

**CORTISOL SERICO EN MADRES Y EN RECIEN NACIDOS
NORMALES A TERMINO, PRE-TERMINO ADECUADOS
PARA SUS EDADES GESTACIONALES Y SU RELACION
CON EL USO DE OXITOCICOS**

**José Finol Medrano*, Carlos Cárdenas Chacón*
y Marco Tulio Torres Vera****

** Cátedra de Bioquímica y de ** Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad del
Zulia. Apartado Postal 526. Maracaibo 4001-A. Venezuela.*

RESUMEN

**Se determinó el cortisol sérico por radioinmuno-
análisis en 22 madres en trabajo de parto, dividida en
tres grupos, madres sin oxitócicos, con oxitócicos y ma-
dres con niños prematuros.**

**Los niveles de cortisol sérico fueron más bajos en la
madre y en los niños que recibieron oxitócicos que en
los otros dos grupos; los prematuros presentaron valores
más bajos que los normales.**

INTRODUCCION

El parto ofrece una excelente oportunidad para el estudio de la adaptación del organismo a una forma normal y general del "stress" agudo. El "stress" físico y emocional de diversos orígenes ha sido asociado a una amplia variedad de respuestas metabólicas y endocrinas.

En varias especies animales la elevación del nivel del cortisol en la sangre fetal está asociado con el inicio del parto espontáneo (4). En humanos, la velocidad de síntesis de corticoesteroides por la suprarrenal fetal (15) y su posible papel en el inicio del parto es todavía controversial (5, 14, 17, 20).

El cortisol es el glucocorticoides más potente y abundante en el hombre, es producido y secretado por la corteza adrenal. Este esteroide tiene influencia sobre el metabolismo de proteínas, carbohidratos y lípidos, y sus efectos biológicos más importantes son el almacenamiento de glucógeno en el hígado, la producción de glucosa a partir de los aminoácidos y el retardo de la oxidación de glucosa; también tiene actividad antiinflamatoria y mineralocorticoides. La producción y secreción del cortisol, es dependiente de los mecanismos de control del eje hipotálamo-pituitario-adrenocortical. Los trastornos de cualquiera de estos componentes trae como consecuencia una secreción anormal de cortisol (9, 22).

Los estudios de los niveles de corticoides en el plasma umbilical han sido difíciles de interpretar, debido al desconocimiento de la magnitud de la contribución materna con respecto a la concentración del cortisol plasmático fetal. Murphy (15) y Cawson (3), han encontrado concentraciones más elevadas de cortisol en el cordón umbilical en pacientes después del inicio espontáneo del trabajo de parto vaginal, que en los pacientes con parto inducido y en los pacientes que han sido sometidos a cesárea, la concentración de cortisol es más alta que en pacientes que no están en trabajo de parto, concluyendo estos autores que un incremento de los corticoides fetales contribuye al inicio del trabajo de parto espontáneo en el humano (3, 14).

Puede asumirse que la corteza adrenal materna está bajo máxima estimulación fisiológica, antes de la terminación electiva del embarazo, ya sea por inducción con oxitocina o por cesárea. El miedo y la ansiedad son reconocidos como elementos capaces de producir elevación del cortisol plasmático, por lo tanto los niveles altos de cortisol en los grupos tratados con oxitócicos y con cesárea, sugieren que la terminación electiva del embarazo, puede ser estresante para la paciente que el trabajo de parto espontáneo (17).

Ha sido dificultoso el estudio de las diferencias arteriovenosas en la sangre del cordón umbilical del feto humano en gestación temprana; aún a término, sólo han sido realizados pocos estudios. El cortisol tiene un interés particular, ya que los niveles en el suero fetal son muy bajos, comparados con los niveles maternos y ha sido ampliamente establecido que, parte del cortisol requerido por el feto humano, es derivado de la madre (15).

El trabajo de parto, así como el mismo parto, son considerados generalmente como "estresantes" para la madre y el feto. Por la parte materna el "stress" puede ser debido en parte a miedo, ansiedad, dolor, trabajo físico y trauma quirúrgico; se ha demostrado que cada uno de estos elementos causa incremento de la actividad adrenocortical. Por el lado fetal

el "stress" puede estar relacionado con el compromiso transitorio en la circulación feto-placentaria inducida por las contracciones uterinas. Aunque el trabajo de parto inducido por oxitocina puede ser cuantitativamente similar al trabajo de parto espontáneo, es posible que pueda detectarse diferencias bioquímicas sutiles en la madre y en el feto después de un trabajo de parto inducido con oxitocina.

