
ARTÍCULOS ORIGINALES

- 104 V. Farfalli
M. Passadore
A. Esteban
B. Allende Pinto
H. Allende Pinto
M. Jofré

Comparación de los valores de cortisol en sangre de cordón umbilical en pacientes con trabajo de parto inducido y espontáneo

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Sanatorio Allende.
Córdoba. Argentina.

Correspondencia:
Dra. V. Farfalli.
Avda. Hipólito Yrigoyen, 384.
5000 Córdoba. Argentina.

Fecha de recepción: 10/10/01
Aceptado para su publicación: 13/2/02

Comparison of cortisol levels in umbilical cord blood in patients in induced and spontaneous labor

V. Farfalli, M. Passadore, A. Esteban, B. Allende Pinto,
H. Allende Pinto, M. Jofré. Comparación de los niveles de cortisol en sangre de cordón umbilical en pacientes con trabajo de parto inducido y espontáneo. *Prog Obstet Ginecol* 2002;45(3):104-111.

RESUMEN

Objetivo: Observar si existe alguna variación del cortisol fetal medido en sangre de cordón umbilical entre trabajos de partos desencadenados espontáneamente y trabajos de partos inducidos con prostaglandinas.

Material y método: Se estudiaron 73 embarazadas que concurrieron al Sanatorio Allende desde el 1 de julio al 30 de octubre de 1999. La mayoría eran primigestas, primíparas de 39 ± 1 semanas de gestación, y con una edad promedio de $27,3 \pm 5,2$ años. Todas cursaron embarazos normales. Se tuvo en cuenta las horas de trabajo de parto, la medicación, la inducción (considerando la dosis de misoprostol administrada), la frecuencia y la duración de las contracciones, las complicaciones del parto, el sexo, el test de Apgar y la hora de nacimiento del recién nacido. El grupo control incluyó a embarazadas con trabajos de parto espontáneos, y el grupo experimental los inducidos, comparándose los valores de cortisol en sangre fetal.

Resultados: Se observó, analizando ambos grupos, una mayor edad materna en los partos inducidos, una menor proporción de primigestas, un menor promedio de semanas de gestación, un mayor número de embarazos de más de 40 semanas, una mayor duración del trabajo de parto, una menor utilización de oxitocina, un mayor uso de bromuro de hioscina, una mayor cantidad de episodios de polisistolia, hiperdinamia y más circulares de cordón. Al ser estas variables distintas en ambos grupos, se realizó un proceso de ajuste, con lo cual se observó una ligera diferencia no significativa con respecto a las horas de trabajo de parto y las semanas de gestación. No hubo diferencias significativas con respecto a la variable inducción. Como único punto, cabe resaltar el valor de cortisol en referencia a la paridad (las primigestas más elevado) y el sexo del feto (el femenino más elevado) tomando a ambos grupos como uno, al realizar el proceso de ajuste de las diferencias.

Conclusiones: No se evidencia diferencia significativa en trabajos de partos inducidos con

prostaglandinas con respecto a los espontáneos. Al ajustar las diferencias entre ambos grupos, se observó un aumento del cortisol significativo en fetos de sexo femenino (atribuible al azar) y, de igual modo, en primigestas, pudiéndose explicar a causa de que el período expulsivo es más largo.

PALABRAS CLAVE

Partos espontáneos. Partos inducidos. Cortisol. Estrés fetal.

ABSTRACT

Purpose: To observe if exist any kind of variation in levels of fetal cortisol in umbilical cord blood, between spontaneous labors and those that are induce with prostaglandines.

Methods and material: We studied 73 pregnant women that consulted in our institution between 7/1/99 and 10/30/99. Most of them were primigravida, primipare, with 39 ± 1 weeks of gestation, and with an age average of $27,3 \pm 5,2$ years. All of them underwent a normal pregnancy.

