

11217

138
2ej

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Gineco Obstetricia No. 3
Centro Médico "La Raza"

"DETERMINACION DE NITROGENO UREICO Y CREATININA EN LIQUIDO AMNIOTICO COMO INDICES DE MADUREZ FETAL"

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el Título de la Especialidad de
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

p r e s e n t a

DR. JOSE ANTONIO MARTIN SARO GONZALEZ



Asesor: Dra. María Elizabeth Pérez Ochoa

Colaborador: Dr. Carlos Antonio Tapia Rombo

Dr. Miguel Angel Salceda Pérez

México, D.F. Centro Médico "La Raza"
Hosp. de Gineco-Obstetricia
Ceto de Enseñanza e Investigación

1993

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

I N D I C E

| | |
|----------------------------------|----|
| INTRODUCCION | 1 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 5 |
| HIPOTESIS | 6 |
| MATERIAL Y METODO | 7 |
| RESULTADOS | 8 |
| TABLA # 1 | 13 |
| TABLA # 2 | 14 |
| GRAFICA # 3 | 15 |
| TABLA # 4 | 16 |
| GRAFICA # 5 | 17 |
| GRAFICA # 6 | 18 |
| GRAFICA # 7 | 19 |
| GRAFICA # 8 | 20 |
| GRAFICA # 9 | 21 |
| GRAFICA # 10 | 22 |
| GRAFICA # 11 | 23 |
| COMENTARIOS | 24 |
| CONCLUSIONES | 26 |
| BIBLIOGRAFIA | 27 |

I N T R O D U C C I O N

La madurez fetal se define como el proceso ante el cual el feto alcanza un desarrollo suficiente de sus aparatos y sistemas y la capacidad potencial de adaptación inmediata a la vida extrauterina. (13 , 6)

La causa principal de la muerte neonatal es la enfermedad de membrana hialina, la determinación de la madurez pulmonar fetal es importante en el manejo de los embarazos de alto riesgo. La concentración de lecitina en liquido amniótico y la relación lecitina/esfingomiélfina tiene una relación con la madurez pulmonar fetal. Se ha sugerido que la madurez renal, reflejada en la concentración de creatinina y ácido úrico, es también el indicador de madurez fetal. (2 , 5 , 6 , 7 , 8) .

La mortalidad perinatal que en la actualidad sigue siendo muy elevada, esta condicionada en un alto porcentaje, por el gran numero de nacimientos que ocurren antes del término del embarazo, con productos de la gestación que no han completado un grado de maduración (desarrollo) de sus órganos que le permitan sobrevivir en buenas condiciones. (1 , 4 , 5 , 14)

Uno de los problemas más importantes del recién nacido y causa frecuente de muerte o secuelas, es la presencia del síndrome de dificultad respiratoria originado por insuficiencia en la maduración pulmonar. (8 , 11 , 12)

El dilema es elegir entre la prematuridad y el alto riesgo fetal de continuar su existencia intrauterina. La diabetes; preeclámpsia,

la incompatibilidad de Rh, antecedentes de embarazo de alto riesgo y postmadurez son situaciones donde existe la necesidad de determinar la madurez fetal. (1, 3, 6)

El pulmón fetal inicia su brote 26 a 28 días después de la concepción, durante su etapa fetal tiene un periodo pseudoglandular que va de las 5 a las 17 semanas, posteriormente el periodo canalicular que le continua hasta la semana 25 y posteriormente el periodo sacular terminal que se continua hasta el nacimiento. Su maduración se inicia a partir de las 20-22 semanas en donde se empiezan a formar algunos fosfolípidos pero no es hasta la semana 26 en la cual se empiezan a manifestar principalmente la lecitina y esfingomiélin, siendo la segunda mayor que la primera y posteriormente inicia el aumento de lecitina (fosfatidil colina), hasta aproximadamente a partir de la semana 34 que es mayor a la esfingomiélin mostrando así su madures fetal. (9, 11, 13)

Von Neergaard en 1928 fue el primero en señalar que la tensión superficial es un componente importante de la retracción pulmonar, " La considerable fuerza de la tensión superficial que mas tarde constituye la porción mas significativa de la retracción pulmonar se opone a la expansión original del pulmón " Radford en 1954 dice que la retracción pulmonar se debe a la tensión superficial. Pottle en 1955 reporta que la tensión del revestimiento alveolar debe de ser de cero.

