Hematócrito(%)	47 ± SD 5	(NS)	43 ± SD 8	47 ± SD 5	(NS)	43 ± SD 8
Eritropoyetina (mU/ml)	61,1 ± SD 43	(*)	22,4 ± SD 13	54,9 ± SD 45	(*)	16,7 ± SD 11,1
pO ₂ (mmHg)	18,4 ± SD 9,1	(NS)	18,4 ± SD 6,2	34,9 ± SD 15	(*)	27,5 ± SD 6,5
pCO ₂ (mmHg)	44,4 ± SD 9,1	(NS)	39,5 ± SD 6,9	37,9 ± SD 5,8	(*)	34,5 ± SD 5
pH	7,23 ± SD 0,1	(NS)	7,23 ± SD 0,05	7,3 ± SD 0,05	(*)	7,33 ± SD 0,04
Bicarbonato (mEq/l)	18,9 ± SD 3,4	(*)	18,6 ± SD 2,1	16,8 ± SD 2,7	(NS)	18,6 ± SD 1,5
Sodio (mEq/l)	134 ± SD 3	(NS)	133 ± SD 3	133 ± SD 5	(NS)	133 ± SD 3
Cloro (mEq/l)	103 ± SD 3,6	(NS)	105 ± SD 3	103 ± SD 4	(NS)	104 ± SD 5
Glucosa (mg/dl)	71 ± SD 30	(NS)	70 ± SD 32	82 ± SD 28	(NS)	65 ± SD 33
Urea (mg/dl)	25 ± SD 7	(NS)	23 ± SD 8	24 ± SD 7	(NS)	23 ± SD 8
Anion gap (mEq/l)	12,5 ± SD 5,6	(NS)	11,2 ± SD 4,4	11,2 ± SD 5,3	(NS)	9,2 ± SD 3,6
Osmolalidad (mOsm/kg)	283 ± SD 10	(**)	291 ± SD 37	285 ± SD 20	(NS)	288 ± SD 22
Osmolal gap (mOsm/kg)	0,96 ± SD 9,9	(***)	25 ± SD 13	6,5 ± SD 25,2	(NS)	11 ± SD 21,4
Viscosidad plasma (mPa.s)	0,91 ± SD 0,1	(NS)	0,88 ± SD 0,1	0,95 ± SD 0,1	(NS)	0,89 ± SD 0,05
Viscosidad intraeritrocítica (mPa.s)	3,04 ± SD 1	(NS)	2,98 ± SD 0,8	3,06 ± SD 1,3	(NS)	3,01 ± SD 0,9
Coefficiente de Taylor	0,85 ± SD 0,02	(NS)	0,85 ± SD 0,01	0,85 ± SD 0,02	(NS)	0,85 ± SD 0,01
Viscosidad relativa (mPa.s)	1,11 ± SD 0,03	(NS)	1,09 ± SD 0,04	1,11 ± SD 0,03	(NS)	1,09 ± SD 0,04

NS: no diferencias. (*) $p < 0,05$. (**) $p < 0,01$. (***) $p < 0,001$.

Wilk's permitió definir que el comportamiento de las variables no fue normal en todos los casos se procedió a la aplicación de tests de comparación y asociación no paramétricos.

Encontramos diferencias significativas entre los valores de eritropoyetina en recién nacidos prematuros y a término, tanto en vena como en arteria umbilicales; siendo los valores significativamente más altos al término de la gestación.

La realización del test de correlación de Kendall permite demostrar una asociación significativa entre edad gestacional y valores de eritropoyetina (Fig. 1). En recién nacidos a término encontramos una asociación significativa entre pO₂, pCO₂ y eritropoyetina (T=- 0,35; $p < 0,05$ para ambas variables). En el recién nacido a término la pO₂ y pCO₂ sanguíneas tienen un menor efecto regulador sobre la secreción de eritropoyetina (T=- 0,07; $p = NS$ y T= 0,18; $p = NS$, respectivamente). En el grupo de recién nacidos pretérminos encontramos una asociación significativa entre eritropoyetina y urea sanguínea (T= 0,47; $p < 0,05$), asociación que no pudimos observar en el grupo a término (T= 0,11; $p = NS$).

