

## Artículo de investigación

# Glóbulos rojos nucleados y estado metabólico en recién nacidos con estado fetal no reactivo intraparto

*Umbilical nucleated red blood cells count and metabolic status in newborns with intrapartum fetal distress*

Eduardo Reyna-Villasmil<sup>1</sup> ✉ [RDLYC](#), Jorly Mejía-Montilla<sup>2</sup> ✉ [RDLYC](#), Joel Santos-Bolívar<sup>3</sup> ✉ [RDLYC](#), Duly Torres-Cepeda<sup>4</sup> ✉ [RDLYC](#), Nadia Reyna-Villasmil<sup>5</sup> ✉ [RDLYC](#), Andreina Fernández-Ramírez<sup>6</sup> ✉

## Fecha correspondencia:

Recibido: marzo 3 de 2016.

Revisado: marzo 6 de 2017.

Acceptado: abril 18 de 2017.

## Forma de citar:

Reyna-Villasmil E, Mejía-Montilla J, Santos-Bolívar J, Torres-Cepeda D, Reyna-Villasmil N, Fernández-Ramírez A. Glóbulos rojos nucleados y estado metabólico en recién nacidos con estado fetal no reactivo intraparto. Rev CES Med 2017; 31(1): 38-46.

## Open access

© Derecho de autor

Licencia creative commons

Ética de publicaciones

Revisión por pares

Gestión por Open Journal System

DOI: [http://dx.doi.org/10.21615/](http://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.31.1.4)

[cesmedicina.31.1.4](http://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.31.1.4)

ISSN 0120-8705

e-ISSN 2215-9177

Comparte



## Resumen

**Objetivo:** comparar el conteo de los glóbulos rojos nucleados en sangre de cordón umbilical y estado metabólico en recién nacidos con estado fetal no reactivo intraparto. **Métodos:** se eligieron pacientes de bajo riesgo con frecuencia cardíaca fetal normal al momento del ingreso para la atención del parto. Se determinó el conteo de glóbulos rojos nucleados, pH y déficit de base de la arteria y vena umbilical de recién nacidos con (grupo A) o sin diagnóstico (grupo B) de estado fetal no reactivo por cardiotocografía. **Resultados:** de las 200 muestras seleccionadas, 9,5 % pertenecían a recién nacidos con diagnóstico de estado fetal no reactivo debido a cambios en la cardiotocografía. 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 ( $p < 0,05$ ). El conteo de glóbulos rojos nucleados en los recién nacidos con estado fetal no reactivo fue  $11,47 \pm 4,93 \times 100$  leucocitos y en los recién nacidos sin estado fetal no reactivo fue de  $5,71 \pm 1,21 \times 100$  leucocitos ( $p < 0,05$ ). No se encontró una correlación significativa entre el conteo de glóbulos rojos nucleados 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 estado fetal no reactivo. **Conclusión:** los recién nacidos con estado fetal no reactivo intraparto tienen conteos más elevados de glóbulos rojos nucleados comparado con aquellos sin alteraciones.

**Palabras claves:** Glóbulos rojos nucleados, Recién nacido, Déficit de base, Estado fetal no reactivo.

## Abstract

**Objective:** To relate umbilical nucleated red blood cells count and metabolic status in newborns with intrapartum non-reassuring fetal state. **Materials and method:** All low-risk pregnant women with a normal fetal heart rate at admission to labor and delivery were eligible for participation. Nucleated red blood cells, pH, and base deficit of umbilical artery and vein newborn with (group A) or without diagnosis (Group B) of non-reassuring fetal state by cardiotocography. **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). Mean values of pH and umbilical

**Sobre los autores:**

1. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Servicio de Ginecología. Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela.

2. Doctora en Medicina. Profesora de la Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

3. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Servicio de Ginecología. Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela.

4. Doctora en Ciencias Médicas. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Servicio de Ginecología. Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela.

5. Doctora en Medicina. Profesora de la Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

6. Doctora en Medicina. Profesora de la Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

arterial and venous base deficit were significantly higher in group A than in group B ( $p < 0.05$ ). Nucleated red blood cells count was  $11.47 \pm 4.93 \times 100$  white cells in group A and  $5.71 \pm 1.21 \times 100$  white cells in group B ( $p < 0.05$ ). No significant correlation was found between nucleated red blood cells count and pH and umbilical arterial and venous base deficit values in the groups of newborns with and without intrapartum fetal distress ( $p = ns$ ). **Conclusion:** Newborns with non-reassuring fetal state have nucleated red blood cells count was higher than in newborns without alterations.