The data that was registered were: hours of labor, medication, induction (specifying doses of misoprostol), frequency and last of the uterine contractions, complications, sex, apgar, hour of birth. The control group consisted of pregnant women with spontaneous labor and the study group those with induced labor, comparing cortisol levels in fetal umbilical cord blood between both groups.

Results: We observed in the study group a larger maternal age, less proportion of primigest, less average of gestation weeks, a high number of pregnancy with more than 40 weeks, longer labors, less use of oxytocine and hioscine bromure, more episodes of polissistolia and hiperdinamia and more umbilical cord circular. All this variables are different in both groups, for that reason we made an adjustment between them, with statistic procedure and, as a result of that, we found a small non significant difference in the variable hours of labor, and weeks of gestation. There was

no significant difference in the variable induction. We found also that the levels of cortisol in the variable parity, primigravida had significantly elevated levels, and in the variable sex of the fetus, female had significantly elevated levels, also; taking both groups as one with the adjustment process.

Conclusions: There is no significant difference between induced labors and spontaneous labors. With the adjustment of the variables we observed a high level of cortisol in female fetuses and in primigest.

KEY WORDS

Spontaneous labor. Induced labor. Cortisol. Fetal stress.

INTRODUCCIÓN

El cortisol es una hormona que se libera junto con adrenalina, renina, angiotensina y opioides endógenos en situaciones de estrés fetal, originado principalmente por hipoxemia⁹. También esta hormona se asocia a la sucesión de acontecimientos que desencadena el trabajo de parto.

Durante un trabajo de parto el feto sufre este tipo de consecuencias, al soportar la falta de aporte de oxígeno generada por el proceso de perfusión placentaria que rige en este momento, basada en la circulación del flujo sanguíneo desde la madre hacia el feto durante el período de relajación uterina y, posteriormente, una disminución del paso del mismo ante una contracción o aumento del tono uterino. A medida que el trabajo de parto progresa, dichas contracciones aumentan en frecuencia y amplitud, lo que conlleva una disminución de los intervalos de aporte sanguíneo para una buena recuperación metabólica, produciendo una disminución gradual del pH. Este proceso representaría un estrés fisiológico, pero cualquier acontecimiento que modifique este mecanismo podría causar un compromiso del bienestar fetal^{3,10}.

Hoy en día es una práctica habitual en nuestro medio y en otras partes del mundo inducir el mecanismo de trabajo de parto de forma artificial, mediante el empleo de prostaglandinas. Es frecuente

observar que esta sustancia, en cierta forma, produce una dinámica más intensa de lo habitual en frecuencia y amplitud. Ante dicho efecto, nos abocamos a este estudio para comparar el estrés fisiológico y el producido por las prostaglandinas, midiendo el cortisol en sangre de cordón umbilical en el momento del parto, para valorar las diferencias entre estas dos situaciones.

MATERIAL Y MÉTODO

Se estudiaron en forma longitudinal, prospectiva, observacional y no experimental 73 mujeres embarazadas que fueron asistidas para trabajo de parto en el Sanatorio Allende de la ciudad de Córdoba, en un período que abarcó desde el 1 de julio al 30 de octubre de 1999. Las embarazadas fueron estudiadas a través de una ficha de recolección de datos, donde se evaluaron las siguientes características: edad, gestas, parás, abortos, semanas de gestación por FUM o por ecografía si la primera era incierta, antecedentes obstétricos, si se realizó inducción con prostaglandinas, junto con la hora de comienzo de la misma y con cuántos microgramos, cervicograma, horas de trabajo de parto, frecuencia de contracciones uterinas y duración de las mismas, fármacos utilizados, vitalidad fetal y, por último, complicaciones del parto en sí. Con respecto al recién nacido, se evaluó el sexo, el test de Apgar y la hora de nacimiento. En el momento del corte del cordón umbilical se procedió a la toma de una muestra de sangre del cordón, en tubos de plástico con cristales aceleradores de coagulación utilizados para muestras de plasma. Los mismos fueron enviados en un período máximo de 30 min al laboratorio central para analizar los valores de cortisol empleando la técnica de radioinmunoanálisis.