En ningún caso hemos encontrado diferencias arteriovenosas entre variables reológicas, de forma similar a lo referido en anteriores trabajos⁽¹³⁾. Ni la viscosidad plasmática, ni la viscosidad relativa sanguínea se relacionan en nuestra serie con la diferente secreción de eritropoyetina en el recién nacido.

Discusión

La eritropoyetina es una glicoproteína incapaz de cruzar la placenta desde la madre hacia el feto, lo que supone que toda la eritropoyetina detectada en cordón umbilical se debe exclusivamente a producción intrínseca fetal⁽¹⁴⁾. Nuestros resultados muestran mayores valores de eritropoyetina en el recién nacido al término de su gestación, con un incremento progresivo de la eritropoyetina fetal hasta el momento mismo del parto (Fig. 1). Los valores medios de eritropoyetina en cordón umbilical de recién nacidos a término se aproximan a los descritos por Lin y cols.⁽⁵⁾; estos autores obtienen un valor medio de 72,8 ± DS 12,1 mU/ml en recién nacidos de peso adecuado a su edad gestacional.

Las muestras de vena umbilical están artefactadas por el paso de la sangre a través de la placenta, donde se produce el intercambio de gases entre sangre fetal y materna. En este medio no vamos a poder evaluar adecuadamente la influencia de los gases sanguíneos y viscosidad del plasma sobre la secreción de eritropoyetina; para este fin, parecen más adecuadas las determinaciones en arteria umbilical. En el recién nacido a término encontramos una asociación significativa entre pO₂ y pCO₂ con la eritropoyetina de cordón umbilical. En los recién nacidos de menos de 37 semanas de edad gestacional no encontramos relaciones significativas entre eritropoyetina y gases de cordón umbi-

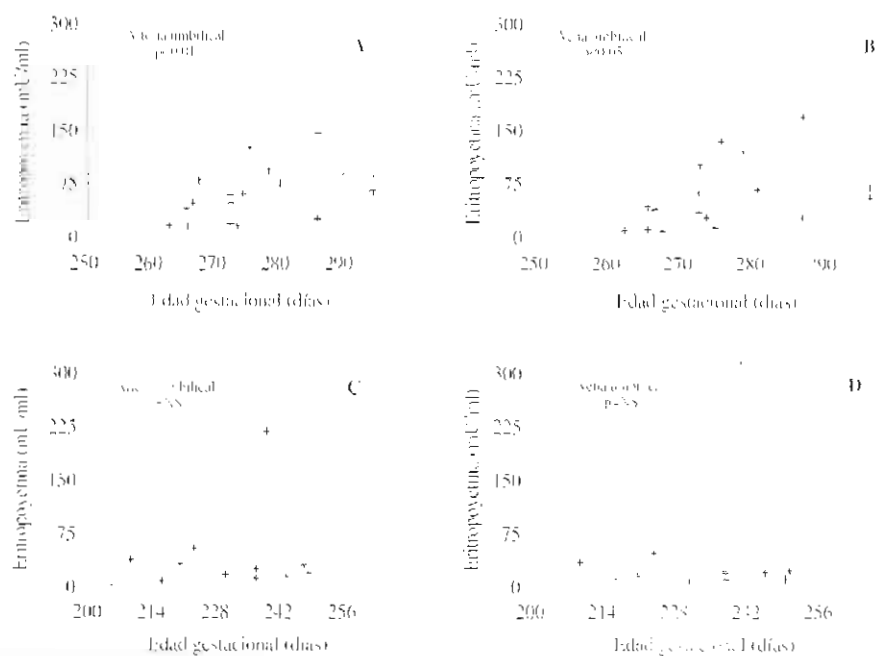


Figura 1. Asociación entre edad gestacional y eritropoyetina en cordón umbilical. Existen coeficientes de correlación significativos entre eritropoyetina de arteria y vena umbilicales con la edad gestacional sólo en recién nacidos a término (A, B); en los recién nacidos pretérmino no se observan relaciones significativas (C, D).