Clemens en 1956 descubrió las características especiales de la tensión superficial del revestimiento alveolar. El material activo de superficie contiene varios lípidos siendo los más importantes

el dipalmitoil fosfatidilcolina, monoenoico fosfatidilcolina, fosfatidilglicerol y se originan en la célula del epitelio alveolar II, los componentes de la lecitina por otro lado son sintetizados en el retículo endoplásmico. (9, 11, 13)

Las células alveolares tipo II a menudo son llamadas secretoras y secretan agente tensioactivo (substancia que tiene la facultad de disminuir la tensión superficial en la interfase aire-alveolo e impide la atelectasia). (11)

La formación fetal del riñón inicia a ser funcional a partir de la semana 12 teniendo que pasar también por etapas; la primera es el pronéfrs que no es funcional e inicia a la semana 4, le continúa el mesonéfrs de donde se establecen los riñones permanentes con demás componentes y por ultimo el metanéfrs que aparece entre la 10 y 12 semana donde ya hay orina fetal producida como función renal. (3, 10, 13)

La medición de los niveles de nitrógeno ureico y creatinina en líquido amniótico pueden ser utilizados para predecir que neonátos estén a salvo de desarrollar síndrome de insuficiencia respiratoria ya que como único dato tiende a predecir la ausencia del mismo síndrome. (2, 5, 9)

El nitrógeno ureico fetal esta derivado de los aminoácidos libres de plasma materno, la producción de urea es función predominante del hígado, que posteriormente entra a la sangre para ser distribuida a todos los líquidos intracelulares, siendo la mayor parte excretada por el riñón. (1, 3, 8, 10)

Esta determinación se puede obtener después de someter a centrifugación 5 ml de líquido amniótico durante 10 minutos

después de haber mezclado 10 ml del sobrenadante con 200 ml de agua destilada, analizándose 30 ml de la mezcla con un reactivo de análisis cinético en fotómetro refractario de onda larga teniendo en cuenta que un valor de 7.4 mg/dl podemos asegurar hasta un 92 % de confiabilidad de la prueba de la maduración fetal. (1, 3, 7, 8)

Otra técnica es la relación lecitina/esfingomielina la cual ha mostrado utilidad clínica; fue descrita y llevada a cabo por cromatografía en capa fina por Gluck y Kulovich en 1971 y posteriormente modificada por Hallman quien la desarrolla por cromatografía en capa fina bidimensional que permite la identificación y cuantificación de otras fracciones componentes del sistema tensioactivo pulmonar. (2, 4, 9, 11)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Más del 50% de las muertes perinatales pretérmino son atribuidas al síndrome de insuficiencia respiratoria.

La madurez renal reflejada en el líquido amniótico como la concentración de creatinina y nitrógeno ureico, parece ser un buen predictor de la madurez fetal y probablemente de la ausencia de síndrome de insuficiencia respiratoria neonatal. El nitrógeno fetal es derivado de los aminoácidos libres del plasma materno. La producción de urea es predominante función del hígado. De este órgano la urea entra a la sangre para ser distribuida a todos los líquidos intracelulares. A las 12 semanas de gestación, además de otros eventos embriológicos críticos, el riñón comienza a secretar orina. Conforme avanza el embarazo la orina fetal contiene más urea. La mezcla de la orina fetal con el líquido amniótico hace que se incremente razonablemente la concentración de Nitrógeno ureico y creatinina.

Se ha utilizado la determinación de Creatinina, ácido úrico y urea como índices de edad gestacional (Teoh).

Para valorar la madurez pulmonar fetal, se ha utilizado la determinación de fosfolípidos en líquido amniótico; este último es casi exclusivo de Hospitales especializados; y debido a su costo es casi prohibitivo como método de rutina.

Se ha sugerido que la madurez renal, reflejado en las concentraciones de Creatinina y ácido úrico en el líquido amniótico son indicadores de madurez fetal.

H I P O T E S I S

- La concentración de nitrógeno ureico de 4.9 mg/dl y de creatinina en líquido amniótico de 1.9 mg/dl son indicadores de madurez fetal.
- La concentración de nitrógeno ureico en líquido amniótico de 4.9 mg/dl y de creatinina en líquido amniótico de 1.9 mg/dl no son indicadores de madurez fetal.