El propósito del siguiente trabajo fue comparar el grado de cambio de cortisol plasmático materno determinado por radioinmunoanálisis durante un trabajo de parto normal no complicado, comparado con uno inducido con oxitocina y correlacionar tales cambios con los niveles de cortisol del recién nacido normal en el cordón a las 24 y 72 horas y ver su relación con los niveles de cortisol en prematuros.

MATERIAL Y METODOS

Se escogieron 22 mujeres de la Maternidad Castillo Plaza, en trabajo de parto, con embarazo a término, aparentemente en buenas condiciones generales, normotensas, no diabéticas, sin historia familiar de hipertensión y sin patología obstétrica o ginecológica.

Fueron divididos en tres grupos: el grupo N° 1 de 8 madres normales con niños normales, los promedios de edad y de peso de este grupo de madres fueron de 22 años y 64 kilos respectivamente; los niños pesaron un promedio de 3.225 gramos y 48 cm de talla. El grupo N° 2 de 8 madres normales que recibieron oxitócicos con un promedio de 1,11 U1 de oxitocina comercial (con un rango de 0,2 y 2,6 U1), en un tiempo promedio de 110 minutos entre la aplicación del oxitócico y el parto (la oxitocina fue usada endovenosamente en soluciones al 5% de glucosa (500 a 250 cc) a través de la vena antecubital del brazo). El promedio en peso de las madres y niños, la edad y talla fueron similares al grupo anterior (Tablas I y II). El tercer grupo lo constituyeron 6 mujeres normales que tuvieron hijos prematuros de menos de 38 semanas de gestación y de menos de 2.500 gramos de peso.

Después de sujetar y escindir el cordón umbilical, las muestras de sangre fueron extraídas del cordón umbilical del niño y de la porción antecubital de la madre en el momento del parto, simultáneamente y sin anticoagulantes (se prefirieron las madres que tuvieron partos en la mañana, por el ritmo circadiano del cortisol); ninguno de los niños recibió glucosa u otra alimentación en las primeras 6 horas de nacido.

En todas las muestras de sangre de los tres grupos, el suero fue extraído y congelado a -20°C hasta el momento de usarse para la determinación del

cortisol; algunos sueros fueron usados inmediatamente junto con el "pool" de suero control que fue usado sin congelar y congelado.

A pesar de que existen muchas técnicas para determinar cuantitativamente el cortisol, en los últimos años el método de radioinmunoanálisis ha sido el más usado.

El equipo comercial (Kit) de CIS-CORTISOL RADIOINMUNOASSAY (RIA), usando ^{125}I como trazador (COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE, CEA), y el de RIANEN SOLID PHASE ASSAY SYSTEM CORTISOL ^{125}I de NEW ENGLAND NUCLEAR (USA), fueron usados por nosotros. El fundamento del método ya ha sido descrito por otros autores (2, 19, 21).

Se midió la radioactividad contando en un GAMMA COUNTER DE SEARLE ANALYTIC INC. Los resultados se determinaron graficando B/Bo% contra los patrones.

Todas las muestras, estándares, "pooles", fueron realizadas y contadas en duplicados y los datos fueron expresados en microgramos/100 ml.

Los análisis estadísticos incluyeron cálculo de coeficiente de correlación, "t" Students y la probabilidad (p), entre varios promedios y variables (1).

El coeficiente de variación de múltiples determinaciones del mismo "pool" fue entre un 5% y 6% y el porcentaje de recuperación estuvo entre 98 a 101%.

RESULTADOS

Los datos de la Tabla I muestran los valores de cortisol sérico ($\mu\text{g}/100$ ml de suero) de las madres normales en el momento del parto y en el cordón del recién nacido, a las 24 horas y a las 72 horas después del nacimiento. Las cifras maternas promedio fueron de $88,1 \pm 18,6$; los niveles de cortisol ($\mu\text{g}/100$ ml de suero) en el cordón fueron de $46,2 \pm 13,0$; los de las 24 horas de nacido de $3,1 \pm 2,9$ ($n = 2$), y los de las 72 horas fueron de $35,5 \pm 6,4$.

