

CATETERIZACION DE VASOS SANGUINEOS FETALES Y MATERNOS EN LLAMAS (*Lama glama*)

Felipe Aller R. (MC); Jorge Carrasco V. (MC); Cristián Gaete C. (MC);
Alfredo Germain A. (MC); Mauricio Espinoza R. (MC);
Gertrudis Cabello F. Profesora de Biología y Química, Master en Fisiología;
Raquel Riquelme G. (QF); María Serón-Ferré (PhD); Julian T. Parer (MD, PhD); Jorge A. Llanos M. (MC)

CATHETERIZATION OF FETAL AND MATERNAL BLOOD VESSELS IN THE LLAMA (*Lama glama*)

Chronic catheterization of fetal animals is a procedure that has had paramount importance in the advances achieved in the field of the maternal-fetal physiology and pathophysiology. The aims of this communication are to describe the surgical procedure for catheterization of fetal and maternal blood vessels and the maternal cardiovascular and fetal arterial gases responses to the surgery in the llama. This experimental preparation is potentially important in the study of chronic fetal hypoxia. Six llama fetuses and their mothers were catheterized under general anesthesia. Catheters were placed into carotid and pedal arteries in the fetus and into the pedal artery in the mothers. During the procedure it was observed a significant increase in the maternal heart rate and a tendency to decrease in the mean arterial pressure. Fetal arterial gases during the surgery were not different from those obtained 60 minutes after surgery. Fetal PO₂ and PCO₂ were normal but there was a mild metabolic acidosis.

The surgical technique of fetal and maternal catheterization in the llama was not particularly different from those used in sheep, and the general anesthesia gave us good relaxation in order to perform fetal surgery. We had one fetal death because a maternal arterial hypotension due to halothane overdose and a mild fetal hemorrhage because of a loose tie of an arterial vessel. The fetal and maternal llama preparation is feasible to obtain. We think it could be of great help to study fetal physiology and pathophysiology, particularly in the study of maternal and fetal adaptations to high altitudes and to chronic hypoxia.

Palabras claves: cateterización, vasos sanguíneos, cirugía, pequeños rumiantes.

Key words: catheterization, blood vessels, surgery, small ruminants.

La introducción de la técnica de cateterización crónica de vasos sanguíneos fetales *in utero* ha permitido un explosivo desarrollo de diferentes ramas de la fisiología y fisiopatología materno-fetal (Rudolph y Heymann, 1970; Shelley, 1973; Broughton y col.,

Laboratorio de Fisiología y Fisiopatología del Desarrollo, Departamento de Preclínicas, Facultad de Medicina*. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile. Departamento de Biología y Salud, Facultad de Ciencias, Universidad de Tarapacá y Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile.

*Casilla 16038, Santiago 9. Chile.

Financiado por Proyecto de Enlace Conicyt-88 y Fondecyt 89-1080.

1974; Cohn y col., 1974; Rudolph y Heymann, 1976; Jones y col., 1978; Jaffe y col., 1978; Sheldon y col., 1979; Nathanielsz, 1980; Rose y col., 1981; Wintour, 1984; Umans y col., 1986; Yaffe y col., 1987; Benavides y col., 1989; Espinoza y col., 1989), como también de valiosas herramientas terapéuticas (Liggins, 1969; Liggins y Howie, 1972; Heymann y col., 1976; Heymann y Rudolph, 1976). Sin embargo, numerosas preguntas acerca de las adaptaciones materno-fetales a la hipoxia, particularmente a la hipoxia crónica, están aún sin responder.

La llama (*Lama glama*), especie que ha evolucionado por millones de años en grandes altitudes, representa potencialmente una adecuada preparación animal para el estudio de mecanismos adaptati-

vos fetales y maternos a la hipoxia, especialmente a la hipoxia crónica. El uso de la llama en los estudios adaptativos a la hipoxia dependerá de una técnica adecuada de cateterización de vasos sanguíneos maternos y fetales. El objetivo de esta comunicación es describir la técnica de cateterización de vasos sanguíneos fetales y maternos en llamas, usando anestesia general y la respuesta cardiovascular materna y de gases arteriales fetales a la cirugía.