M A T E R I A L Y M E T O D O

Se realiza el presente estudio prospectivo en el periodo comprendido del 01-Junio-92, a 15 de Diciembre del mismo año, incluyendo pacientes embarazadas derechohabientes al hospital de Ginecología y Obstetricia # 3 del centro medico de la Raza del I.M.S.S.; dentro de la semana 30 a 37 de gestación, debiendo ser la resolución del embarazo en un periodo menor a siete días a partir de la fecha de la toma de la muestra.

No se incluyen pacientes embarazadas con alguna enfermedad sistémica, diabéticas, con preeclámpsia con embarazo múltiple o con ruptura de membranas.

Se excluyen pacientes no derechohabientes, con productos malformados, o aquellas en que la resolución del embarazo fue en un plazo mayor a 7 días después de la fecha de la toma de la muestra.

La edad del embarazo es calculada por la fecha de la última menstruación y por ultrasonido cuando este es posible.

La edad del neonáto se obtiene en base a los parámetros de Capurro, además se toma en cuenta la calificación de Apgar, Silverma, Peso al nacimiento.

La morbilidad neonatal se basa en aquellos que presentan insuficiencia respiratoria (taquipnéa, aleteo nasal, retracción intercostal), soporte ventilatório y los días de estancia intrahospitalaria.

Para la muestra se obtiene 15 ml de líquido amniótico por medio de la amniocentésis, cesárea y/o parto; colocándola en un tubo de ensayo e inmediatamente se centrifuga a 5000 revoluciones por minuto en un tiempo de 3 minutos, posteriormente se congela a -20 grados centígrados. El sobrenadante se utiliza para obtener la concentración de Nitrógeno Ureico, creatinina y fosfatidilglicerol.

Se revisan 35 expedientes clínicos de pacientes tratadas anteriormente los cuales se encuentran en el archivo del Hospital de Ginec Obstetricia #3 del Centro Medico la Raza.

Al tener los resultados totales de las pruebas mencionadas anteriormente se realiza el análisis haciendo comparaciones entre si y los otros métodos de inclusión. En una computadora IBM modelo PS.2.

Se lleva un seguimiento de la evolución de los neonátos a los que se les estudio el líquido amniótico .

R E S U L T A D O S

Se estudio una serie de 35 pacientes cuya edad gestacional fue evaluada por amenorrea confiable y ultrasonido. La edad de los neonatos se obtuvo mediante el método de capurro.

El análisis de la edad gestacional por capurro fue de: 31 semanas, 2 casos (5.7%); 32 semanas 4 casos (11.4%); 33 semanas 5 casos (14.2%); 34 semanas 6 casos (17.1%); 35 semanas 4 casos (11.4%); 36 semanas 9 casos (25.7%) y 37-38 semanas 5 casos (14.2%).

(Tabla # 1)

Se formaron grupos de edad gestacional para obtener el peso promedio de los productos encontrando lo siguiente :

Para el grupo cuya edad osciló entre 31-32 semanas se obtuvo un peso de 1572 gr. Para el grupo de 33-34 semanas fue de 1933 gr. Para el grupo de 35-36 semanas fue de 2615 gr. Para el grupo de 37-38 semanas fue de 3241 gr. (tabla 2)

De los 35 pacientes estudiadas 21 tuvieron productos de sexo femenino 60 % ; las 14 restantes tuvieron productos de sexo masculino 40 % . (Gráfica 3)

De los neonatos evaluados por capurro con edad gestacional entre 31 y 34 semanas se encontró fosfatidilglicerol, 17 casos (48.5%), entre 35 y 38 semanas se encontró fosfaltidilglicerol 18 casos (51.4 %). (Tabla 4)

Los valores promedio de Nitrógeno Ureico en líquido amniótico entre los grupos analizados oscilo entre 3.4mg/dl y 18.7mg/dl. (tabla 4)

En el presente estudio los valores promedio del creatinina amniótica entre los grupos analizados oscilo entre 0.2mg/dl y 1.1mg/dl. (tabla 4)

El apgar obtenido al minuto y a los 5 minutos en los recién nacidos vario entre 8/7 y 8/9 promedio. (tabla 4)

Se analizaron las muestra de Nitrógeno Ureico y se compararon con el método de capurro obteniendo de los grupos de 31-32 semanas 3.4mg/dl sin haber diferencias entre las cantidades. De los grupos de 33-34 semanas fue promedio de 12.5mg/dl encontrando en el grupo de 33 semanas solo un resultado mayor 12.5mg/dl y en el grupo de 34 semanas un resultado menor de 6.8mg/dl y dos mayores de 16.4 y 15.3mg/dl el resto se mantuvo en el promedio.