Se excluyeron embarazadas con menos de 35 semanas de gestación y que hubieran cursado con alguna enfermedad asociada como diabetes, preeclampsia, retraso de crecimiento intrauterino, etc. Para la inducción se utilizó misoprostol en dosis única de 200, o 150, 100 y 50 µg, por vía vaginal, en dosis seriadas, obtenidas a través del fraccionamiento de la pastilla (con lo cual no nos aseguramos la exacta cantidad de µg utilizada). Se observó cuidadosamente la intensidad y la frecuencia de la dinámica uterina, considerándose como polisistolia la aparición

de más de 5 contracciones en 10 min durante más de 20 min, e hiperdinámica la presencia de contracciones de más de 1 min de duración⁷. Las pacientes fueron monitorizadas en forma intermitente evaluando la vitalidad y el bienestar fetal mediante monitorización cardiotocográfica. Durante el trabajo de parto se utilizó medicación para la regulación de la dinámica, como bromuro de hioscina (antiespasmódico), sulfato de magnesio, nalbufina (analgesico) y oxitocina. Se registraron las complicaciones como circulares de cordón, nudo real de cordón, meconio, etc. Con respecto al recién nacido, se determinó el sexo, el Apgar al primer y a los 5 min y la hora de nacimiento, teniendo en cuenta que el cortisol fetal sufre una variación circadiana en sus valores plasmáticos durante las 24 h del día⁹.

Considerando que nos hemos basado en la bibliografía para establecer el cortisol como marcador de estrés fetal, y que en los trabajos de parto dicha hormona aumenta en forma fisiológica, recolectamos muestras de sangre fetal de cordón en 10 fetos nacidos por cesárea programada. Registramos dichos valores, y el promedio del valor de los mismos fue de 4,78.

Este dato fue considerado como un valor aproximado de cortisol en estado de fase latente preparto, confirmándose en la bibliografía.

El estudio estadístico para las variables en escala continua o discreta fueron expresadas como media aritmética (promedio) \pm 1 desviación estándar, o bien como mediana y rango intercuartílico (RIC), respectivamente.

Los métodos estadísticos de contraste, según cada caso en particular, se mencionan al pie de la tabla 1.

Para el contraste de 3 o más medias se utilizó el análisis de la variancia (ANOVA) de una vía, con Bonferroni como prueba *post hoc*; mientras que para dos medias por defecto se aplicó el test de la t de Student bilateral.

Se utilizaron técnicas de regresión lineal múltiple para el cálculo de coeficientes de regresión y para la identificación de factores independientes significativos relacionados con el cortisol fetal.

RESULTADOS

En el presente trabajo se analizó el cortisol fetal de 35 partos inducidos (grupo experimental, GE) y

Tabla 1 Variables preparto, intraparto y neonatológicas, valores característicos de la serie y diferencias entre grupo problema y control que puedan afectar la validez interna de los resultados