lial, lo que podría indicar menor sensibilidad en estos recién nacidos para la secreción de eritropoyetina frente al estímulo hipóxico. Las concentraciones de eritropoyetina al igual que la eritropoyesis de los recién nacidos prematuros muestran un incremento gradual durante la gestación, lo que indica que la eritropoyesis en el recién nacido prematuro está bajo el control de la eritropoyetina^{15,16}. Sin embargo, los mecanismos que contribuyen al establecimiento de la anemia de la prematuridad permanecen sin ser totalmente conocidos en la actualidad. La mayor proporción de hemoglobina F en el recién nacido prematuro y su mayor afinidad por el oxígeno contribuyen a que la disponibilidad tisular de oxígeno en el recién nacido prematuro sea diferente a la del adulto. Por otro lado, los niveles de eritropoyetina responden más a alteraciones en la curva de disociación O₂-Hemoglobina cuando hay proporciones crecientes de hemoglobina A¹⁷. En este sentido, para algunos autores¹⁸, el aumento de la disponibilidad tisular de oxígeno que se produce tras el parto con el inicio de la respiración, y aún más si se instaura una situación de hiperoxia, pueden ser factores que contribuyen al desarrollo de la anemia del prematuro al frenar la secreción de eritropoyetina.

La relación encontrada entre urea sanguínea y eritropoyetina en el recién nacido pretérmino, podría indicar un incremento del metabolismo proteico, que coincidiría con el estímulo de la eritropoyetina sobre la eritropoyesis. Sin embargo, la in-

existencia de relaciones similares en el recién nacido a término, donde la síntesis de eritropoyetina es más importante, parece indicar que los metabolitos del nitrógeno estimulan la secreción de eritropoyetina y producción de hematíes en el feto pretérmino.

La secreción de eritropoyetina que se inicia en el hígado fetal se desplaza progresivamente a lo largo del periodo gestacional hasta el riñón al final de la gestación, se pasa así de una secreción de baja sensibilidad a estímulos, a un período de alta sensibilidad a estímulos, fundamentalmente al estímulo hipóxico¹⁹. Pensamos que, además de la afinidad de la hemoglobina F por el oxígeno y el diferente cociente de extracción tisular de oxígeno del recién nacido prematuro, deben considerarse los diferentes umbrales de respuesta a la hipoxia del hígado fetal y del riñón; pudiéndose proponer en base a esta hipótesis un *tipo-fetal* de secreción de eritropoyetina O₂-independiente, que tendría lugar en el hígado y un *tipo-adulto* de secreción de eritropoyetina, O₂-dependiente, que tendría lugar en el riñón.

En base a nuestros resultados concluimos que los recién nacidos prematuros tienen niveles de eritropoyetina sanguínea más bajos que los recién nacidos a término. La secreción de eritropoyetina en el feto pretérmino es menos sensible al estímulo hipóxico; sin embargo, en el feto a término la hipoxia es el estímulo principal para la secreción de eritropoyetina. Estímulos diferentes del oxígeno podrían estar implicados en la secreción

Tabla II Resultados del análisis de correlación (test de Kendall) entre recién nacidos a término, T es el resultado del test de Kendall y p su nivel de significación estadístico.

