

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL REGIONAL "GENERAL I. ZARAGOZA"
I. S. S. S. T. E.

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LA NAFTILAMIDASA SERICA Y LA HCG EN ORINA DE 24 HORAS PARA VALORAR LA ACTIVIDAD TROFOBLAS-TICA

TANA NAMES

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
GINECO - OBSTETRA
PRESENTA:
DRA. ROSELLA AURORA OCAMPO CATALAN

ASESORA: DRA, PATRICIA ESPERON GUTIERREZ







UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

	1997	INDICE		
	1.	INTRODUCCION	pág.	1
	2.	JUSTIFICACION	pág.	7:00
	3.	HIPOTESIS	pág.	8
	4.	OBJETIVO GENERAL	pág.	9
	5.	OBJETIVOS ESPECIFICOS	pág.	10
	6.	MATERIAL Y METODOS	pág.	11
-	7.	RESULTADOS	pág.	13
	в.	CONCLUSIONES	pág.	15
	9.	RESUMEN	pág.	17
	10.	BIBLIOGRAFIA	rág.	25

INTRODUCCION

La presencia de gonadotropina coriónica en el plasma mate<u>r</u> no y su excreción urinaria proporciona la base para las pruebas endocrinas de embarazo.

Es posible identificar la gonadotropina coriónica en los líquidos del cuerpo mediante toda una variedad de procedimientos - inmunológicos o biológicos. (19)

Según Benirscheke (1981), la placenta es el archivo más preciso de las experiencias prenatales del feto. El interés científico por la placenta deriva no sólo de la enorme diversidad de su forma y función, sino también de sus peculiares propiedades metabólicas, endocrinas e inmunológicas. (20)

El término placenta se cree que fue introducido por Realdus Columbus en 1559. Es una palabra latina que significa pastel cir cular. En 1937, Mossman difinió la placenta como la porción de las membranas fetales que se encuentra contigua o unida a la mu cosa uterina. Históricamente, sin embargo, como señalaron Royd y Hamilton (1970) los conocimientos humanos sobre "...aquéllo que sale después del parto" se remonta a los comienzos de la historia. En el Viejo Testamento, la placenta se consideraba como el alma externa y, a veces, se describía como ligada al "haz de la vida". No obstante, no fue sino hasta comienzos del siglo XVI, momento del renacimiento de la anatomía, cuando se formula ron las primeras opiniones sobre la función de la placenta.(19)

Localización de las hormonas placentarias.- que el sincitio constituya una fuente de esteroides placentarios; no ha sido se

riamente refutado desde la localización histoquímica de Wislocki de gotitas sudanofilas en el sincitiotrofoblasto, las cuales as<u>o</u> ciaba con estrógenos y progesterona.

Thiede y Choate (1963) han localizado la gonadotrofina coriónica por medio de técnicas de inmunofluorescencia en el sinc<u>i</u> tio.

Una cantidad mucho más pequeña apareció en el amnios; pero no se descubrió una fluorescencia específica en el citrotrofoblasto. En estudios combinados ultraestructurales e inmunofluo rescentes realizados por Pierce y Midgley (1963) en el coriocar cinoma humano, estos autores descubrieron del mismo modo la gonadotrofina coriónica en el sincitio, pero no en el citotrofoblasto. (19)

Gonadotropina coriónica.- la evolución en nuestro conocimiento de la naturaleza biológica. Elslológica y química de la hormona gonadotrofina coriónica ocupa un importante lugar en la historia de la obstetrícia.

No hay que olvidar que la primera especie donde se descubrió la gonadotropina coriónica fue la humana. Le corresponde a Hiroso (1919) el mérito de haber demostrado, por primera vez, el efecto trófico de unos fragmentos de tejido placentario huma no sobre los ovarios y útero de concjos.

De hecho, la demostración de la existencia de la "Hormona del embarazo" en la orina de mujeres embarazadas, efectuada por Ascheim y Zondek (1927), constituyó el punto de partida para la consideración original de la placenta como organo endocrino y, posteriormente, como base de las pruebas del embarazo. (20)

En 1938 se estableció y verificó el concepto de origen pla centario de la hormona gonadotrofina coriónica, gracias a los - trabajos de Gey, Jones y Hellman, quienes demostraron la producción de la hormona por células trofoblásticas mantenidas, en cultivos de tejido. Finalmente, en 1948, Claesson y Cols. consiguieron la cristalización de la hormona.