Factores	Serie completa	Parto inducido	Parto espontáneo	p
Edad promedio ± DE (años)	27,3 ± 5,2	28,1 ± 4,9	26,5 ± 5,5	0,17 ^a
Gestas medianas (RIC)	1 (1-2)	2 (1-2)	1 (1-2)	0,40 ^b
Paras mediana (RIC)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0,79 ^b
Primigesta, % (n)	53,4% (39)	45,7% (16)	60,5% (23)	0,20 ^c
Primípara, % (n)	58,9% (43)	54,3% (19)	63,2% (24)	0,44 ^c
Aborto previo, % (n)	11,0% (8)	14,3% (5)	7,9% (3)	0,47 ^d
Semanas de gestación, promedio	38,7 ± 1,0	39,0 ± 0,8	38,5 ± 1,3	0,05 ^e
40 Semanas de gestación (%)	20,5% (15)	31,4% (11)	10,5% (4)	0,05 ^d
Hora mediana trabajo de parto	17:47 (15:00-19:13)	15:35 (14:15-17:10)	13:50 (9:18-18:46)	0,13 ^b
Trabajo de parto promedio (h)	4:20 ± 2:25	4:50 ± 1:39	3:50 ± 2:55	0,05 ^b
Fármacos				
Bromuro de hioscina (%)	19,2% (14)	34,3% (12)	5,3% (2)	0,005 ^d
Oxitocina (%)	24,7% (18)	11,4% (4)	36,8% (14)	0,05 ^d
Sulfato de magnesio	16,4% (12)	17,1% (6)	15,8% (6)	0,88 ^d
Nalbufina	1,4% (1)	—	2,6% (1)	1,00 ^c
Polisistolia	39,7% (29)	48,6% (17)	31,6% (12)	0,14 ^d
Hiperdinámica	5,5% (4)	8,6% (3)	2,6% (1)	0,34 ^c
Circular de cordón (%)	8,2% (6)	14,3% (5)	2,6% (1)	0,09 ^c
Méconio (%)	4,1% (3)	2,9% (1)	5,3% (2)	1,00 ^c
Feto masculino (%)	61,6% (45)	54,3% (19)	68,4% (26)	0,22 ^d
Apgar 1' < 8 (%)	26,0% (19)	25,7% (9)	26,3% (10)	0,95 ^d
Apgar 5' < 9 (%)	19,2% (14)	17,1% (6)	21,1% (8)	0,67 ^d
Cortisol fetal (sin ajuste)	10,47 ± 5,64	10,83 ± 6,03	10,13 ± 5,43	0,60 ^a
Cortisol fetal (con ajuste)	10,47 ± 5,64	10,47 ± 5,88	10,46 ± 5,49	0,99 ^a

^aTest de Student (variancias homogéneas). ^bS.R. Wilcoxon. ^cTest exacto de Fisher (TEF) bilateral. ^d χ^2 con 1 grado de libertad. ^eTest de Student (variancias no homogéneas).

38 partos espontáneos (grupo control, GC), sumando 73 casos la serie completa. En el grupo experimental se consideraron dos niveles de dosificación, misoprostol 50-150 mg (n = 10) en dosis seriadas de 50 µg y misoprostol 200 mg (n = 25) en dosis única.

En la tabla 1 se recogen los valores característicos de la serie, GE y GC, en cuanto a variables preparto, intraparto y neonatológicas. Este análisis tiene como finalidad presentar las características generales de nuestra población de partos normales, e identificar variables que pudieran estar con distinto peso o carga entre los grupos de contraste. Nuestra población de partos normales se caracterizó por una edad materna promedio de 27,3 ± 5,2 años, 53,4% primigesta, 59% primípara, 39 ± 1 semanas de gestación, con 4:20 h de promedio de trabajo de parto, y un 80,8% de recién nacidos con Apgar adecuado a los 5 min (tabla 1).

El GE presentó una edad materna promedio ligeramente mayor (p = 0,17), en menor proporción primigestas (p = 0,20), con un menor promedio de semanas de gestación (p < 0,05), mayor frecuencia de pacientes con 40 o más semanas de gestación (p < 0,05), una mayor duración del trabajo de parto (p < 0,05), una mayor utilización de bromuro de hioscina (p < 0,005), menor uso de oxitocina (p < 0,05) y una mayor tendencia a presentar polisistolia (p = 0,14), hiperdinámica (p = 0,34) y circular de cordón (p = 0,09).

El valor promedio de cortisol fetal fue similar en ambos grupos (10,8 ± 6,0 y 10,1 ± 5,4, respectivamente; p = 0,60), a pesar de las diferencias observadas en la comparación de las mismas.