En el grupo de 35 y 36 semanas el promedio fue de 16.7mg/dl encontrando en 35 semanas un resultado de 9.4 y en el de 36, 2 resultados mayores de 20 mg/dl. $P < 0.00001$

En los grupos de 37 semanas se encontró un promedio de Nitrógeno Ureico de 19mg/dl y se excluyó a los de 38 semanas por presentar resultados mayores de 25mg/ dl. (tabla 5)

Se analizaron los resultados de Creatinina en líquido amniótico y se compararon con los grupos de edades de los recién nacidos por capurro obteniendo los siguientes resultados: En el grupo de 31-32 los valores obtenidos fueron de 2.0mg/dl sin diferencia. En el grupo de edad gestacional de 33-34 el promedio fue de 0.6mg/dl sin presentar diferencias en los de 33 semanas y solo en 34 un valor de 0.3mg/dl. $P < 0.000001$

En el grupo de 35-36 semanas el promedio fue de 0.8mg/dl encontrando solo diferencia en los de 35 semanas, un caso con

0.5mg/dl y en el de 36 semanas, 2 resultados de 1.0 y 1.1mg/dl respectivamente.

En el grupo de 37 semanas el resultado promedio fue de 0.9mg/dl no encontrando diferencias. Se excluyó a los de 38 semanas por presentar resultados de 1.4mg/dl o mas. (tabla 6)

Se hicieron 2 grupos de los neonátos estudiados dividiendolos en menores de 37 semanas un grupo y 37 semanas o mas otro grupo, obteniendo los siguientes resultados: En los menores de 37 semanas se obtuvo una media de Nitrógeno Ureico menor a 14.3mg/dl dando como resultado estadístico una correlación significativa de $p < 0.0001$.

En los neonátos de 37 semanas o más se obtuvo una media de 23mg/dl. Con correlación significativa de $p < 0.0001$ (Gráfica 7)

Los resultados de creatinina en menores de 37 semanas, se obtuvo una media menor de 0.7mg/dl teniendo correlación significativa de $p < 0.0001$.

Para los mayores de 37 semanas se obtuvo una media de 1.1mg/dl con una correlación significativa de $p < 0.0001$ (Gráfica 8)

Se comparo en los neonátos estudiados la presencia del síndrome de dificultad respiratoria, con los niveles de Nitrógeno Ureico ureico en líquido amniótico obtenidos, con un promedio de 14.3mg/dl encontrando los siguientes resultados: Para los niveles menores de 14.3 mg/dl, 12 neonátos (34.2 %) presentaron síndrome de dificultad respiratoria, manifestada por aleteo nasal, tiros intercostales, taquipnéa y requerimiento de incubadora. 3 neonátos (8.5 %) no presentaron ese síndrome.

$P(f) < 0.0005$ (Gráfica 9)

Se comparo en los neonátos estudiados la presencia del síndrome de dificultad respiratoria con los valores de creatinina obtenidos en liquido amniótico con un promedio mayor o menor de 0.7mg/dl encontrando los siguientes resultados: Para los niveles menores de 0.7mg/dl; 12 neonátos (34.2%), presentaron síndrome de dificultad respiratoria leve, manifestada por aleteo nasal, tiros intercostales, taquipnéa y requerimiento de incubadora. Dos neonátos (5.7%), no presentaron este síndrome. $p(f) < 0.0005$ (Gráfica 10)

Para los niveles de creatinina mayores de 0.7 mg/dl; 3 neonátos (8.5% presentaron síndrome de dificultad respiratoria leve y 18 neonátos (51.4%) no lo presentaron.

La evolución de los neonátos en la unidad de cuidados intensivos fue satisfactoria teniendo una estancia promedio de 15 días.