La HCG es una glucoproteína cuyo peso molecular oscila entre 37,000 y 38,000 con un elevado contenido de carbohidratos. La molécula está formada por dos sub-unidades diferentes que se designan Alfa y Beta, y se hallan unidas por enlaces no covalentes.

Estas sub-unidades se han podido separar y aislar en forma pura, caracterizándose, por separado, su estructura primaria. El contenido de carbohidrato de la molécula nativa es de, aproximadamente, un 30%, la mayor cantidad de carbohidrato hallada en una hormona humana. (20)

Las sub-unidades Alfa y Beta de la HCG se mantienen unidas por fuerzas electrostáticas e hidrofóbicas que se pueden separar tratando con urez acidificada. No se conoce la actividad biológica intrínseca en cada sub-unidad por separado, pero si se recombinan las sub-unidades, se recupera prácticamente el 100% de la bioactividad.

La velocidad de secreción de NCC se halla sometida a control trófico, se ha comprobado por ejemplo, que una serie de agentes aumentan la secreción in vitro de HCC por los trofoblastos. Entre ellos se encuentran los derivados butirados del AMP cíclico, el LHRH y el factor de crecimiento epidórmico.

Por otra parte, el dibutiril GMP cíclico, la insulina, el AMP, la progesterona, la adrenalina o las prostaglandinas no producen aumento la la secreción de HCG. (19)

En la mujer, la función más aparente de la HCG es la de ma<u>n</u> tener el cuerpo lúteo durante los comienzos del embarazo. La vida media de la HCG es bastante prolongada, de 24 a - 37 horas. (20)

La tasa de eliminación de la gonadotropina coriónica en la orina de mujeres embarazadas aumenta rápidamente entre los días 30 y 60 de gestación, y se obtienen picos máximos entre los días 60 y 70. Posteriormente, los niveles de la HCG descienden lentamente, alcanzando el punto mínimo entre los días 100 y 130 con unos niveles bajos que se mantienen durante el resto de la gestación. Los niveles de HCG en el suero se corresponden estrechamente con los de la orina, que aumentan con rapidez desde l UI por mililitro, a las 6 semanas del último perío do menstrual, alcanzando un promedio de, aproximadamente, 100 UI por mililitro entre los días 60 y 80 de la última menstruación. (19)

La tasa de aclaramiento metabólico de la HCG es de, aproximadamente 4 L. de plasma aclarados de HCG cada día. El aclaramiento renal de HCG como molécula nativa representa un 30% del aclaramiento metabólico total, siendo metabolizado el resto --por vías distintas a la renal, probablemente en el hígado y riñón. (22)

Leucin-aminopeptidasa, Naftilamidasa o Arylamidasa.- es una isoenzima de la fosfatasa alcalina que ha sido encontrada en - diferentes patologías y se han aislado de diversos organos como: intestino, páncreas, hígado y vías biliares, así como de - la placenta.

Se han identificado en el suero de pacientes con diversasenfermedades, varias peptidasas, siendo una de estas la Leucin
aminopeptidasa, conocida también como arylamidasa o nattilamidasa; a la cual. la costumbre actual ha favorecido con este -último término de naftilamidasa, ya que la enzima suele ensayarse con acil-beta-naftilamida, como sustrato. Así, la leucin
aminopeptidasa es una de las peptidasas que ha sido estudiada
con más detalle que las otras.

Despertando el interés de este estudio por los elevados va lores que se han observado durante el embarazo, en el cual se ha visto que se elevan, hasta el triple de su valor normal, en el embarazo de término, por lo que parecen tener un origen placentario. (17)

Algunas de las pruebas de laboratorio usadas en general para valorar la función hepática, proporcionan resultados bastante diferentes durante el embaraco normal. Los cambios inducidos por el embarazo se producen, a menudo, en la misma dirección que los encontrados en pacientes con hepatopatías. La actividad --total de fosfatasa alcalina inespecífica del suero se duplica -aproximadamente durante el embarazo normal y alcanza, casi siem pre, niveles que serían considerados patológicos en mujeres ges tantes. Gran parte del aumento es atribuíble a las isoenzimas de fosfatasa alcalina de la placenta, que son termoestables has ta los 65° C.