Los datos de la Tabla II muestran las concentraciones de cortisol sérico en madres que recibieron oxitocina sintética, un promedio de 1,10 unidades internacionales administradas antes del parto, en un tiempo promedio

de 1 hora, 50 minutos; los valores promedios de cortisol para las madres fue de $28,8 \pm 11,8$ y para los niños en el cordón fue de $12,5 \pm 2,8$ a las 24 horas de $1,8 \pm 0,3$ ($n = 2$) y a las 72 horas fue de $8,9 \pm 3,4$.

Los datos de la Tabla III muestran los valores de cortisol sérico ($\mu\text{g}/100$ ml de suero en madres normales en el momento del parto y en niños prematuros de menos de 2.500 gramos de peso y de menos de 39 semanas

TABLA I

VALORES DE CORTISOL SERICO (microgramos/100 ml) EN MADRES NORMALES EN EL PARTO Y EN NIÑOS A DIFERENTES TIEMPOS DESPUES DEL NACIMIENTO

No.	Madre		Niño			Cortisol sérico ($\mu\text{g}/100$) Cordón			
	Edad (años)	Peso (Kg)	Sexo	Talla (cm)	Peso (gr)	Materno	0 h.	24 hrs.	72 hrs.
1	37	70	F	54	3.900	92.0	35.0	5.2	30.0
2	21	56	F	50	3.300	130.0	52.0	1.0	42.0
3	16	58	M	48	2.650	82.0	42.0		36.0
4	22	66	F	48	2.940	68.0	30.0		46.0
5	15	57	M	50	3.200	79.0	55.0		27.0
6	21	69	M	50	3.480	93.0	71.0		38.0
7	22	65	F	49	3.420	81.0	46.0		35.0
8	18	67	F	49	2.900	80.0	39.0		30.0
Promedios	22	64		48	3.224	88.1	46.2	3.1	35.5
De						± 18.6	± 13.0	± 2.9	± 6.4
P							<0.001		<0.001

De: Desviación estándar

TABLA II

VALORES DE CORTISOL SERICO (microgramos/100 ml) EN MADRES CON OXITOCICOS EN EL PARTO Y NIÑOS A DIFERENTES TIEMPOS DESPUES DEL NACIMIENTO

No.	Madre			Niño			Cortisol sérico ($\mu\text{g}/100$) Cordón			
	Edad (años)	Peso (Kg)	Oxitocina (UI).	Sexo	Talla (cm)	Peso (gr)	Materno	0 h.	24 hrs.	72 hrs.
1	18	63	0.6	F	50	3.000	29.0	10.0	2.0	10.5
2	18	61	0.9	F	47	2.840	13.8	14.0	1.5	4.0
3	20	58	0.2	F	50	3.400	37.1	13.5		5.5
4	19	59	0.8	F	49	3.040	17.9	14.0		9.5
5	19	66	1.4	M	48	2.840	40.0	8.5		5.6
6	26	65	2.0	M	51	3.800	26.2	12.0		13.0
7	22	56	2.6	M	51	3.380	19.3	11.0		12.5
8	25	64	0.3	M	53	3.900	47.5	17.5		11.0
Promedios	21	62	1.10		50	3.275	28.8	12.5	1.8	8.9
De							± 11.8	± 2.8	± 0.3	± 3.4
P								<0.001		<0.001

De: Desviación estándar
Oxitocinas en UI

TABLA III

VALORES DE CORTISOL SERICO (microgramos/100 ml) EN MADRES
NORMALES EN EL PARTO Y EN NIÑOS PREMATUROS
DE MENOS DE 2.500 GRS DE PESO Y MENOS DE 39 SEMANAS
DE GESTACION EN DIFERENTES TIEMPOS DESPUES DEL NACIMIENTO

No.	Madre		Niño		Cortisol sérico mg/100 ml Cordón		
	Nombre	Edad	Nombre	Sexo	Materno	0 h.	72 hrs.
1	O.R.	38	E.R.	M	60.0	33.6	19.0
2	L.F.	20	A.F.	M	88.0	32.0	34.0
3	S.D.	18	M.D.	M	76.0	32.0	17.0
4	N.G.	22	C.A.	H	85.0	34.0	35.0
5	C.C.	23	C.C.	H	73.0	48.0	17.0
6	S.L.	25	C.L.	H	75.0	44.0	25.0
Promedios		24			76.1	37.6	24.5
De					± 9.9	± 6.7	± 8.2
P					<0.001		<0.001

De: Desviación estándar

de gestación; los promedios de cortisol para las madres fue de $76,1 \pm 9,9$; para los niños en el cordón fue de $37,6 \pm 6,7$ y a las 72 horas de $24,5 \pm 8,2$.