	<i>Eritropoyetina</i>			
	Arteria umbilical	p	Vena umbilical	p
Edad gestacional	T = 0,39	(*)	T = 0,30	(*)
Hematíes arteria umbilical	T = -0,01	NS	T = -0,01	NS
Hematíes vena umbilical	T = 0,01	NS	T = 0,00	NS
Hemoglobina arteria umbilical	T = 0,13	NS	T = -0,01	NS
Hemoglobina vena umbilical	T = 0,13	NS	T = -0,01	NS
pO ₂ arteria umbilical	T = -0,35	(*)	T = -0,33	(*)
pO ₂ vena umbilical	T = -0,24	NS	T = -0,17	NS
pCO ₂ arteria umbilical	T = -0,35	(*)	T = -0,33	(*)
pCO ₂ vena umbilical	T = 0,23	NS	T = 0,21	NS
pH arteria umbilical	T = -0,06	NS	T = -0,04	NS
pH vena umbilical	T = 0,09	NS	T = 0,04	NS
Bicarbonato arteria umbilical	T = 0,09	NS	T = 0,10	NS
Bicarbonato vena umbilical	T = 0,12	NS	T = 0,09	NS
Anión gap arteria umbilical	T = -0,08	NS	T = 0,14	NS
Anión gap vena umbilical	T = -0,07	NS	T = -0,03	NS
Osmolalidad arteria umbilical	T = 0,27	NS	T = 0,23	NS
Osmolalidad vena umbilical	T = 0,24	NS	T = 0,12	NS
Osmolal gap arteria umbilical	T = 0,27	NS	T = 0,23	NS
Osmolal gap vena umbilical	T = 0,24	NS	T = 0,12	NS
Viscosidad plasma arteria u.	T = 0,01	NS	T = -0,04	NS
Viscosidad plasma vena u.	T = 0,11	NS	T = -0,04	NS
Viscosidad relativa arteria u.	T = 0,10	NS	T = -0,10	NS
Viscosidad relativa vena u.	T = 0,05	NS	T = -0,14	NS
Urea arteria umbilical	T = 0,11	NS	T = 0,23	NS
Urea vena umbilical	T = 0,20	NS	T = 0,23	NS

NS: no asociación. (*) $p < 0,05$. (**) $p < 0,01$.

Tabla III Resultados del análisis de correlación (test de Kendall) entre recién nacidos pretérmino, T es el resultado del test de Kendall y p su nivel de significación estadístico

	<i>Eritropoyetina</i>			
	Arteria umbilical	p	Vena umbilical	p
Edad gestacional	T = -0,01	NS	T = 0,13	NS
Hematíes arteria umbilical	T = 0,43	(*)	T = -0,18	NS
Hematíes vena umbilical	T = 0,44	(*)	T = -0,17	NS
Hemoglobina arteria umbilical	T = 0,13	NS	T = 0,04	NS
Hemoglobina vena umbilical	T = -0,13	NS	T = -0,01	NS
pO ₂ arteria umbilical	T = -0,07	NS	T = -0,14	NS
pO ₂ vena umbilical	T = -0,33	NS	T = -0,09	NS
pCO ₂ arteria umbilical	T = 0,18	NS	T = 0,03	NS
pCO ₂ vena umbilical	T = 0,19	NS	T = 0,00	NS
pH arteria umbilical	T = 0,21	NS	T = -0,03	NS
pH vena umbilical	T = -0,25	NS	T = 0,00	NS
Bicarbonato arteria umbilical	T = 0,31	NS	T = 0,06	NS
Bicarbonato vena umbilical	T = 0,06	NS	T = 0,09	NS
Anión gap arteria umbilical	T = -0,06	NS	T = -0,09	NS
Anión gap vena umbilical	T = 0,06	NS	T = -0,24	NS
Osmolalidad arteria umbilical	T = -0,21	NS	T = -0,03	NS
Osmolalidad vena umbilical	T = -0,38	NS	T = -0,38	NS
Osmolal gap arteria umbilical	T = -0,18	NS	T = 0,00	NS
Osmolal gap vena umbilical	T = -0,15	NS	T = -0,33	NS
Viscosidad plasma arteria u.	T = -0,27	NS	T = 0,14	NS
Viscosidad plasma vena u.	T = 0,03	NS	T = 0,09	NS
Viscosidad relativa arteria u.	T = -0,27	NS	T = 0,03	NS
Viscosidad relativa vena u.	T = -0,36	NS	T = -0,06	NS
Urea arteria umbilical	T = 0,47	(*)	T = 0,35	NS
Urea vena umbilical	T = 0,51	(*)	T = 0,39	(*)

NS: no asociación. (*) $p < 0,05$. (**) $p < 0,01$.

de eritropoyetina del feto pretérmino, observación también compartida por Haga y cols.⁽¹⁹⁾, quienes presuponen la existencia de mecanismos reguladores de la secreción de eritropoyetina diferentes a la hipoxia.