Se debe considerar que un número importante de variables se encuentran entonces con distinto peso en un grupo dado respecto de otro (grupos en des-

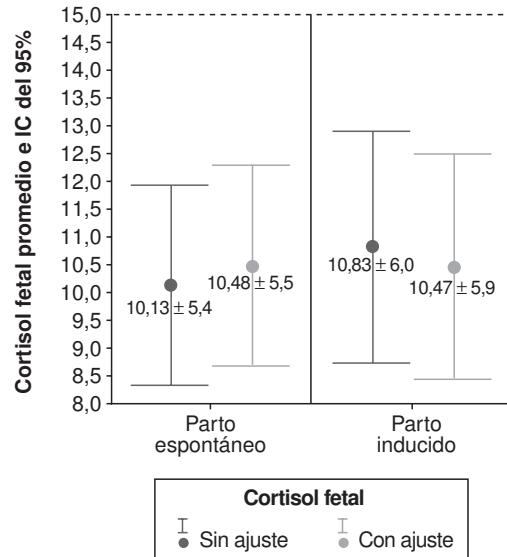


Figura 1. Cortisol fetal en el parto inducido, respecto del grupo control de partos espontáneos, sin ajuste y con ajuste de variables desequilibradas.

igualdad de condiciones), pudiendo éstas actuar como factores de confusión por una probable influencia sobre los valores de cortisol y, por ende, resultar un valor sesgado.

La forma de conocer dicho probable sesgo, en diseños no experimentales, como es nuestro caso, sería ajustar los valores de cortisol eliminando el probable efecto de dichas variables de confusión por medios matemáticos. Este proceso de ajuste nos permitió establecer la verdadera magnitud del efecto de la inducción sobre el cortisol fetal después de eliminar los efectos significativos de variables no controladas y/o disminuir al mínimo las fluctuaciones de muestreo entre los grupos.

A tal fin, se incluyeron todas las probables variables de confusión (resaltadas en la tabla 1) en un modelo de regresión lineal múltiple con técnica de selección en retroceso con cortisol fetal como variable dependiente, para establecer cuál o cuáles de las variables independientes en desigualdad de condiciones entre grupos podría estar modificando significativamente el cortisol. Una vez identificadas dichas variables, se calculan sus coeficientes de regresión para proceder al ajuste necesario por eliminación de dicho efecto sobre el cortisol fetal (se lleva el efecto de las variables de confusión a una línea basal,

Tabla 2 Variables significativas independientes correlacionadas con los valores de cortisol fetal. Análisis multivariado

Variable independiente	Beta	Error estándar Beta	p
Paridad*	-3,649	0,817	< 0,001
Sexo masculino	-2,062	1,213	0,094
Semanas de gestación	0,692	0,545	0,208
Constante	-13,066	21,044	0,537

*La paridad puede tomar 3 valores: nulípara (0), primípara (1) y más paras (2). $p < 0,0001$. $R^2 = 0,25$. Error estándar de estimación: 5 mg.

como si ambos grupos tuvieran exactamente el mismo peso respecto de dichas variables).

Como resultado del análisis de regresión, se identificaron 4 variables con cierto grado de influencia sobre el cortisol fetal. Éstas fueron: semanas de gestación ($p = 0,27$), horas de trabajo de parto ($p = 0,24$), primigesta ($p < 0,001$) y sexo fetal ($p = 0,09$), que tomadas en conjunto explicarían una fracción significativa de los valores de cortisol fetal ($r = 0,20$; $p < 0,005$) y que serán controladas para establecer un valor de cortisol ajustado a las diferencias intergrupo.

El promedio de cortisol fetal ajustado en semanas de gestación para estas variables (en horas de trabajo de parto, en número de gestas y sexo del feto) fue de $10,47 \pm 5,9$ para partos inducidos y de $10,46 \pm 5,5$ en el grupo control, sin diferencia significativa entre grupos ($p = 0,99$; tabla 1), y difiriendo sólo ligeramente de los valores sin ajuste (fig. 1).

Se realizó un análisis multivariado con regresión lineal múltiple y las variables independientes mejor correlacionadas al valor de cortisol fetal fueron la paridad ($p < 0,001$), el sexo fetal ($p = 0,09$) y la semana de gestación ($p = 0,20$; tabla 2). En la tabla 2 se detallan los coeficientes beta de cada variable, su error estándar y significación estadística multivariada en nuestra serie.