La actividad de la leucin-aminopeptidasa se eleva notablemente en el suero de mujeres gestantes. A término, alcanza un nivel que asciende, aproximadamente, al triple del valor que --presenta en estado no grávido. El aumento de la actividad sérica de la naftilamidasa durante el embarazo, es consecuencia de la aparición de una enzima o enzimas específicas del embarazo, con distintas específicidades de sustrato. La aminopeptidasa - inducida por la gestación, desarrolla actividad de oxytocinasa.

En el embarazo múltiple, las cantidades de gonadotrofina - coriónica son, por término medio, más elevadas que las que se - encuentran en un embarazo simple; también hay elevaciones en -- plasma materno, de los niveles medios de estrógenos, fosfatasa alcalína y leucín-aminopeptidasa. (20)

El incremento de la actividad de la leucin-aminopeptidasa sérica, es desconocida en muchas enfermedades y múltiples formas

moleculares de LAP se conocen también en tejidos humanos. La -LAP se define, operacionalmente, como una enzima que hidroliza el sustrato cromogénico L-leucin-beta-naftilamida HCL.

Las isoenzimas de LAP han sido estudiadas intensamente en los recientes años tanto en animales como en plantas, usando la técnica estratégica de zymograma. Esto ha permitido la sepa ración de las múltiples formas moleculares de iscenzimas.

Una zona extra de la LAP fue descrita también en el suero de mujeres embarazadas que presentan una disminución de la mov<u>i</u> lidad anódica, como las enzimas séricas normales.

Más recientemente, un total de tres bandas adicionales de LAP han sido reportados en mujeres embarazadas, a término. (10)

La actividad de la LAP sérica, medida por su acción sobre la hidrolisis de L-leucin-beta naftilamida, se incrementó pro-gresivamente, según avanzaba el embarazo. (4)

Se ha observado que en la preeclampsia moderada, después - de la semana 33, los niveles de leucin aminopeptidasa fueron -- significativamente altos a comparación de los observados en el embarazo normal, alcanzando la actividad de la LAP en la pree-clampsia severa, su nivel máximo en la semana 31 y después de la semana 35, su actividad disminuye precipitadamente, siendo - al final del embarazo, en las semanas 39 y 40, significativamente bajas, a comparación del embarazo normal; por lo que se supone la idea de que la prueba de la LAP es útil para predecir o diag nosticar la preeclampsia. (15)

Aunque se han identificado varias isoenzimas de la leucinaminopeptidasa o naftilamidasa, no se ha producido ninguna aplicación clínica de la isoenzimología de esta enzima; por lo que se cuenta con pocos antecedentes; de ahí que despierte el interés del presente estudio.

JUSTIFICACION

Si con el presente estudio se logra demostrar que la determinación de naftilamidasa o leucin-aminopeptidasa es un marcador confiable de la actividad trofhlástica durante el emba razo tanto como la hormona gonadotrofina coriónica humana, so-bre todo para valorar la actividad trofoblástica; tendremos un método más de diagnóstico, el cual ofrecerá mayores ventajas en cuanto a tiempo, ya que el resultado de la naftilamidasa se obtiene en una hora y se realiza en suero, comparada con la fracción Alfa de la hormona gonadotrofina coriónica humana, que se obtiene en orina de 24 horas. Por ello, la primera determina-ción representa: fácil obtención de la muestra y resultados inmediatos, audque con un costo un podo mayor que la de la hormona gonadotrofina coriónica humana, pero tomando en cuenta que, con ésto, se facilitaría el diagnóstico temprano y un tratamien to oportuno, mejorando la calidad de atención para la paciente derechohablente.

El presente estudio se realizó en un grupo de 50 pacientesderechonabientes del Mospital Regional General Ignacio Zaragoza I.S.S.S.T.E., en el Distrito Federal, a las cuales se les realizó determinación simultánea de naftilamidasa y fracción alfa de HCG en forma comparativa, para poder evaluar el valor de la primera, como marcador de la actividad trofoblastica.

RIPOTESIS

Se ha observado en estudios anteriores que hay un incremento gradual de la naftilamidasa o leucin-aminopeptidasa en el transcurso del embarazo normal; pudiendo llegar a triplicarse en el embarazo de término, en comparación a los valores obtenidos en el inicio del mismo, observándose variantes en embarazos que cursan con alguna patología obstétrica; los cuales no han sido bien estudiadas, a excepción de la Preeclampsia, -donde se ha observado un incremento considerable de esta isoenzima, que es una de las peptidasas que ha sido estudiada con -más detalle que las otras.