NUMERO DE PACIENTES DE ACUERDO A SU EDAD

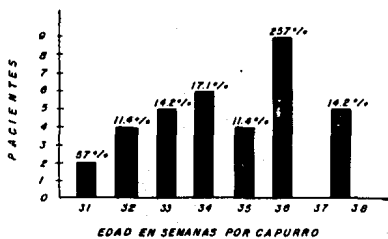


TABLA I

PROMEDIO DE PESO EN LOS NEONATOS DE ACUERDO A LA EDAD

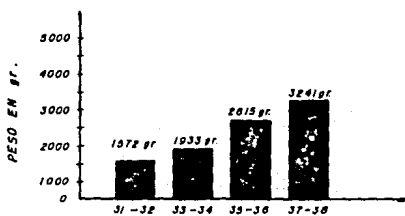
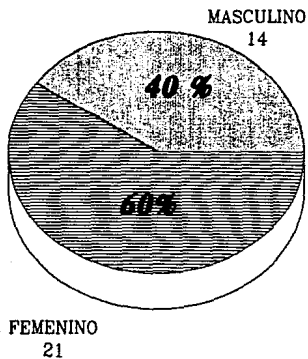


TABLA 2

EDAD EN SEMANAS POR CAPURRO

CLASIFICACION DE ACUERDO AL SEXO DE LA POBLACION ESTUDIADA



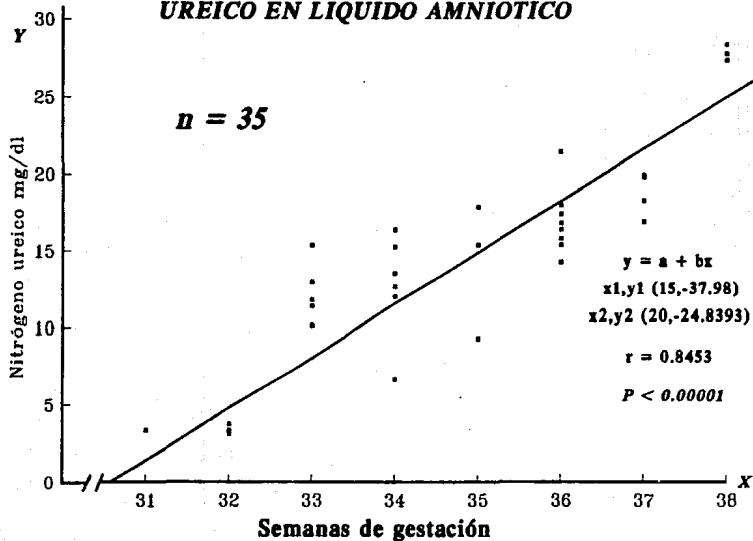
GRAFICA # 3.

VALORES PROMEDIO OBTENIDOS EN LA POBLACION ESTUDIADA

| <i>CAPURRO</i> | <i>APGAR</i> | <i>NITROGENO UREICO</i> | <i>CREATININA</i> | <i>FOSFATIDILGUICEROL</i> |
|----------------|--------------|-------------------------|--------------------|---------------------------|
| <i>31-32</i> | <i>6/7</i> | <i>3.4 mg / dl</i> | <i>0.2 mg/dl</i> | <i>AUSENTE</i> |
| <i>33-34</i> | <i>7/8</i> | <i>12.8 mg / dl</i> | <i>0.8 mg/dl</i> | <i>AUSENTE</i> |
| <i>35-36</i> | <i>7/9</i> | <i>10.8 mg / dl</i> | <i>0.8 mg/dl</i> | <i>PRESENTE</i> |
| <i>37-38</i> | <i>8/9</i> | <i>18.7 mg / dl</i> | <i>1.1 mg / dl</i> | <i>PRESENTE</i> |