MATERIAL Y METODOS

Se cateterizaron los vasos sanguíneos de seis fetos de llama y sus madres, adquiridas a pastores de Parinacota (4.400 metros sobre el nivel del mar). Los pesos fetales obtenidos una vez finalizados los experimentos y la edad gestacional estimada se muestran en el cuadro 1. La cirugía de las llamas preñadas se realizó, al menos, después de un mes de estadía de éstas a nivel del mar (Arica). La cateterización de los vasos sanguíneos se realizó bajo anestesia general materna, previo ayuno de la llama de líquidos y sólidos por 24 horas, con una técnica estéril y bajo estrictas medidas de asepsia, según el siguiente protocolo:

- 1) Sedación preanestésica.
ketamina (ketostop, Drag Pharma-Invetec) IM: 2 mg/kg de peso.
Atropina (atropina sulfato, Lab. Sanderson) IM: 1 mg dosis total.
- 2) Inducción anestésica.
Tiopental sódico (Tiopental sódico, Lab. Chile) IV: 5 mg/kg, administrado a través de una bránula introducida en una vena yugular materna. En algunos casos fue necesario adicionar la mitad de la dosis inicial para lograr una buena inducción.
- 3) Mantención anestésica.
Se utilizó una mezcla de gases que contenía: oxígeno (50-60%) y óxido nitroso (50-40%), asociado con halotano (0,25-0,50%). El flujo

total de gases administrados fue de 18 a 20 litros por minuto, medidos con un ventilómetro Ohmeda modelo RM 121. Se usó una máquina de anestesia The Boyle modelo 50.

Procedimiento

1) Anestesia

Las llamas fueron inyectadas con ketamina y atropina en el corral y luego llevadas al pabellón de cirugía. Una vez en éste, y con el animal echado, se introdujo una bránula en una vena yugular, a través de la cual se administró tiopental sódico, en las dosis indicadas, hasta la abolición del reflejo palpebral. Rápidamente la llama se puso en decúbito dorsal y se procedió a su intubación utilizando un laringoscopio Welch Allyn con una hoja N° 9, de 12 cm de longitud, a la cual se le adosó una placa de aluminio para alcanzar un largo total de 26 cm, introduciéndose un tubo endotraqueal, de un diámetro interno de 1 cm y un largo total de 60 cm, logrando al unir dos tubos endotraqueales N° 9,5. Una vez lograda la intubación el tubo endotraqueal se conectó a la máquina de anestesia iniciándose la ventilación asistida con la mezcla de gases ya descrita.

2) Cateterización de la arteria pedal materna

Para ello se ubicó el latido femoral en la zona interna del muslo por debajo del pliegue inguinal. Se practicó una incisión de aproximadamente 4 cm y se aisló la arteria. La técnica utilizada es la misma que se detalla más adelante para cateterizar los vasos fetales. El catéter de polivinilo (diámetro interno 1,3 mm, diámetro externo 2,3 mm) se introdujo hasta quedar ubicado en la aorta descendente y se conectó, mediante un transductor Statham P23 Db, a un polígrafo Nikon Khoden modelo RMP-6008, para medir en forma continua la presión arterial sistémica y frecuencia cardíaca materna.

3) Laparotomía materna y cirugía fetal

Se practicó una laparotomía media infraumbilical estando el animal en decúbito dorsal. Una vez abierto el peritoneo se procedió a identificar los diferentes segmentos fetales a través de la pared uterina. En las seis cirugías el feto se encontró en el cuerno izquierdo, proyectándose sus patas traseras hacia el extremo distal. Se realizó una histerotomía de aproximadamente 5 cm, a través de la cual se extrajo una pata trasera fetal. Luego se ubicó por palpación la arteria pedal en la zona más interna y distal del muslo. Previa infiltración de esta área con

CUADRO 1
PESOS FETALES Y ESTIMACION
DE LA EDAD GESTACIONAL

Llama	Peso (gramos)	Estimación de la edad gestacional (tercios)
1	7830	Tercero
2	7600	Tercero
3	2860	Primero
4	5460	Segundo
5	4970	Segundo
6	2150	Primero

*Según estudios realizados por Condorena y col. (1988).