Dichos coeficientes fueron utilizados para ajustar nuevamente los valores de cortisol fetal y establecer un último análisis de contraste entre GE y GC, pero esta vez incluyendo la dosis de misoprostol. En la figura 2 se puede apreciar cómo antes y después del ajuste no se evidencia ninguna asociación significativa entre inducción-dosis de misoprostol con los valores del cortisol fetal ($p = 0,64$ y $p = 0,91$ antes y después del ajuste, respectivamente).

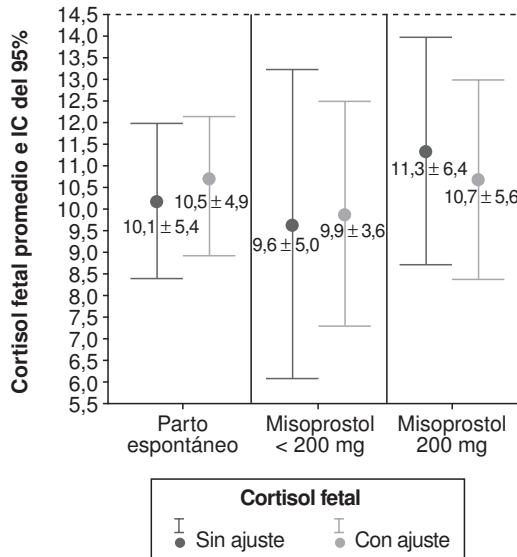


Figura 2. Cortisol fetal en el parto inducido (2 dosis de misoprostol), respecto del grupo control de partos espontáneos, sin ajuste y con ajuste de variables de confusión.

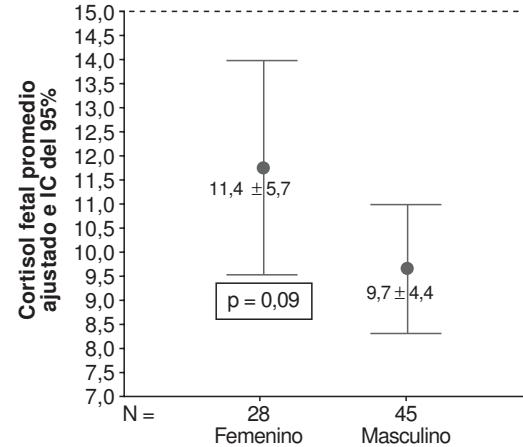


Figura 4. Cortisol fetal según el sexo, con valores ajustados en semanas de gestación y paridad.

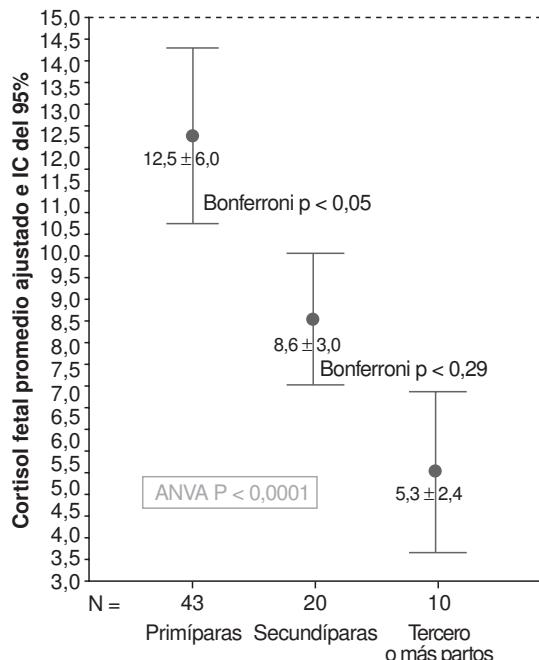


Figura 3. Cortisol fetal según paridad, con valores ajustados en semanas de gestación y sexo fetal.