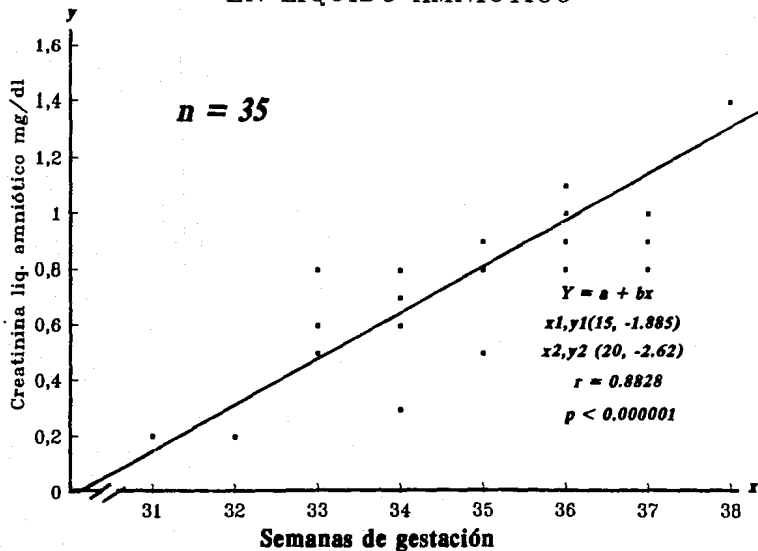
TABLA 4

**CORRELACION ENTRE CAPURRO Y NITROGENO
UREICO EN LIQUIDO AMNIOTICO**



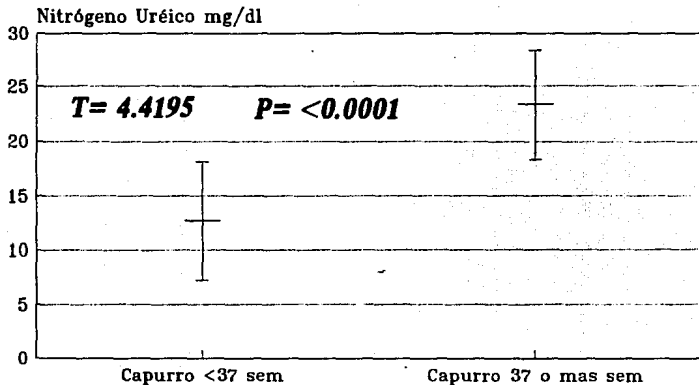
GRAFICA # 5.

CORRELACION ENTRE CAPURRO Y CREATININA EN LIQUIDO AMNIOTICO



GRAFICA # 6.

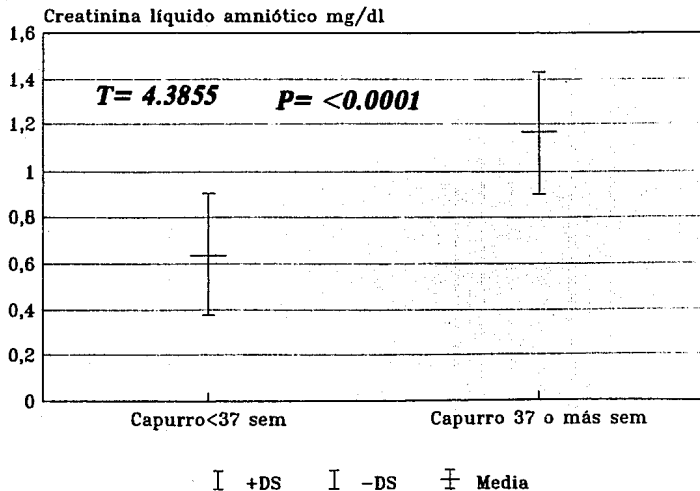
Comparación de NUA entre gestaciones de menos de 37 y de 37 o más semanas