**Keywords:** Nucleated red blood cells, Newborn, Base déficit, Fetal distress.

## Introducción

La asfisia perinatal permanece como una causa importante de morbilidad y mortalidad alrededor del mundo y se conoce que complica entre 5 y 10 % de todos los partos (1). Generalmente, el estado del recién nacido se ha determinado por el puntaje de Apgar y los parámetros de los gases sanguíneos del cordón umbilical al momento del parto.

La determinación del estado ácido-base en la sangre del cordón umbilical es una herramienta retrospectiva utilizada 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 acidosis (2). Sin embargo, solo 40 % de los recién nacidos que presentan depresión respiratoria durante el parto son académicos (2,3).

Los glóbulos rojos nucleados son eritrocitos inmaduros que se encuentran en sangre periférica de los recién nacidos sanos. Inmediatamente después del parto se observa una rápida disminución en el número de células progenitoras hematopoyéticas en aquellos recién nacidos sanos (2).

Se ha sugerido el conteo de glóbulos rojos nucleados como marcador de hipoxia fetal intrauterina aguda - crónica y como predictor de resultante neonatal adversa (bajo puntaje de Apgar, acidemia neonatal y convulsiones neonatales de aparición temprana) (4-7). Su utilidad se basa en que cualquier evento hipóxico induce una respuesta compensatoria fetal en forma de una eritropoyesis exagerada, produciendo la salida de estos eritrocitos inmaduros a la circulación fetal, lo cual se correlaciona con la presencia de asfisia perinatal.

El objetivo de la investigación fue comparar los valores de glóbulos rojos nucleados en cordón umbilical y estado metabólico en recién nacidos con estado fetal no reactivo intraparto.

## Materiales y métodos

Estudio explicativo, prospectivo y transversal realizado con los datos de embarazadas en trabajo de parto en el Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela, entre enero de 2014 y noviembre del 2015. El comité de investigación y ética del hospital aprobó el estudio y se obtuvo consentimiento por escrito de todas las pacientes y se siguieron todas las normas éticas de la Declaración de Helsinki.

Se seleccionó un total de 200 embarazadas para la investigación. Basado en la diferencia supuesta de 50 % en los valores del conteo de glóbulos rojos nucleados y los

valores de pH y déficit de base en la sangre de la arteria y vena umbilical en estudio entre los grupos, se calculó que esta cantidad de sujetos era suficiente para satisfacer los cálculos de poder (alfa = 0,05 y beta = 0,20). Esto permitió rechazar la hipótesis nula que los valores del conteo de glóbulos rojos nucleados y otros parámetros estudiados no son diferentes entre los casos de estado fetal no reactivo y aquellos casos sin estado fetal no reactivo.

Inmediatamente después del parto y antes de la primera respiración del recién nacido a término (37-41 semanas de gestación), se obtuvo un segmento de cordón umbilical de cinco a ocho centímetros. Se realizaron mediciones del conteo de glóbulos rojos nucleados de la arteria umbilical, así como pH y déficit de base de la arteria y vena umbilicales.

Se incluyeron en la investigación todas las pacientes de bajo riesgo con frecuencia cardíaca fetal normal al momento del ingreso para la atención del parto. Se excluyeron las mujeres 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 del conteo de glóbulos rojos nucleados, pH y déficit de base. También se excluyeron a las pacientes que no aceptaron participar en la investigación.

Las mediciones fueron analizadas en los 15 minutos siguientes después del parto, puesto que el conteo de glóbulos rojos nucleados y pH no se alteran significativamente en este periodo de tiempo.

Los partos fueron atendidos por residentes y supervisados por un especialista. Las cardiocografías externa se realizaron durante la segunda fase del parto de forma continua y se clasificaron e interpretaron de acuerdo con las guías de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (8). Aquellos fetos con desaceleraciones recurrentes y tardías o severas y prolongadas con ausencia de variabilidad fueron considerados como no reactivos.

Se manejaron los datos en dos grupos: *grupo A*, aquellos recién nacidos con diagnóstico de estado fetal no reactivo debido a cambios en la cardiocografía y, *grupo B* los recién nacidos sin alteraciones.