Las figuras 1 y 2 representan las curvas de calibración del cortisol por el procedimiento de CORTCTK-12M del Commissariat a L'Energie Atomique France y la del RIAMEN CORTISOL ¹²⁵¹ de New England Nuclear USA, donde se obtienen los resultados comparables.

Las figuras 3, 4 y 5 son gráficos de comparación del cortisol materno contra el recién nacido en sangre de cordón y a las 72 horas. Los valores de cortisol en "pooles" de suero control congelados y sin congelar fueron similares estadísticamente.

El análisis estadístico cuando se compararon los grupos entre sí y entre los diferentes grupos dieron los siguientes resultados.

Cuando se compararon madres normales contra cordón de niños normales por "t" de Student la p fue menos de 0,001 y la ecuación de regresión lineal fue de $Y = 0,26X + 22,66$ con una $r = 0,38$. La diferencia fue también significativa cuando se compararon las madres normales contra los niños a las 72 horas de nacido, la p fue de menos de 0,001 y la ecuación de regresión lineal fue de $Y = 0,07X + 29,18$ ($r = 0,20$). No hubo significación estadística entre el cordón de niños normales con las 72 horas de nacido. (Fig. 3).

Cuando se compararon madres con oxitócicos Vs. niños cordón, la regresión lineal fue de $Y = 0,03X + 0,59$ ($r = 0,14$), p menos de 0,001 y

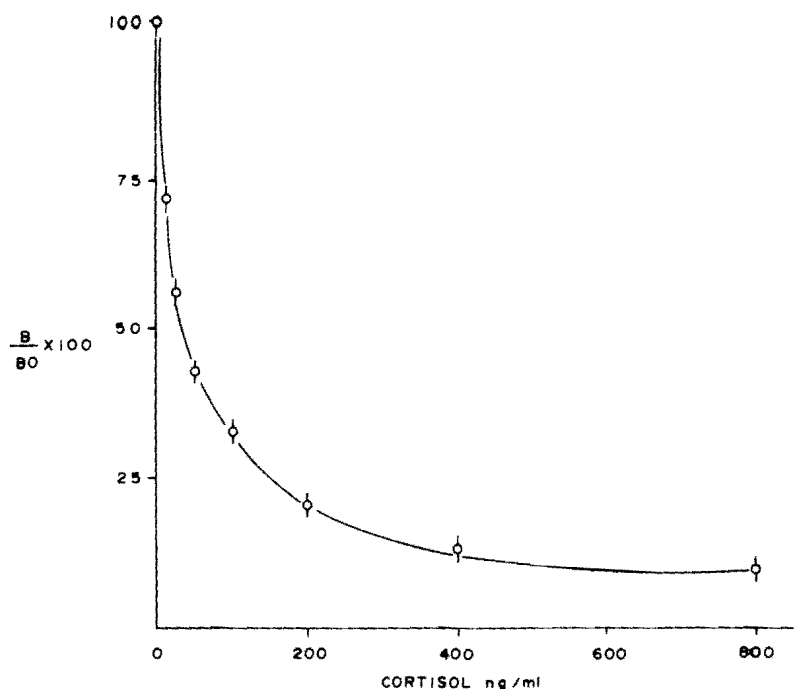


Fig. 1.— Curva de calibración del cortisol. Cada punto representa el promedio de los duplicados de dos experimentos separados $\pm$ la desviación estandar. CORTCTK-125M-CEA.