Finalmente, en las figuras 3 y 4 se presentan los promedios de cortisol fetal en relación con la pari-

dad actual ($p < 0,0001$; con ajuste de sexo fetal y semanas de gestación), y de cortisol fetal en relación al sexo fetal ($p = 0,09$; con ajuste de paridad y semana de gestación), que resultaron ser las variables mejor correlacionadas en el presente trabajo.

DISCUSIÓN

Por lo expresado previamente, el valor promedio de cortisol fetal fue similar en el grupo experimental y en el grupo control.

Con respecto a las diferencias de base entre ambos grupos, consideramos como hallazgo casual la diferencia de edad materna y el hecho de que sea menor el número de primigestas en el grupo experimental, ya que es bien sabido que la prostaglandina es utilizada principalmente ante puntuaciones de bishops desfavorables, más habitual en primigestas.

En lo referente a las semanas de gestación, el hecho de ser menor el promedio de la edad gestacional puede deberse a la tendencia general a la programación de la inducción del trabajo de parto, por distintas razones que no es nuestro propósito analizar en este trabajo; por otra parte, las prostaglandinas son una indicación precisa de los embarazos postérmino, lo que explica su prevalencia.

El análisis de la hora mediana de trabajo de parto en ambos grupos demuestra una diferencia ligeramente significativa de la hora de nacimiento, ya que los trabajos de parto inducido, en general, comien-

110 zan a la misma hora, no pudiendo determinarse en el grupo control.

El mayor promedio de horas en el grupo experimental creemos que responde al hecho de que en este grupo el bishop de comienzo es menor, como se ha mencionado previamente, y también al hecho de la demora inicial de comienzo del efecto de la prostaglandina. Asimismo el corto promedio (3,5 h) en el grupo control probablemente se deba a que el bishop de comienzo suele ser mayor, ya que las gestantes consultan en un estado más avanzado de trabajo de parto.

Al mencionar la medicación utilizada, la oxitocina es menos necesaria en el grupo experimental ya que la prostaglandina, por sí misma, provoca dinámica uterina suficiente.

La polisistolia y la hiperdinámica se encuentran levemente aumentadas en el grupo experimental, no siendo significativa la diferencia.

El mayor porcentaje de fetos de sexo masculino y de circulares de cordón es probablemente casual.

No hubo diferencias con respecto al Apgar entre ambos grupos.

Al comparar estas variables con los valores de cortisol encontrados, se observó que cuatro variables influyeron sobre el cortisol fetal (semanas de gestación, horas de trabajo de parto, primigesta y sexo del recién nacido), por lo que se controlaron dichas

variables para establecer valores de cortisol ajustado y con un análisis estadístico específico; sólo se encontraron dos variables mejor relacionadas entre ambos grupos, que son el sexo del recién nacido y el hecho de ser gestante primigesta.

En resumen, no se encontró una diferencia significativa en los valores del cortisol fetal en el cordón umbilical entre los grupos control y experimental.

Este estudio no puso de manifiesto un efecto letárgico de la inducción de trabajo de parto con prostaglandinas en las dosis estudiadas.

La presencia de un aumento de los valores de cortisol hallado en fetos de sexo femenino no pudo ser interpretada, mientras que en primigestas este aumento podría deberse a un período expulsivo más prolongado, aspecto que no se controló para esta variable.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se ha llevado a cabo gracias a la colaboración del laboratorio central de este sanatorio, que hizo posible la recolección de la muestra. Queremos agradecer el trabajo de análisis realizado por la Dra. Andrada, así como la cooperación y la aprobación del Dr. De Elías y sus colaboradores.