Debido a estas observaciones, se piensa que su deleiminación serica podría servir como marcador de la actividad trofoblástica, teniendo, además, como referencia, la determinación de los valores de la fracción Alfa de la hormona gonadotro fina coriónica humana.

OBJETIVO GENERAL

Demostrar que la determinación de naftilamidasa es - un parámetro confiable para valorar la vitalidad trofoblástica.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- a) Conocer el comportamiento de la naftilamidasa sérica en el primer y segundo trimestre del embarazo que cursen con alguna patología como amenaza de aborto, urosepsis o cervicovaginitis, comparándola con la determinación de la fracción Alfa de la gonadotrofina coriónica humana.
- b) Establecer la confiabilidad en la determinación de la naftilamidasa sérica, como marcador de la actividad trofo blástica.
- c) Disponer de un método diagnóstico más rápido y sencillo para evaluar la actividad trofoblástica.
- d) Mejerar la calidad de atención al derechohabien-
- e) Fomentar los estudios de investigación en la ing titución, con el fin de crear, cada vez, nuevos y mejores inves tigadores.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio en pacientes con embarazo del primer y segundo trimestre, derechohabientes del Hospital Regio nal General Ignacio Zaragoza I.S.S.S.T.E., en el Distrito Federal, que acudieron al servicio de urgencias de obstetricia, así como de las clínicas que corresponden a la delegación oriente: Clínica Pantitián, Oriente, Valle de Aragón, Iztapalapa y Hospi tal Morelos que cursaban con embarazos hasta de 14 semanas, incluyendo a las que cursaban con amenaza de aborto, urosepsis y cervicovaginitis, sin otra patología crgánica; a las cuales se les determinó simultáneamente el nivel sérico de naftilamidasa y cuantificación de la fracción Alfa de la hormona gonadotrofina coriónica humana en orina de 24 horas, valorando el comportamiento de la primera como marcador de la actividad trofoblástica.

Además de realizarse la determinación sérica de na<u>f</u> tilamidasa y la HCG en orina de 24 horas se les realizó una hi<u>s</u> toria clínica donde se recolectaron datos como:

- a) Edad
- b) Estado civil
- c) Antecedentes personales patológicos
- d) Gestaciones
- e) Partos
- f) Abortos
- g) Fecha de última menstruación

- h) Fecha de prueba de embarazo
- i) Existencia de sangrado transvaginal
- j) Resultado de USG
- k) Resultados de naftilamidasa sérica
- 1) Resultados de HCG en orina de 24 horas

Para la determinación de la naftilamidasa o leucinaminopeptidasa, se utilizó el sustrato L-leucin-4-nitroanilide a un PH de 7.5, se absorbe a 405 NM, conservándose el suero a 15-25°C, hasta por una semana, perdiendo posteriormente a este tiempo, el 10% de su actividad. Se utilizó espectofotómetro - Carl-Zeis, modelo PM 2 DL, tomando las medidas necesarias para evitar la contaminación de las muestras y reactivos.

Se excluyeron del estudio pacientes con embarazos - mayores de 14 semanas; pacientes que no acudieron a su evaluación posterior; pacientes que no contaban con el resultado de alguno de los dos estudios; la determinación de la naftilamida sa sérica o de la fracción Alfa de la HCG, así como pacientes no derechohabientes.

RESULTADOS

El presente estudio se realizó en un grupo de 50 pacientes derechohabientes del Hospital Regional Genoral Ignacio Zaragoza I.S.S.S.T.E., en el Distrito Federal, con las caracte rísticas ya mencionadas, se les realizó determinación de naftilamidasa y la fracción Alfa de HCG simultáneamente, las cuales fueron evaluadas clínicamente hasta 4 semanas después, presentando 9 de ellas, en el transcurso de este tiempo, interrupción del embarazo: 4 por huevo muerto retenido y 5 por aborto incom pleto, los cuales fueron complementados con LUI, enviándose al servicio de patología las muestras. El estudio anatomopatológico reportó vellosidades coriales del primer trimestre de la questación en 6 muestras, y del segundo trimestre en 3.

Tas pacientes se encontraron en un rango de edad de 17 años a 41 años con una media de 27 años. (Tabla I)

El número de casos, de acuerdo a las semanas de embarazo, se conformaron en la siguiente manera: embarazo de 7 semanas: 3 casos; embarazo de 8 semanas: 5 casos; embarazo de 9 semanas: 4 casos; embarazo de 10 semanas: 3 casos; embarazo de 11 semanas: 11 casos; embarazo de 12 semanas: 7 casos; - cembarazo de 13 semanas: 4 casos; embarazo de 14 semanas: 13 casos. (Tabla II) (Gráfica No. 1).