Las mediciones fueron analizadas en los 15 minutos siguientes después del parto, puesto que el conteo de glóbulos rojos nucleados y pH no se alteran significativamente en este periodo de tiempo. Usando dos jeringas pre-heparinizadas se recolectó sangre de la arteria umbilical y luego de la vena umbilical. La sangre arterial fue colocada inmediatamente en tubos estériles con heparina o EDTA. El plasma fue separado por centrifugación y almacenada a -80 °C. Los glóbulos rojos nucleados se contaron de forma manual con microscopía de luz a 40X, para lo cual se extendió una gota de sangre sobre un portaobjeto y luego coloreada con la tinción de Wright. Sus valores se expresaron x 100 leucocitos, por dos observadores entrenados que desconocían los datos de las pacientes.

El pH y el déficit de base se determinaron utilizando un analizador estándar de gases en sangre (Rapidlab 860®, Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, EE. UU.). El déficit de base se calculó para el compartimiento sanguíneo usando el algoritmo:

$$\text{Déficit de base} = (1 - 0,014 \times \text{ctHb}) [(\text{cHCO}_3 - 24,8) + (1,43 \times \text{ctHb} + 7,7) * (\text{pH } 7,40)].$$

Se utilizó este algoritmo pues evidencia una asociación más cercana con la depresión neonatal que el déficit de base calculado para el compartimiento extracelular (9). La acidosis metabólica al nacer se definió como pH < 7,05 y déficit de base mayor de 12 mmol/l en la arteria umbilical (10).

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 que presentaron distribuciones diferentes a la normal con la prueba U de Mann-Whitney. Las variables cualitativas se analizaron con la prueba de 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 200 muestras de cordón umbilical. La edad materna promedio fue de  $27,8 \pm 2,2$  años y de la edad gestacional fue de  $38,4 \pm 0,9$  semanas. El peso promedio de los recién nacidos al nacer fue de  $3\,212 \pm 279$  gramos. El 55,5 % de los recién nacidos eran de sexo masculino y 75,5 % de los partos fue por vía vaginal.

El 9,5 % fueron recién nacidos con diagnóstico de estado fetal no reactivo debido a cambios en la cardiocografía (grupo A). No se encontraron diferencias en la edad materna, edad gestacional, peso al nacer y distribución por sexo de los recién nacidos entre ambos grupos (cuadro 1). Se observó una diferencia significativa en el tipo de parto, ya que 17 de los 19 recién nacidos (89,4 %) con estado fetal no reactivo nacieron por parto abdominal comparado con 32 de los 149 recién nacidos vivos (17,6 %) del grupo que no presentó estado fetal no reactivo ( $p < 0,05$ ).

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 del B ( $p < 0,05$ ).

**Cuadro 1.** Características de los grupos

	<b>Grupo A</b> Con estado fetal no reactivo (n = 19)	<b>Grupo B</b> Sin estado fetal no reactivo (n = 181)	<b>p</b>
Edad materna (años)	27,8 $\pm$ 2,4	27,8 $\pm$ 2,2	ns
Edad gestacional (sem.)	38,5 $\pm$ 0,8	38,4 $\pm$ 0,9	ns
Peso al nacer (gr)	3179 $\pm$ 250	3216 $\pm$ 282	ns
Sexo femenino (%)	57,9	56,9	ns
Parto abdominal (%)	88,5	17,7	<
Parto vaginal (%)	11,5	82,3	0,05

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 del B ( $p < 0,05$ ). El conteo de los glóbulos rojos nucleados en los recién nacidos con estado fetal no reactivo fue de  $11,47 \pm 4,93 \times 100$  leucocitos (rango 2 - 21  $\times 100$  leucocitos) y en los recién nacidos sin estado fetal no reactivo (grupo B) fue de  $5,71 \pm 1,21 \times 100$  leucocitos (rango 2 - 8  $\times 100$  leucocitos;  $p < 0,05$ ) (cuadro 2).

No se encontró una correlación significativa entre los valores de glóbulos rojos nucleados 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 estado fetal no reactivo.

**Cuadro 2.** Valores de glóbulos rojos nucleados en la sangre de cordón umbilical y estado metabólico

	<b>Grupo A</b> <i>Con estado fetal no reactivo</i> (n = 19)	<b>Grupo B</b> <i>Sin estado fetal no reactivo</i> (n = 181)	<b>Valor p</b>
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
Glóbulos rojos nucleados (x 100 leuc.)	11,47 ± 4,93	5,71 ± 1,21	< 0,05

## Discusión

Estos resultados demuestran que los recién nacidos con estado fetal no reactivo intraparto presentan conteos más altos de glóbulos rojos nucleados en sangre de cordón umbilical que los recién nacidos sin sufrimiento. También se encontró que los valores de glóbulos rojos nucleados no se correlacionaron con el pH y el déficit de base de la arteria y vena umbilical en los recién nacidos de ambos grupos.