Comparación medias

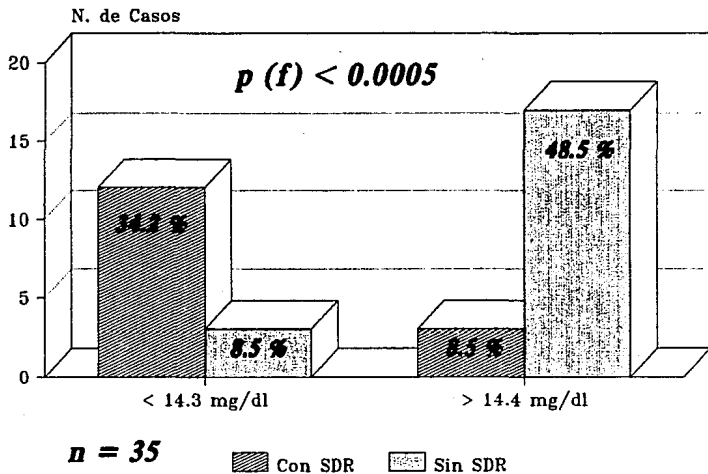
I +DS I -DS \bar{x} Media

Comparación de CrA entre gestaciones de menos de 37 y de 37 o más semanas



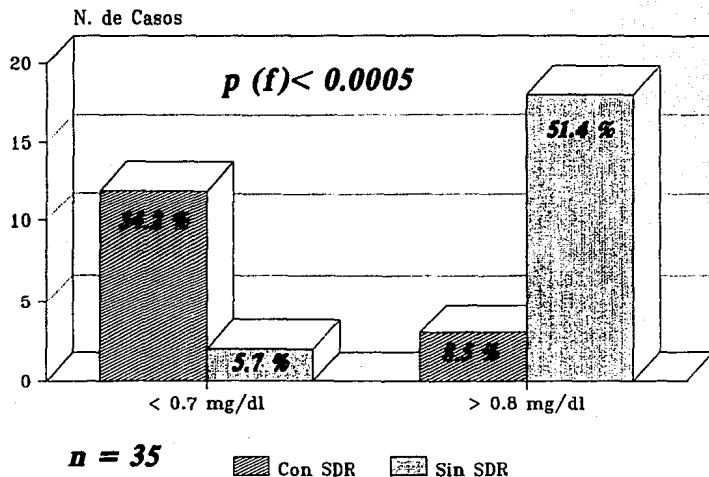
GRAFICA # 8.

SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA ASOCIADO A NIVELES DE N.U.A.



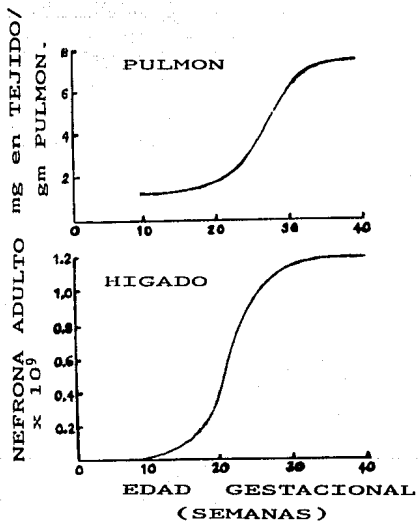
GRAFICA # 9.

SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA EN RELACION CON LA C.A.



GRAFICA # 10.

COMPARACION DEL DESARROLLO
DEL PULMON Y EL RIÑON



GRAFICA # 11

C O M E N T A R I O

Clements, Tule, Marcel y Harrison reportan la probabilidad aunque indirecta del desarrollo paralelo del riñón y de los pulmones, demostrando que la masa tisular se incrementa en el riñón y pulmón fetal a través del embarazo, incrementándose las concentraciones de fosfatidilglicerol entre otras junto con las de nitrógeno ureico y creatinina en líquido amniótico. (Gráfica 11), (1, 4, 8).

En este estudio se obtuvieron resultados semejantes a los reportados en la literatura; teniendo en cuenta que a mayor edad gestacional mayores niveles de nitrógeno ureico, creatinina y la presencia de fosfatidilglicerol. (tabla 4)

Se ha reportado que el síndrome de insuficiencia respiratoria es un factor importante en el manejo obstétrico; ya que 12 de los 13 niños reportados por Almeida en su artículo, desarrollaron este síndrome con niveles de nitrógeno ureico menor o igual a 7.3mg/dl, demostrándose la ausencia de fosfatidilglicerol. (1, 8).

En esta investigación aunque el promedio de nitrógeno ureico en líquido amniótico fue menor o igual a 14.3mg/dl, se obtuvieron semejantes resultados con lo que se demuestra una vez más que niveles menores a los citados de nitrógeno ureico son sugestivos de una inmadurez fetal lo que con lleva a un déficit de formación en los diferentes aparatos y sistemas del neonato siendo el más objetivo, el respiratorio.

Teoh en su artículo nos refiere a los doctores Pitman y Donnai, los cuales reportan una probabilidad de hasta un 94% de madurez fetal en niveles de creatinina mayores de 1.7mg/dl, con lo cual difiere el autor ya que solo reporta el 50%. (2, 7).

En el estudio realizado encontramos una probabilidad de hasta el 85% de seguridad de madurez fetal en niveles de creatinina mayores de 0.8mg/dl con lo que se esta de acuerdo con los doctores referidos y no así con el que escribe el artículo.

Algunos autores en sus artículos reportan el aumento gradual de los niveles de nitrógeno ureico en líquido amniótico hasta el término de ésta. Así también hay un aumento gradual de creatinina con un pico significativo alrededor de las 35, 36 semanas para después estandarizarse en un nivel superior a 1.6mg/dl. (2, 4, 7, 8).

En este estudio encontramos semejanza con lo escrito anteriormente, ya que como podemos observar en las gráficas 5 y 6, existe una correlación significativa de $p < 0.00001$.