En cuanto al número de gestaciones, el rango fue de I a VII gestas, con una media de 6.2, observándose el mayor porcentaje en las primigestas con 13 pacientes que representa ron un 26%, siguiéndole las GII, GIII, GV y GVI, con un 14%, --GIV un 8%, GVII 6% y G VIII un 4%. (Tabla III) (Gráfica No. ?, 3).

El comportamiento de la determinación de la HCG fue confiable, ya que comparada con los valores de referencia (Gráfica No. 5), muestra que efectivamente, en las parientes en las que se determinaron niveles bajos de HCG fueron pacientes en las cuales concluyó el embarazo por huevo muerto retenido en 4 y aborto incompleto en 5 (Gráfica No. 7).

Así como también se observó que el comportamiento - de la naftilamidasa sérica tomada a estas pacientes, presentó una disminución que coincidía con los descensos de la HCG sobre todo en aquellas pacientes que presentaron huevo mucrto retenido o aborto incompleto, presentando en las diferentes semanas de embarazo los siguientes valores medios: para la HCG: 7 -- semanas: 68,000 UI; 8 semanas:44,000 UI; 9 semanas:56,000 UI; 10:semanas 21,000 UI; 11:semanas 43,000 UI; 12 semanas:54,000 UI; 13:semanas 46,000 UI; 14:semanas: 40,000 UI (Tabla IV).

Para la naftilamidusa: a las 7 semanas:23 U/L; a -las 8 semanas:30 U/L; a las 9 semanas: 25 U/L; a las 10 semanas: 21 U/L; l1 semanas: 26 U/L; 12 semanas: 24 U/L; 13 semanas: 23 U?l; 14 semanas: 31 U/L. (Tabla IV) (Gráfica 6.8).

CONCLUSIONES

Se obtuvieron las siguientes conclusiones:

- 1. El presente estudio detectó que, del total del número de pacientes incluídas, el 18% de ellas concluyó su embarazopor huevo muerto retenido y aborto incompleto, corroborándose el diagnóstico por ultrasonografía y cuantificación de HCG, complementándose el mismo con LUI y corroborándose posteriormente el diagnóstico con estudio histopatológico. (Gráfica No. 9)
- 3. Se observó una elevación acorde de HCG y LAP, en el 82% de las pacientes, en las cuales su embarazo continuó normal, por lo menos 18 semanas posteriores al estudio en que se continuó su control prenatal.(Gráfica No. 10).
- 4. Por los resultados obtenidos, concluímos que la determinación de LAP en embarazos del primer y segundo trimestre es un marcador confiable de la actividad trofoblástica.

- 5. Se correlacionaron los factores de riesgo materno con la -evolución del embarazo y la determinación tanto de la fracción Alfa de la HCG y la LAP; encontrándose que existe una estrecha relación, la cual es estadísticamente significativa.
- 6. Creemos, sin embargo, que sería do gran utilidad realizar la determinación de LAP también en el segundo y tercer trimestre de la gestación y aún después de la resolución del embarazo a término, con lo que evaluaríamos, en forma integral, su comportamiento.
- Creemos conveniente valorar el comportamiento de la LAP enembarazos con otras patologías; ya que los estudios hasta ahora realizados, son escasos.
- Estadísticamente, el estudio se considera significativo con un resultado de:

ch² menor de 0.05

PESHMEN

Se realizó un estudio aplicado, comparativo, biomédico, transversal prospectivo y abierto en 50 pacientes con embarazos hasta de 14 semanas que cursaron con alteraciones como -- amenaza de aborto, urosepsis o cervicovaginitis, pero sin otrapatología orgánica, a las cuales se les determinó simultáneamente el nivel sérico de naftilamidasa y cuantificación de la fracción Alfa de la hormona gonadotrofina coriónica en orina de 24 horas.

Dichas pacientes se encontraron en un rango de edad de 17 a 41 años, con una media de 27 años y un rango de gesta-ciones de I a VII.con una media de 6.2; observándose un mayor porcentaje (26%) en las primigestas.

La valoración del riesgo perinatal en dichas pacientes fue un riesgo medio y alto en un 60%.