Estos resultados demuestran que los recién nacidos con estado fetal no reactivo intraparto presentan conteos más altos de glóbulos rojos nucleados en sangre de cordón umbilical que los recién nacidos sin sufrimiento.

La presencia de glóbulos rojos nucleados en la sangre de cordón umbilical es un hallazgo común en la mayoría de los recién nacidos a término sanos. Sin embargo, en raras ocasiones se encuentran en concentraciones superiores a 10 por 100 leucocitos (4,6,11). Hanlon-Ludberg *et al.* (6) encuentran que el conteo promedio de glóbulos rojos nucleados en la sangre de cordón umbilical de embarazos simples a término es de 8,55 por 100 leucocitos con una desviación estándar de hasta un tercio del valor de la media. Se ha reportado que la edad gestacional al momento del parto y el peso de los recién nacidos al nacer puede afectar dicho conteo (4,12). Sin embargo, en esta investigación no se encontraron diferencias en los dos grupos con relación a la edad gestacional o peso al nacer, excluyendo el posible efecto de estas variables.

Este estudio examinó la relación entre el estado metabólico del recién nacido y el conteo de glóbulos rojos nucleados y encontró que su número se incrementa en los recién nacidos en respuesta a la asfixia fetal determinada por alteraciones de los cardiotocogramas. Estos hallazgos son consistentes con investigaciones previas que apoyan el papel del conteo de glóbulos rojos nucleados como indicador de asfixia fetal (4,13,14).

Otros estudios han reportado una asociación entre el conteo elevado de glóbulos rojos nucleados en el cordón umbilical, acidemia intrauterina, complicaciones perinatales a corto plazo y alteraciones neurológicas a largo plazo (6,7). Así mismo, han documentado una asociación entre las alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal y la resultante adversa perinatal (15,16). Por lo tanto, es de esperar que exista una asociación entre las alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, sufrimiento fetal y la elevación del conteo de glóbulos rojos nucleados.

Los resultados apuntan a que el conteo de glóbulos rojos nucleados no se correlaciona con el pH y el exceso de base de la arteria y vena umbilical en ninguno de los grupos. Investigaciones previas han encontrado correlaciones significativas entre los

valores de glóbulos rojos nucleados, pH y déficit de base en embarazos complicados con diabetes (17), preeclampsia (18,19), restricción del crecimiento intrauterino del feto (11) y variaciones anormales de la frecuencia cardíaca fetal antes y durante el parto (20).

Los hallazgos de esta investigación pueden ser explicados por datos que han cuestionado si la hipoxia es el único mecanismo responsable del aumento de los valores de glóbulos rojos nucleados. Las causas de este aumento pueden ser multifactoriales con diferentes vías fisiopatológicas involucradas como el estrés oxidativo o la inflamación (4). Además, el pH en sangre de las muestras obtenidas del cordón umbilical es susceptible a cambios agudos durante y después del parto y es un pobre predictor de morbilidad neonatal o discapacidad a largo plazo. Por otra parte, la elevación del conteo de glóbulos rojos nucleados en el cordón umbilical solo se observará si la lesión hipóxica ocurre mucho antes del inicio del parto.

Saracoglu *et al.* (21) investigan las variaciones en el conteo de glóbulos rojos nucleados en la hipoxia fetal aguda y crónica, demostrando elevaciones significativas en el conteo, tanto en los casos de sufrimiento fetal agudo como crónico. Sin embargo, el aumento en el conteo fue más sobresaliente en el grupo de sufrimiento fetal crónico.

Los hallazgos de esta investigación pueden ser explicados por datos que han cuestionado si la hipoxia es el único mecanismo responsable del aumento de los valores de glóbulos rojos nucleados.

Como se demostró previamente (4), mientras mayor es el tiempo del estímulo hipóxico, mayor será el conteo de glóbulos rojos nucleados. Los hallazgos de la investigación pueden explicarse por la presencia de lesiones placentarias sub-agudas o crónicas que producen eventos hipóxicos agudos que llevan a ligeras elevaciones en el conteo de glóbulos rojos nucleados (20).