No se encontró ningún artículo que dividiera por grupos de edades gestacionales marcando el fin de la prematurez y el principio de la madurez; es por eso que se cree conveniente dividir a los neonátos estudiados en premáturos y maduros como se observa en las gráficas 7 y 8; teniendo un margen de poca seguridad para nitrógeno ureico entre 13.5mg/dl y 16mg/dl; y para creatinina de 0.6mg/dl a 0.8mg/dl.

CONCLUSIONES

- 1.- Los valores de nitrógeno ureico en líquido amniótico mayores de 14.3mg/dl son presuncionales del inicio de la madurez fetal.
- 2.- Los valores de creatinina en líquido amniótico mayores de 0.8mg/dl son presuncionales del inicio de la madurez del feto.
- 3.- El presente estudio es un preámbulo a nuevas investigaciones que valoren el desarrollo fetal en enfermedades frecuentes asociadas al embarazo y que causan tanta morbi-mortalidad que presentan los neonatos como en la diabetes mellitus, y/o preeclámpsia.
- 4.- El proceso para obtener los resultados de nitrógeno ureico y creatinina en líquido amniótico son mucho menos costosos y existen en la mayoría de los hospitales; no así las pruebas de madurez fetal en las cuales se necesita personal especializado para realizarlas y no se cuenta con ellos en la mayoría de los hospitales.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Bentrem G. C. NEWER METHODS OF EVALUATING FETAL MATURITI. Am. J. Obstet & Gynec 15; 917; 1970.
- 2.- Teoh E. S. AMNIOTIC FLUID CREATININE, URIC ACID AND UREA AS INDICES OF GESTATIONAL AGE. Acta Obstet. Gynec. Scand. 52; 323; 1973.
- 3.- Harrison R. F. AMNIOTIC FLUID URIC ACID LEVELS IN THE MATURING FETUS. The J. of Obstet. & Gynaec. of British Comm. 79; 708; 1972.
- 4.- Donnal P. FURTHER STUDIES IN THE ASSESSMENT OF GESTATIONAL AGE BY AMNIOTIC FLUID ANALYSIS. The J. of Obstet. & Gynaec. of British Comm. 78 ; 603 ; 1971 .
- 5.- Doran T. A. CREATININE, URIC ACID AND ELECTROLYTES IN AMNIOTICFLUID. Am. J. of Obstet. & Gynec. 106 (3); 325; 1970.
- 6.- Harding P. G. R. SIGNIFICANCE OF MATERNAL CREATININE CLEARANCE IN ASSESSING FETOPLACENTAL FUNCION. Am. J. of Obstet. Gynec. 1; 333; 1970.
- 7.- Pitkin R. M. AMNIOTIC FLUID CREATININE. Am. J. of Obstet. & Gynec. 15; 1135; 1967.
- 8.- Almeida O. D. AMNIOTIC FLUID UREA NITROGEN IN THE PREDICTION OF RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. Am. J. of Obstet. & Gynec. 159 (2); 465; 1988.
- 9.- Lowenberg F. E. UTILIDAD CLINICA DE LA DETERMINACION DE FOSFOLIPIDOS EN LIQUIDO AMNIOTICO. Gynec. y Obstet. de

- México. 159 (325); 111; 1984.
- 10.- Harrison M. R. MANAGEMENT OF THE FETUS WITH CONGENITAL HYDRONEPHROSIS. J. Ped. Surg. 17 (6); 728; 1982.
 - 11.- García S. J. D. FETAL PULMONARY MATURITY AND ANTENATAL DIAGNOSIS OF RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. Obstet. & Gynec. Survey. 42 (2); 75; 1987.
 - 12.- Higuchi M. COMPARISON OF MNIOTIC FLUID DISATURATED PHOSPHATIDYLCHOLINE, PHOSPHATIDYLCLYCEROL AND LECITHIN/SPHINGOMYELIN RATIO IN PREDICTING THE RISK OF DEVELOPIN NEONATAL RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. 29; 92; 1990.
 - 13.- Langman. EMBRIOLOGIA MEDICA 5ta edición. Editorial Médica Panamericana.
 - 14.- Romero R. UN PAPEL POTENCIAL PARA EL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO/FACTOR DEL CRECIMIENTO ALFA EN EL PARTO HUMANO. Eur. J. Obstet. & Gynec. Reprod. Biol. 33; 55; 1989.