Dichas determinaciones de leucin-aminopeptidasa coin cidieron con una cuantificación de la fracción Alfa de la HCG también baja para la edad gestacional. (Tabla VI)

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

RELAC	ION DE NUMERO D	E CASOS POR EDAD	
<u>Edad</u>	Casos	E d a d	Casos
17	2	28	1
lä	2	29	1
19	4	31	3
21	2	32	2
22	. 5	33	4
23	4	35	3
24	4	. 37	3
25	2	38	2
27	5	41	. 1

TABLA I: Datos obtenidos de la hoja de recolección de datos.

RELACION DE NUM. DE CASOS POR SEMANAS DE EMBARAZO

Emb.	semanas			Núm.	casos
					1.1
	7				3
	Đ.				5
	9				4
	10				3
	1,1				11
	12				7
	13				4
	14				13

TABLA II: Datos obtenidos de hoja de recolección de datos

RELACION DE CASOS POR NUM. DE GESTACIONES

	Gestas	Савов	<u>Porcenta je</u>	
	· .	13	26%	
	II	7	14%	
	III	7	14%	
	IV	4	8%	
* -	v	7	14%	
	vī	7	14%	
	VII	3	6%	
	VIII	. 2	4%	

TABLA III: Datos obtenidos de la hoja de recolección de datos

	RELACI	ON DE	RESUL	PADOS	DE	нсс	
Embarazo (semanas)	Casos			Int	erv	alo	Media
7	3			58	_	78	68
6	. 5			. 0	-	. 88	11
9	4			35	-	77	56
10	3			14	-	28	21
11	11			. 0	-	86	43
12	7			14	-	95	54
13	. 4			. 0	-	92	46
14	14			. 0	_	во	40

TABLA IV: Datos obtenidos de expedientes del archivo clínico

RELACION DE RESULTADOS DE LEUCIN-AMINOPEPTIDASA

Embarazo (semanas)	Casos	·	Inte	rva	10 U/L	<u>Media</u>
7	3		22		24	23
8	5		18	_	42	30
. 9	4		21	-	29	25
10	3		18	_	25	21
11	11		17	-	35	26
12	7		18	-	30	24
13	4		22	_	34	23
14	13		12	-	50	32

TABLA V: Datos obtenidos de la hoja de recolección de datos

RELACION DE PACIENTES QUE CONCLUYO EL EMBARAZO POR HUEVO MUERTO RETENIDO O ABORTO RETENIDO

Embarazo (semanas)	Casos	LAP U/L	<u> HCG</u>
8	1	18	0
9	1 '	19	. 0
10	1 1	19	0
- 11	2	20	0
- 12	2	18	0.
13	1	12	0
14	1,	13	0 ,

TABLA VI: Datos obtenidos de la hoja de recole<u>c</u>
ción de datos y de expedientes de archivo.

BIBLIOGRAFIA

- ALBERTAZZI, E.; BARTOLOTTI, A.; MANTOVANIG; TURCI, M. MINERVA-GINECOL; 1978 MAR; 30 (3); P: 201-5
- ALUES, KB; NOGUTIMA; BRANAI, CM.; BRAZ-J-MED.; BIOL-RES; 1990, 23 (2); P: 113-9
- BLUM, M.; SHABTAY,F.; COHEN, E.; HAZ BRECHT; J-GYNECOL-Obstet-BIOL-REPROD 1976, JAN-FEB; 5(1)
- 4. DD. JANES G. WILLIAMS B. PRO CHAZKA.
 MARCH: 1972 P: 327-31
- 5. D.P. MULLAN. J-CLIN PATH; 1967 P: 660-64
- 6. FAWZIA K. IBRAHIM, MOHAMED, M.A.; FATTAH, MOHYI, A.;
 RAMADAN AND MOHAMED B. SAMMOUR
 ACTA OBSTET. GYNECOL SCAND 1976 (55) P: 45-47
- H. KLEINER M. BOVET-YAGER AND G. GRAFF. J. OBSTET. GYNAEC. BRIT. CWLTH. FEB. 1969 VOL. 76 P: 127-130
- 8. HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE 12th EDITION VOL. 2 P: 1309
- 9. ISEKI. K. NIPPON-IKA-DAIGAKO-ZASSHI 1986 FEB 53 (1); 56-66

- 10. JOHN G. SCANDALIOS. 153-155
- 11. JOHN LEWIS JR., M.D.
 AM. J. OBST. AND GYNEC. DEC. 1, 1962; VOL. 84 NUM. 11
 PART. 1 P: 1407-11
- 12. LIU-J-CHUNG-HUA-FU-CHAN
 mar; 1989 24 (2); P: 66-69; 123
- 13. MIZUTANIS; YOSHINO M; OYA M.