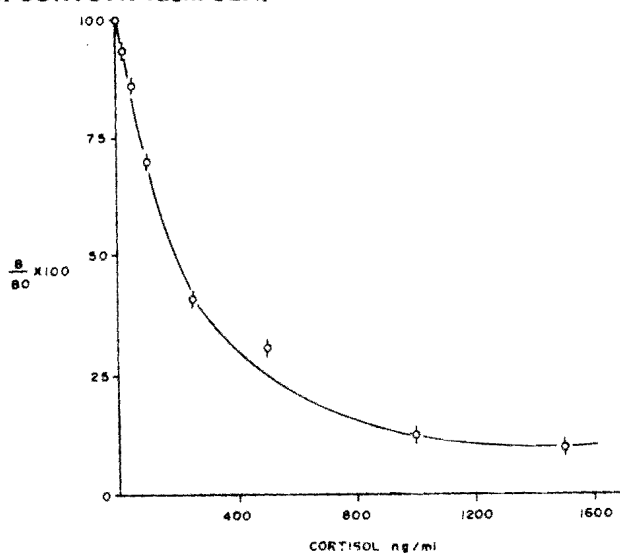


Fig. 2.— Curva de calibración del cortisol. Cada punto representa el promedio de los duplicados de dos experimentos separados $\pm$ la desviación estandar. Cortisol 125I New England Nuclear.

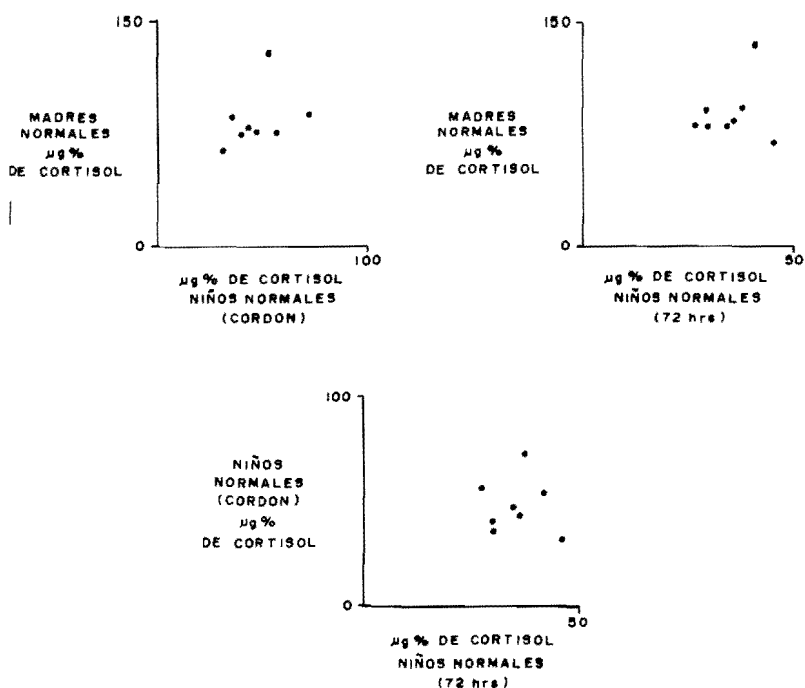


Fig. 3.— Comparación de los valores de cortisol sérico en madres y niños normales.

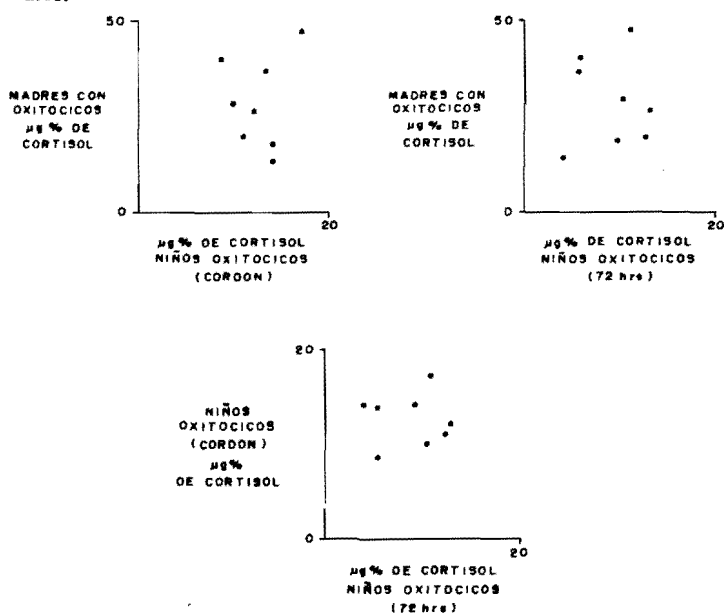


Fig. 4.— Comparación de los valores de cortisol sérico en madres que recibieron oxitócicos y sus niños.