Agradecimientos:

«Colgada en mi pared tengo una talla japonesa, máscara de un demonio maligno, pintada de oro. Compasivamente miro las abultadas venas de la frente, que revelan el esfuerzo que cuesta ser malo.» (Bertolt Brecht)

A todos los hombres y mujeres buenos. A mis padres.

Bibliografía

1 Weatherall DJ, Bunch C. La sangre y los órganos hematopoyéticos. En: Fisiopatología. Principios biológicos de la enfermedad. Smith HJ, Thier SO (eds). Buenos Aires: Panamericana, 1988; págs 171-302.

2 Widness JA, Malone JA, Mufson RA. Impregnability of the ovine placenta to 35S-Recombinant erythropoietin. *Pediatr Res* 1989;25:649-651.

3 Lin CH, Ju SH, Wu CH. Umbilical plasma erythropoietin, hematocrits and their relationship to umbilical arterial blood gases, Apgar score and perinatal risk factors. *Acta Paediatr Sin* 1991;31:988-96.

4 Adamson JW, Finch CA. Hemoglobin function, oxygen affinity and erythropoietin. *Ann Rev Physiol* 1975;37:351-359.

5 Brown MS. Fetal and neonatal erythropoiesis. In: Developmental and neonatal hematology. Stockmann III JA, Pochedly C (eds). New York: Raven Press, 1988; págs. 39-56.

6 Ollis RK, Christensen RD. Recombinant erythropoietin compared with erythrocyte transfusion in the treatment of anemia of prematurity. *J Pediatr* 1991;119:781-788.

7 Emmerson AJ, Westwood NB, Rackham RA. Erythropoietin responsive progenitors in anemia of prematurity. *Arch Dis Child* 1991;66:810-811.

8 Stadler AA, Zilow EP, Linderkamp O. Blood viscosity and optimal hematocrit in marrow tubes. *Biorheol* 1990;27:779-788.

9. Uberos J, Muñoz A, Valenzuela A, Molina A, Ruiz C, Molina Font JA. Rheological behaviour of neonate blood at term with or without polycythemia: A study in 0,38 mm diameter tubes. *Clin Hemorheol* 1994;**14**:585-590.
10. Meiselman III. In vivo viscometry: effects of hemodilution. En: Hemodilution. Theoretical basis and clinical application. Messner K, Schmid-Schönbein H (eds). Karger: Basel, 1972; págs. 143-159.
11. Taylor GI. The formation of emulsions in definable fields of flow. *Proc R Soc* 1934;**146**:501-519.
12. Gibbons JD. Nonparametric methods for quantitative analysis. American Sciences Press. 2th edition. Ohio, 1985; págs. 157-173.
13. Muñoz A, Uberos J, Valenzuela A, Bonillo A, Molina A, Sánchez R, Molina Font JA. Plasma and internal erythrocyte viscosity in umbilical artery and vein of premature infants with and without acute asphyxia. *Clin Hemorheol* 1994;**14**:75-82.
14. Zanjan FD, Pixley JS, Slotnick N, Mackintosh FR, Ekhterae D, Clemons G. Erythropoietin does not cross the placenta into the fetus. *Pathobiol* 1993;**61**:211-215.
15. Thomas RM, Canning CE, Cotes PM. Erythropoietin and cord blood haemoglobin in the regulation of human fetal erythropoiesis. *Br J Obstet Gynaecol* 1983;**90**:795-800.
16. Meberg A. Haemoglobin concentrations and erythropoietin levels in appropriate and small for gestational age infants. *Scand J Haematol* 1980;**24**:162-168.
17. Stockman JA, García JJ, Oski FA. The anemia of prematurity: Factors governing the erythropoietin response. *N Engl J Med* 1977;**296**:647-650.
18. Brown MS. Physiologic anemia of infancy, normal red cell values and physiology of neonatal erythropoiesis. En: Developmental and neonatal hematology. Stockman III JA, Pochedly C (eds). New York: Raven Press, 1988; págs. 249-274.
19. Haga P, Cotes PM, Till JA. Is oxygen supply the only regulator the erythropoietin levels?