lidocaína al 1% se practicó una incisión de aproximadamente 2 cm y se disecó la arteria pedal. La vena se encontró alrededor de la arteria. Se usaron catéteres de polivinilo de un diámetro externo de 1,3 mm, a los cuales se le hizo un bisel de aproximadamente 45 grados en su extremo distal. Este fue lubricado con aceite de silicona estéril para facilitar su avance dentro del vaso sanguíneo. La longitud del catéter que debería ser introducido se estimó midiendo la distancia entre la punta de la pezuña fetal y el sitio de inserción de éste, lográndose que el extremo distal del catéter arterial quedara ubicada en la aorta descendente y el catéter venoso en la vena cava inferior. El vaso a cateterizar fue aislado en una longitud aproximada de 1 cm. Dos hilos de sutura de seda 4/0 se pasaron por debajo de él, proximal y distal al sitio de inserción del catéter. Luego de ligar la seda distal, se procedió a cortar el vaso sanguíneo en una tercera parte de su sección usando tijeras de microdissección. Se introdujo el catéter y se fijó el vaso mediante una ligadura con la seda proximal. Además se hizo una segunda ligadura sobre el catéter con la seda distal. Posteriormente se suturó la piel, aprovechando de fijar nuevamente el catéter en su salida, se devolvió la pata trasera a la cavidad uterina y se cerró la histerotomía en dos planos continuos, utilizando seda 2/0, saliendo el catéter a través de ella. Esta sutura es suficiente para evitar el escurrimiento de líquido amniótico. Una vez completado este procedimiento se continuó con la cateterización de la arteria carótida fetal, extrayendo mediante una nueva histerotomía de 10 cm, la cabeza fetal, la que fue rápidamente cubierta con un guante quirúrgico estéril lleno de solución salina tibia al 0,9% para evitar la respiración fetal. Previa utilización de lidocaína subcutánea al 1%, se practicó una incisión de 2 cm, paratraqueal sobre el latido carotídeo, en la mitad del cuello fetal. Se introdujo un catéter (diámetro interno 1,0 mm, diámetro externo de 1,8 mm) de 7 cm de longitud hacia el corazón del feto quedando ubicado en la misma arteria. El catéter fue fijado según indicaciones previas. Luego se devolvió la cabeza fetal al útero y se cerró esta segunda histerotomía según el procedimiento antes señalado. Se instaló además un catéter en la cavidad amniótica (diámetro interno 1,3 mm; diámetro externo 2,3 mm). Los catéteres fueron exteriorizados en el flanco izquierdo materno por contrabertura, utilizando un trócar de 31,5 cm de longitud y 1,2 cm de diámetro. Finalmente se cerró la laparotomía en dos planos. Una vez exteriorizados los catéteres, se llenaron con heparina (1.000 UI/ml), se cerraron con un sello fabricado de un alambre de cobre, y se les mantuvo protegidos por un bolsillo de género suturado a la piel de la madre. Postcirugía, los catéteres fueron destapados, lavados con solución salina al 0,9% y llenados nueva-

mente con heparina (1.000 UI/ml) según las necesidades del experimento.

El catéter ubicado en la cavidad uterina se utilizó para la introducción en el líquido amniótico de penicilina G sódica 1.000.000 UI y canamicina sulfato (Lab. Chile) 500 mg. La madre recibió penicilina G benzatina (Lab. Chile) 1.200.000 UI IM.

Entre 6 y 24 horas después de la cateterización se realizó una medición del gasto cardíaco fetal y su distribución a los diferentes órganos, mediante la técnica de microesferas radiactivas (Heymann y col., 1977; Rudolph y Heymann, 1971), por lo que fue necesario sacrificar los fetos luego del procedimiento. Posteriormente se pesaron los fetos y se comprobó la ubicación de los catéteres. Los órganos fetales fueron pesados, disecados, incinerados y molidos para la posterior determinación de radiactividad. Los resultados de estas determinaciones serán publicados en otra comunicación.

Medición de gases arteriales

Se tomaron muestras de 0,5 ml de sangre arterial fetal desde la aorta descendente durante (45 y 65 minutos desde el comienzo de la cirugía) y 60 minutos después del fin de la cirugía. Las muestras fueron medidas en un analizador de gases radiometer (BMS y 3 MK2 Blood Microsystem y PHM 73 pH/Blood Gas Monitor, Radiometer, Copenhagen).

Estudio estadístico y presentación de datos

El análisis estadístico se realizó mediante un test de Student para muestras pareadas. Una diferencia fue considerada significativa cuando el valor de p era menor de 0,05. Los datos se presentan como promedio \pm desviación estándar ($\bar{X} \pm D E$).