También ayudaron en la corrección y la supervisión del mismo el Dr. Manuel Jofré y el Dr. Nores Fierro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marble A, Selenton HA, Rose LI, Dluhy RG, Williams GH. Enfermedades endocrinas, farmacología clínica y terapéutica. Grane S, Avery, 2.^a ed. Salvat, 1987.
2. Libro de perinatología: Control del inicio del parto y Aceleración farmacológica de la madurez pulmonar fetal, 5.^a ed., 1998.
3. Herta RH, Jarrell SE. Intrapartum fetal assessment. Neonatal-perinatal medicine. 3rd ed. Behrman: Mosby, 1983.
4. Farrell PM, Perelman R. Neonatal-perinatal medicine, 3rd ed. Behrman: Mosby, 1983.
5. Nichols KV, Gross I. Fetal lung development and amniotic fluid phospholipid analysis. En: Reece EA, Hobbins JC, Mahoney MJ, Pretorius RH, editores. Medicine of the fetus and mother, 1996.
6. Cheung CY. Fetal endocrinology. Medicine of the fetus and mother, 1996.
7. Cunningham, McDonald, Gant, Levenco, Gilstrap. Obstetricia Williams, 2.^a ed. Editorial Panamericana, 1998.
8. Gianoulakis C, Cherétien M. Las endorfinas en la fisiología feto-materna. Medicina clínica en obstetricia, 5.^a ed. Gleicher: Editorial Panamericana, 1996.

9. Liggins GC. Antenatal corticosteroid. En: Nelson NM, editor. Current therapy in neonatal-perinatal medicine 2nd ed. Decker Inc., 1990.
10. Gagner R, Murotsky J, Challis JRG, Fraher L, Richardson BS. Fetal endocrinology. *Endocrinol Metab* 1996.
11. Brens A, Mahn VK, Challis JRG. Gestational age dependent changes on the levels of mRNA's, encoding cortisol biosynthetic enzymes and insulin-like growth factor II (IGF II) in the adrenal gland of fetal sheep during prolonged hypoxemia.
12. Saoud C, Wood JE. Modulation of ovine fetal adrenal corticotropin secretion by andostenedione y 17 (β -estradiol). American Physiological Society, 1996.
13. Macara LM, Kingdo H, Kaufmann P. Control of the fetoplacental circulation. *Fetal Maternal Med Rev* 1993.
14. Report the maternal fetal Physiology. Postgraduate II. Control of uterine and umbilical placental blood flow. The endocrinology of pregnancy. Fetal acid-base balance and gas exchange. Society of Perinatal Obstetricians Houston.
15. Endo C, Fujymori K, Takanashi A, Ishida T, Yamada J, Sato A, et al. Endocrinological and biophysical responses to further reduction in oxygenation following suspended hypoxic in fetal goats. *J Matern Fetal Med* 1999.
16. Chau A, Rose JC, Koos BJ. Adenosin modulates corticotropin and cortisol release during hypoxia in fetal sheep. *Am J Obstet Ginecol* 1999; 180: 1272-7.
17. Challis JR, Richardson BS, Rurak D, Wlodek ME, Patrick JE. Plasma adenocorticotropic hormone and cortisol and adrenal blood flow during sustained hypoxemia on fetal sheep. *Am J Obstet Ginecol* 1986;155:1332-6.
18. Hooper SB, Coulter CL, Deayton JM, Harding R, Thorburn GD. Fetal endocrine responses to prolonged hypoxemia in sheep. *Am J Physiol* 1999;259:R703-8.
19. Bocking AD, MacMilan IC, Harding R, Thorburn GD. Effect of reduced uterine blood flow on fetal and maternal cortisol. *J Dev Physiol* 1986;8:237-45.
20. Hooper SB, Harding R, Deayton J, Thorburn GD. Role of prostaglandins in the metabolic responses of the fetus to hypoxia.
21. Parker CR Jr, Favor JK, Kardem LG, Brown CH. Effects of intrapartum stress on fetal adrenal function. *Am J Obstet Ginecol* 1993;169:1407-11.
22. Yoon BH, Romero R, Jun K, et al. An increase in fetal plasma cortisol but not the dehydroepiandrosterone sulfate is followed by the onset of preterm labor in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Ginecol* 1998;179:1107-14.