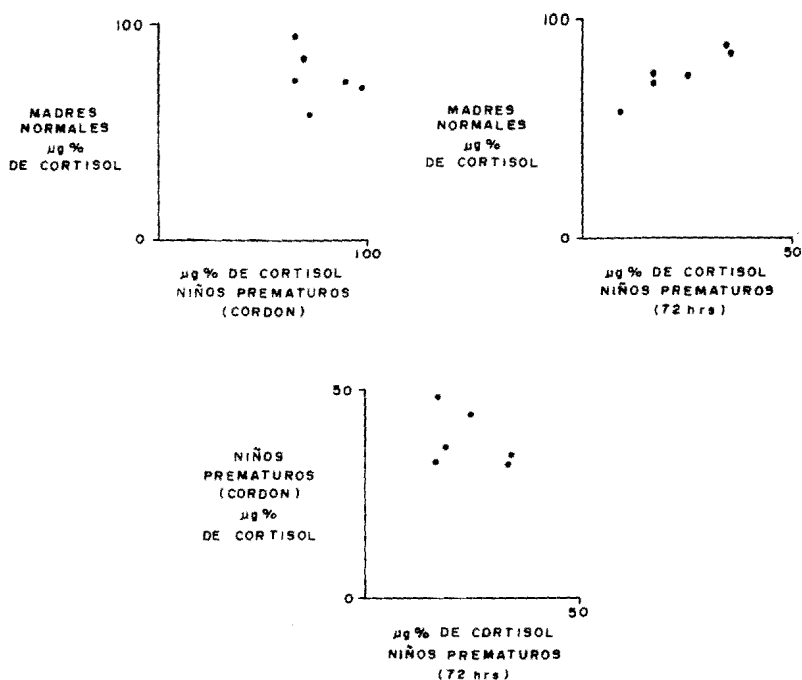


Fig. 5.— Comparación de los valores de cortisol sérico en madres de niños prematuros y sus niños.

contra niños a las 72 horas, la regresión lineal fue de $Y = 0,01X + 9,17$ ($r = 0,03$), p menor de 0,001. (Fig. 4).

Cuando se compararon los niveles de cortisol de las madres de prematuros contra el cordón de niños prematuros, la regresión lineal fue de $Y = 0,22X + 54,9$ ($r = 0,33$), p menor de 0,001 y de madres con prematuros a las 72 horas fue de $Y = 0,64X + 24,9$ ($r = 0,77$) con una p menor de 0,001. (Fig. 5).

DISCUSION

La determinación de cortisol plasmático ha sido realizada por mucho tiempo usando el cromógeno de Porter y Silber, métodos de dilución isotópica (6), de absorción (13), métodos fluorimétricos (11) o por procedimientos de unión competitiva a proteínas (7, 13).

En los últimos años, el desarrollo de los procedimientos de radioinmunoanálisis ha traído como consecuencia, que sea el más usado para determinar cortisol, por tener varias ventajas prácticas sobre los otros procedimientos (2, 19, 21).

El cortisol tiene interés particular, ya que los niveles del suero fetal son muy bajos comparados con los niveles maternos y ha sido por mucho tiempo asumido que el cortisol requerido por el feto humano, es derivado de la madre. Los estudios de Murphy (15) y Fencel (5) sugieren que, durante toda la gestación la corteza adrenal del feto funciona independientemente de la madre; la falta de diferencias significativas arterio-venosas concuerda con la opinión de que este esteroide deriva de placenta y feto (17). Es probable que el intenso metabolismo fetal de cortisol de origen materno, pueda ser importante para mantener una interacción normal de pituitaria adrenal fetal; a pesar de haber sido demostrado un gradiente de concentración a través de la placenta para el cortisol total, un 90% de cortisol materno está unido a proteínas y por lo tanto no se transfiere. El principal ligador es la globulina fijadora de corticoesteroides (CBG) o transcortina. Una alfa-1-globulina con alta afinidad por el cortisol (9, 17).

Los hallazgos de un coeficiente de correlación positivo pequeño ($r = +0,38$) entre los niveles de cortisol materno y fetal en nuestro trabajo, son similares con el concepto de que solamente una pequeña parte del cortisol materno se transfiere al feto (12, 16, 17).