Sin embargo, el tiempo necesario para producir elevación en dicho conteo aún es desconocido, pero parece ser relativamente corto en vista de la rápida respuesta al evento hipóxico agudo (14). Una posible explicación para estos hallazgos son los diferentes mecanismos de liberación a la circulación de glóbulos rojos nucleados asociados a la hipoxia (22). Se ha sugerido que la epinefrina puede modular la eritropoyesis y estimular la liberación de los glóbulos rojos nucleados (23). La hipoxemia fetal aguda produce liberación de glóbulos rojos nucleados y linfocitosis en menos de dos horas, sin relación con la eritropoyesis (24,25).

Debido al diseño del estudio, se evaluaron los valores de glóbulos rojos nucleados al momento del parto y los resultados de la investigación reflejan el impacto de los factores que afectan al feto con estado no reactiva *in utero*. Después del nacimiento, los valores son afectados por intervenciones postnatales (oxigenación, esteroides). Se deben realizar entonces estudios longitudinales para determinar el impacto de estas intervenciones en el conteo de globulos rojos nucleados.

Otra limitación potencial de este estudio es el tamaño relativamente pequeño de casos en el grupo con estado fetal no reactivo, debido a la aplicación de criterios de inclusión rigurosos y condiciones propias de los casos seleccionados que dificultó la selección de un mayor número de pacientes. Por otra parte, dado el diseño del estudio para la evaluación de los casos seleccionados, no es posible determinar si los hallazgos de esta investigación son causa o efecto de las alteraciones de la reactividad fetal. Sin embargo, estos resultados pueden tener utilidad para el seguimiento a mediano y largo plazo de los neonatos con alteraciones de la reactividad fetal.

La determinación del conteo de glóbulos rojos nucleados en la sangre del cordón umbilical es una prueba sencilla, cuya muestra se puede obtener de forma no invasiva y puede ser utilizado como un indicador de complicaciones neonatales.

## Conclusión

Los recién nacidos con estado fetal no reactivo intraparto tienen valores más elevados de glóbulos rojos nucleados comparado con los recién nacidos sin alteraciones y que no existe correlación entre estos valores y los parámetros de estado ácido-base en los vasos umbilicales de los recién nacidos con y sin estado fetal no reactivo.

La determinación del conteo de glóbulos rojos nucleados en la sangre del cordón umbilical es una prueba sencilla, cuya muestra se puede obtener de forma no invasiva y analizada por personal con equipos disponibles en la mayoría de los hospitales. El conteo es un marcador de asfixia intraparto aguda e hipoxia preparto crónica y puede ser utilizado como un indicador de complicaciones neonatales.

## Bibliografía

1. Zupan Simunek V. Definition of intrapartum asphyxia and effects on outcome. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2008;37 Suppl 1:S7-15. <http://www.em-con-sulte.com/article/209769/alertePM>
2. Borruto F, Comparetto C, Treisser A. Prevention of cerebral palsy during labour: role of foetal lactate. *Arch Gynecol Obstet*. 2008;278(1):17-22. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00404-007-0531-1>
3. 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(10):1263-9. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3109/00016349.2010.513426/abstract;jsessionid=929881EAA68570238410B3E5EBF16A5E.f04t03>
4. Phelan JP, Kirkendall C, Korst LM, Martin GI. Nucleated red blood cell and platelet counts in asphyxiated neonates sufficient to result in permanent neurologic impairment. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2007;20(5):377-80. <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14767050701232596?journalCode=ijmf20>
5. Silva AM, Smith RN, Lehmann CU, Johnson EA, Holcroft CJ, Graham EM. Neonatal nucleated red blood cells and the prediction of cerebral white matter injury in preterm infants. *Obstet Gynecol*. 2006;107(3):550-6.
6. Hanlon-Lundberg KM, Kirby RS. Nucleated red blood cells as a marker of acidemia in term neonates. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(1):196-201.
7. Blackwell SC, Refuerzo JS, Wolfe HM, Hassan SS, Berry SM, Sokol RJ, et al. The relationship between nucleated red blood cell counts and early-onset neonatal seizures. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(6):1452-7. <http://www.ajog.org/article/S0002-9378%2800%2916194-0/abstract>
8. 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):1-6. <http://www.ijgo.org/article/S0020-7292%2810%2900150-5/abstract>
9. 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(6):1651-6. <http://www.ajog.org/article/S0002-9378%2806%2900683-1/abstract>