 CLIN- BIOCHEM; 1976 FEB; 9 (1); P: 16-18
 - 14. MIZUTANIS; YOSHINO, M.; OYA, M.: NOTO, A.; INAMOTO, Y.;
 SAKURA, H.
 CLIN-BIOCHEM: 1979; APR. 12 (2): P: 50-1
- 15. MIZUTANI S.H. AKIYAMA; O. KURAUCHI H. TAIRA: O. NARITA
 ARCH GYNECOL 1985; 236; 165-172
 - 16. MIZUTANI,S.; TAIRA,H.; KURAUCHI, O.; ITO, Y.; IMAIZUMI, H. EXP-CLIN-ENDOCRINOL; 1987 SEP; 90 (2) P: 206-12
 - 17. OUIMICA CLINICA P: 326
 - 18. SHIGEHIKO MIZUTANI, HARUYUKI AKIYA M.: OSAMO KURAUCHI, HIROYUKI TAIRA; OSAMU NARITA AND YUTAKA ACTA ENDOCRINOLOGICA 1985, 110; 135-139
 - 19. WILLIAMS OBSTETRICIA; JACKD. PRITCHARD; PAUL C. MacDONALD; NORMAN F. GANT; 3a. EDICION ANATOMIA PLACENTARIA P: 115-118
 - WILLIAMS OBSTETRICIA; JACKD PRITCHARD-PAUL C. MacDONALD;
 NORMAN F. GRANT; 3a. EDICION
 FISIOLOGIA PLACENTARIA/HORMONAS PLACENTARIAS, P: 93, 103,208

- 21. W.S. FLOYD, MD., FACOG, R.R.; MARGOLIS, MD.; FACOS AND C. WOODS, MD. VOL. 41 No. 4 APRIL 1973 P: 115-116
- 22. XU-HL-CHUNG-HUA-FU-CHAN-KO-TSA-CHIH. 1988, SEP; 23 (5)
 P: 262-4, 316
- 23. YAMAGUCHI, R.; SHINTANI, M.; ISHIBASHIS; USHIODAE; NISHI
 KAWO-TOHOKU

 J-EXP-MED; 1979 APR.; 127 (4) P: 389-96

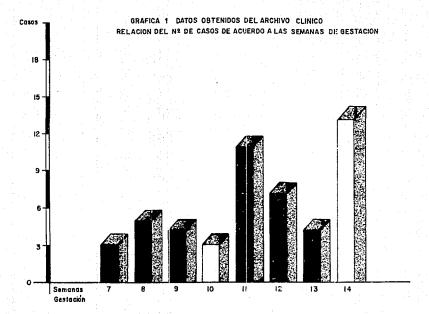
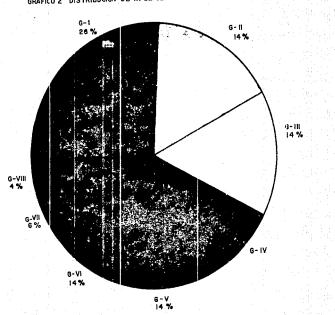
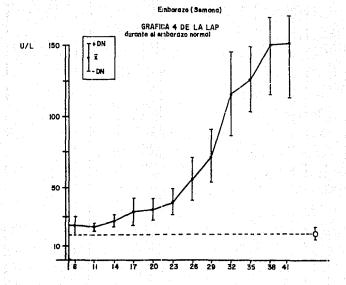
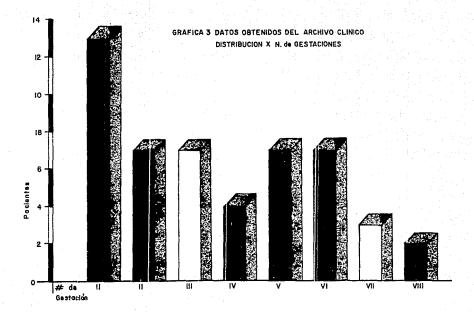


GRAFICO 2 DISTRIBUCION DE N. DE GESTACION







GRAFICAS

CONCENTE ACION MEDIA DE HCG EN LA GESTACION NORMA