Los valores de cortisol materno reportados por nosotros ($88,1 \pm 18,6$) y del cordón $46,2 \pm 13,0$, son ligeramente superiores a los de otros autores como Murphy (14, 15), que son de $72,6 \pm 17,3$ para los maternos y de $24,0 \pm 4,5$ para cordón y a los de Jolivet (7) que reporta $64,7 \pm 21$ mg% para las madres en el momento del parto y de $10,7 \pm 3$ en el cordón del recién nacido.

Hillman (6) consigue valores promedios para las madres en el trabajo de parto de $52,4 \pm 9,2$ μ g% y de $7,8 \pm 4,8$ μ g%, para el cordón. Probablemente, estas diferencias en los valores absolutos nuestros con los de otros autores, se deban a diferencias metodológicas acentuadas; así vemos que Murphy (14, 15) determina el cortisol por el procedimiento de unión competitiva a proteínas y Hillman (6) lo determinó por doble dilución isotópica, lo que explicaría las diferencias en valores absolutos. No conseguimos en la literatura revisada hasta el momento, reportes sobre cortisol sérico en madres y recién nacidos hechos con el procedimiento descrito por nosotros, que pudiera usarse como comparación.

Los valores de cortisol materno y del cordón a las 72 horas de nacido, de madres que recibieron oxitócicos, son más bajos que en las madres que no recibieron oxitócicos (Tabla II), lo cual concuerda con los valores reportados por Murphy (14), aunque con las diferencias, debido a la metodología usada.

Los niveles bajos de cortisol en recién nacidos después de un parto inducido por oxitócicos, proveen fuerte evidencia de que los niveles altos de cortisol en el parto, no son simplemente secundarios al trabajo de parto.

Las cifras de cortisol sérico en madres de prematuros, no tuvieron una diferencia significativa con respecto a las madres normales del primer grupo (Tablas I, II), pero los niños prematuros, tanto en el cordón como a las 72 horas de nacido, el cortisol sérico fue más bajo que en los niños normales y de los que recibieron oxitócicos de las madres.

Klein⁽⁸⁾ reporta también valores de cortisol plasmático menores en niños prematuros que en niños normales, lo que está de acuerdo con nuestros resultados. La elevación del cortisol entre la semana 20 y el término del embarazo, previo al trabajo de parto, está de acuerdo con la evidencia en animales, de que el incremento del cortisol durante este período puede ser responsable de la madurez terminal del pulmón⁽¹⁴⁾.

Liggins y col.⁽¹⁰⁾ y Perlow y cols.⁽¹⁸⁾, reportan que la administración de glucocorticoides a animales y a humanos ha demostrado que la madurez funcional de los pulmones de los fetos, puede ser acelerada estimulando la corteza adrenal fetal, especulando que los glucocorticoides causan una liberación prematura de surfactantes en el alvéolo, quizás por la inducción de una enzima relacionada con los surfactantes. De acuerdo con Jolivet y cols.⁽⁷⁾, la infusión de dexametasona a las madres durante el trabajo de parto, no tuvo efecto sobre el cortisol plasmático materno.

Agradecimiento

Al Dr. Angel Brito por su amable y valiosa ayuda al facilitarnos el instrumental necesario para realizar este trabajo. A las Brs. Rebeca Comesana, Carmen de la Rosa y Sandra Acosta, quienes realizaron la mayor parte del trabajo técnico. A todas aquellas personas que de una u otra forma hicieron posible la culminación de este trabajo.

ABSTRACT

Serum cortisol in mothers and normal newborns at term, adequate pre-term for their gestational ages and their relation with oxytocic use. *Finol-Medrano J. (Cátedra de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Apartado 526, Maracaibo 4001-A, Venezuela), Cárdenas Chacón C., Torres Vera M.T. Invest Clín 21(4): 239-251, 1980.*— Serum cortisol levels was determined by radioimmunoassay in 22 mothers during labor at the time of delivery. Pregnant mothers at term with uncomplicated prenatal course were divided into three groups: mothers with and without oxytocics and mothers with premature infants. Serum cortisol levels were lower in mother and in newborns that received oxytocin than the others