10. East CE, Leader LR, Sheehan P, Henshall NE, Colditz PB, Lau R. Intrapartum fetal scalp lactate sampling for fetal assessment in the presence of a non-reassuring fetal heart rate trace. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;5:CD006174. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006174.pub3/abstract>
11. Axt-Flidner R, Hendrik HJ, Schmidt W. Nucleated red blood cell counts in growth-restricted neonates with absent or reversed-end-diastolic umbilical artery velocity. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2002;29(4):242-6.
12. Boskabadi H, Maamouri G, Sadeghian MH, Ghayour-Mobarhan M, Heidarzade M, Shakeri MT, et al. Early diagnosis of perinatal asphyxia by nucleated red blood cell count: a case-control study. *Arch Iran Med.* 2010;13(4):275-81. <http://www.ams.ac.ir/AIM/NEWPUB/10/13/4/005.pdf>
13. Ferber A, Minior VK, Bornstein E, Divon MY. Fetal "nonreassuring status" is associated with elevation of nucleated red blood cell counts and interleukin-6. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(5):1427-9. <http://www.ajog.org/article/S0002-9378%2805%2900052-9/abstract>
14. Zapata Vazquez RE, Coetzee A, Harlock E, Simmerson M, Cohen MC. Measurement of nucleated red blood cells in the peripheral blood as a marker of hypoxia in sudden unexpected death in infancy. *J Clin Pathol.* 2015;68(9):718-22. <http://jcp.bmj.com/content/68/9/718.long>
15. Roy KK, Baruah J, Kumar S, Deorari AK, Sharma JB, Karmakar D. Cesarean section for suspected fetal distress, continuous fetal heart monitoring and decision to delivery time. *Indian J Pediatr.* 2008;75(12):1249-52. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12098-008-0245-9>
16. Martin A. Fetal heart rate during labour: definitions and interpretation. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2008;37 Suppl 1:S34-45. <http://www.em-consulte.com/article/209764/alertePM>
17. Namavar Jahromi B, Ahmadi N, Cohan N, Jahromi MR. Comparison of the umbilical artery blood gas, nucleated red blood cell, C-reactive protein, and white blood cell differential counts between neonates of diabetic and nondiabetic mothers. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2011;50(3):301-5. <http://www.tjog-online.com/article/S1028-4559%2811%2900051-9/abstract>
18. Faraji Darkhaneh R, Ghanbari A, Asgharnia M, Kian M. Comparison of nucleated red blood cells in the umbilical cord of term neonates in healthy women and women with preeclampsia. *Iran J Reprod Med.* 2013;11(1):25-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3941383/>
19. Bayram F, Ozerkan K, Cengiz C, Develioğlu O, Cetinkaya M. Perinatal asphyxia is associated with the umbilical cord nucleated red blood cell count in pre-eclamptic pregnancies. *J Obstet Gynaecol.* 2010;30(4):383-6. <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/01443611003706928?journalCode=ijog20#.Vtg05stBlqQ>
20. Redline RW. Elevated circulating fetal nucleated red blood cells and placental pathology in term infants who develop cerebral palsy. *Hum Pathol.* 2008 Sep;39(9):1378-84. <http://www.humanpathol.com/article/S0046-8177%2808%2900063-4/abstract>



21. Saraçoglu F, Sahin I, Eser E, Göl K, Türkkani B. Nucleated red blood cells as a marker in acute and chronic fetal asphyxia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000;71(2):113-8. [http://www.ijgo.org/article/S0020-7292 %2800 %2900259-9/abstract](http://www.ijgo.org/article/S0020-7292%2800%2900259-9/abstract)
22. Kovalak EE, Dede FS, Gelisen O, Dede H, Haberal A. Nonreassuring fetal heart rate patterns and nucleated red blood cells in term neonates. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(5):1005-9. [http://link.springer.com/article/10.1007 %2Fs00404-010-1517-y](http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00404-010-1517-y)
23. Song H, Vita M, Sallam H, Tehranchi R, Nilsson C, Sidén A, et al. Effect of the Cdk-inhibitor roscovitine on mouse hematopoietic progenitors in vivo and in vitro. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007;60(6):841-9. [http://link.springer.com/article/10.1007 %2Fs00280-007-0431-x](http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00280-007-0431-x)
24. Naeye RL, Shaffer ML. Postnatal laboratory timers of antenatal hypoxemic-ischemic brain damage. *J Perinatol*. 2005;25(10):664-8. <http://www.nature.com/jp/journal/v25/n10/full/7211367a.html>
25. Redline RW. Disorders of placental circulation and the fetal brain. *Clin Perinatol*. 2009;36(3):549-59. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0095510809000244>