RESULTADOS

De las seis llamas operadas, la cateterización de los vasos sanguíneos maternos y fetales se completó exitosamente en cinco de ellas. Uno de los fetos (feto N° 5) se murió 20 minutos después de extraída la muestra de sangre para determinar pH y gases arteriales durante la cirugía, y su muerte fue contemporánea a una hipotensión arterial materna, asociada con una sobredosis de halotano (1%). En los otros cinco fetos de llama se pudo extraer sangre arterial, durante y 60 minutos después de la cirugía, sin dificultad pero sólo se pudo medir pH y gases arteriales en tres de ellos por no contar con el analizador de gases en los dos fetos restantes.

En el cuadro 2 se presentan los valores de pH y gases arteriales de cuatro fetos durante la cirugía y de tres fetos 60 minutos después de ella. No se encontró diferencia significativa entre los valores de pH y gases obtenidos a esos tiempos.

La frecuencia cardíaca materna fue más alta durante la cirugía ($p > 0,05$), mientras la presión arterial media materna presentó una tendencia no significativa al descenso (figura 1).

La anestesia general fue adecuada, lográndose

CUADRO 2
GASES ARTERIALES Y pH FETALES DURANTE Y 60 MINUTOS
DESPUES DE LA CIRUGIA

Llama	Durante la cirugía			60 min después de la cirugía		
	PO2	PCO2	pH	PO2	PCO2	pH
2	29,0	60,0	7,19	28,0	43,9	7,33
4	21,0	40,9	7,10	31,0	47,5	7,33
5	30,0	46,5	7,23	—	—	—
6	20,0	40,8	7,38	38,0	52,2	7,20
X ±	25,0	47,1	7,21	32,3	48,0	7,28
D E	5,2	9,0	0,60	5,1	4,2	0,30

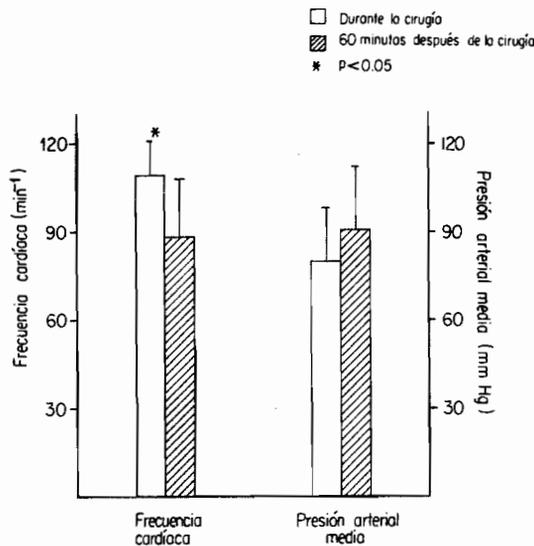


Figura 1. Frecuencia cardíaca y presión arterial media materna durante y 60 minutos después de la cirugía ($\bar{X} \pm D E$)

una buena relajación muscular y un fácil acceso a la cavidad uterina. Sólo se tuvo problemas en un caso con la intubación endotraqueal. Este procedimiento presenta dificultades por el largo cuello que tiene la llama.

Una vez realizado el estudio del gasto cardíaco y al realizar la disección de los órganos se encontró que en un feto (feto 6) existía una hemorragia intraamniótica discreta provocada por una ligadura

deficiente de un vaso arterial fetal cateterizado sin consecuencias para el feto.

La duración del procedimiento de cateterización materno-fetal, desde la inducción de la anestesia hasta la recuperación de la respiración espontánea, fue de 108 ± 20 minutos.

DISCUSION

En este trabajo demostramos la factibilidad de obtener un modelo de cateterización de vasos sanguíneos fetales y maternos en llamas, sin dificultades mayores y sin afectar significativamente el bienestar fetal y materno.

El procedimiento de cateterización de vasos sanguíneos fetales y maternos en la llama no resultó engorroso, lo que pensamos se debió a la experiencia del equipo en la preparación experimental del feto y madre de oveja (Espinoza y col., 1989; Yaffe y col., 1987).

La complicación más grave fue una muerte fetal por hipotensión materna, que se hubiera evitado con una dosis menor de halotano. Otra complicación detectada en la disección fue una hemorragia fetal debido a la deficiente ligadura de una arteria fetal cateterizada (feto 6), que sin embargo, no resultó en muerte fetal. Hay que considerar que en este caso la cateterización fue difícil por el pequeño tamaño del feto (2.150 g) lo que exige que se deba tener extrema precaución con la hemostasia. Dos posibles complicaciones que no se presentaron en esta serie experimental, pueden ser la formación de

trombos en los catéteres y la salida de los catéteres por tracción. La primera complicación se previene lavando los catéteres cada 24 horas con heparina diluida a 1.000 UI/ml en cloruro de sodio al 0,9%. La segunda complicación se evita guardando los catéteres en el bolsillo de género suturado a la piel de la madre.