groups. Premature infants cortisol levels were lower than normal newborns.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- BRADFORD HA: Short textbook of Medical Statistics. Modder and Stoughtan, ed. 127-136, 161-180. Toronto, 1977.
- 2- CATT K, TREGGAR CW: Solid-phase radioimmunoassay in antibody coated tubes. *Scienc* 158: 1570-1573, 1967.
- 3- CAWSON MJ, ANDERSON AB, TURBULLO AC, LAMPELL: Cortisol, cortisone and 11-deoxycortisol levels in human umbilical and maternal plasma in relation to the onset of labour. *J Obstet Gynecol Br Commonw* 81: 737-745, 1974.
- 4- DVORAK M: Adrenocortical function in foetal, neonatal and young pigs. *J Endocrinol* 54: 473-481, 1972.
- 5- FENCL MM, OSATHANONDH R, TULCHINSKY D: Plasma cortisol and cortisone in pregnancies with normal and anaencephalic fetuses. *J Clin Endocrinol Metabol* 13: 80-87, 1976.
- 6- HILLMAN DA, GOROD CJ: Plasma cortisone and cortisol levels at birth and during the neonatal period. *J Clin Endocrinol* 25: 148-243, 1965.
- 7- JOLIVET A, BLANCHIER H, GAUTRAY JP: Blood cortisol variations during late pregnancy and labor. *Am J Obstet Gynecol* 119: 775-783, 1974.
- 8- KELIN GP, BADEN M, GIROUD CJ: Quantitative measurement and significance of plasma corticosteroids during the perinatal period. *J Clin Endocrinol Metabol* 36: 944-950, 1973.
- 9- LIDDELE GW, MELSON KL: The adrenals. In: *Endocrinology*. Williams RH Ed: p 233-322. W.B. Saunders, Co. Philadelphia, 1974.
- 10- LIGGINS GC, HOWIE RN: A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants *Pediatrics* 50: 515-525, 1972.
- 11- MATTINGLY DA: Simple fluorimetric method for the estimation of free 11-Hydroxycorticoids in human plasma. *J Clin Pathol* 15: 314-319, 1962.

- 12- MIGEON CJ, BERTRAND J, CEMZELL CA: The transplacental passage of various steroids hormones in mid-pregnancy. *Recent Progr Hormone Res* 17: 207-248, 1961.
 - 13- MURPHY BEP: Some studies of the protein-binding of steroids and their application to the routine micro and ultramicromeasurement of various steroids in body fluids by competitive protein-binding radiassay. *J Clin Endocrinol* 27: 973-991, 1967.
 - 14- MURPHY BEP: Does the human fetal adrenal play a role in parturition. *Am J Obstet Gynecol* 115: 521-525, 1973.
 - 15- MURPHY BEP: Steroid arteriovenous differences in umbilical cord plasma: evidence of cortisol production by the human fetus early gestation. *J Clin Endocrinol Metabol* 36: 1037-1038, 1973.
 - 16- MURPHY BEP, CLARK SJ, DONALD IR, PINSKI M, VEDADY D: Conversion of maternal cortisol to cortisone during placental transfer to the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 118: 538-541, 1974.
 - 17- NWOSU UC, WALLACH EE, BONGIOVANNI AM: Parturition induce changes in maternal plasma cortisol levels. *Obstet Gynecol* 46: 263-268, 1975.
 - 18- PERLOW M, WEINTZMAN ED, HELLMAN L: Effect of cortisol infusions on endogenous cortisol secretion in man. *Endocrinology* 95: 790-795, 1974.
 - 19- RUDER HJ, GUY RL, LIPSETT MB: Radioimmunoassay for cortisol in plasma and urine. *J Clin Endocrinol Metabol* 35: 219-224, 1972.
 - 20- SMITH ID, SHEARMAN RP: Fetal plasma steroids in relation to parturition. I. The effect of gestational age upon umbilical plasma corticoesteroid levels following vaginal delivery. *J Obstet Gynecol Br Commown* 81: 11-15, 1974.
 - 21- VECSEI P, PENKE B, KATZY R, BAEK L: Radioimmunological determination of plasma cortisol. *Experientia* 28: 1104-1105, 1972.
 - 22- WEITZMAN ED, FUKUSHIMA D, NOGEIRE C, ROFFWARG H, GALLAGHER TF, HELLMAN L: Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *J Clin Endocrinol* 33: 14-22, 1971.
-