La cirugía produjo un aumento de la frecuencia cardíaca materna que se puede explicar como una respuesta al estrés. El leve descenso de la presión arterial media durante la cirugía pudo deberse a los efectos depresores miocárdicos del tiopental sódico y del halotano (Goodman y Gilman, 1986).

Los valores de PCO₂ fetales de la llama durante y después de la cirugía son comparables con los valores de PCO₂ en aorta descendente de fetos de oveja cateterizados en mediciones hechas 5 horas o 4 a 5 días después de la cirugía (Cohn y col., 1974; Yaffe y col., 1987; Block y col., en prensa). La PO₂ en el feto de llama aparece más alta que en mediciones realizadas en fetos de oveja. Existen pocas mediciones publicadas durante y a corto plazo después de la cirugía en fetos de oveja (Block y col., en prensa). En esta condición existe en el feto de oveja una mayor tendencia a la hipoxemia y se produce, al igual que en el feto de llama, una acidosis metabólica. Esta acidosis puede ser consecuencia de una disminución del flujo útero-placentario por la tendencia a la hipotensión arterial materna durante la cirugía. Además el feto puede redistribuir sus flujos sanguíneos durante el estrés quirúrgico, disminuyendo el flujo sanguíneo de piel, esqueleto, músculo estriado, intestino y riñones, generando en estos territorios ácido láctico que ingresaría a la circulación.

En resumen, la cateterización de fetos de llama es un procedimiento factible, que se realiza más fácilmente con anestesia general que con anestesia raquídea y ketamina (Benavides y col., 1989). El modo de abordaje y de cateterización no difiere mayormente del realizado en fetos de oveja, sin embargo la preparación de llama nos parece más frágil. El contar con esta preparación animal permitirá realizar estudios experimentales que pueden ser de gran utilidad para entender mejor la fisiología fetal y particularmente las adaptaciones materno-fetales a la hipoxia.

RESUMEN

La técnica de cateterización fetal crónica ha permitido notables avances en el campo de la fisiología y fisiopatología materno-fetal. El objetivo de esta comunicación es describir la técnica de cateterización de vasos sanguíneos fetales y maternos en llamas y la respuesta cardiovascular materna y de gases arteriales fetales a la cirugía. Esta preparación

experimental es potencialmente importante en el estudio adaptativo de la hipoxia crónica fetal.

Se cateterizaron los vasos sanguíneos de seis fetos de llama y sus madres. Se ubicaron catéteres de polivinilo en arteria pedal, carótida y vena pedal en los fetos y arteria pedal en las madres. Durante el procedimiento se observó un aumento significativo de la frecuencia cardíaca materna y una tendencia al descenso de la presión arterial media. La medición de los gases arteriales fetales durante la cirugía fueron similares de los tomados 60 minutos después. Estos se caracterizaron por valores normales de PO₂ y de PCO₂, acompañado de una acidosis metabólica leve.

El procedimiento de cateterización fetal y materna de la llama no fue difícil y la anestesia permitió una adecuada manipulación del feto y de la madre. Las complicaciones que se presentaron fueron una muerte fetal, durante la cirugía, debido a una hipotensión arterial materna por sobredosis de halotano. En otro caso se produjo una hemorragia fetal discreta debido a una ligadura deficiente de un vaso arterial.

Pensamos que esta preparación animal puede ser de gran ayuda en fisiología y fisiopatología fetal y particularmente en el estudio de las adaptaciones materno-fetales a grandes altitudes y a la hipoxia.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue posible gracias a la invaluable colaboración de Conaf, de la Ilustre Municipalidad de Putre y del Hospital Juan Noé de Arica. Se agradece la valiosa participación técnica de los señores Carlos Muñoz, Francisco Barahona y Pedro Barrales.

REFERENCIAS

- BROUGHTON, P.F.; E.R. LUMBERS; J.C. MONTT. Factors influencing plasma renin and angiotensin II in the conscious pregnant ewe and its foetus. *J. Physiol.* 243: 619-636, 1974.
- BLOCK, B.S.; J.T. PARER; A.J. LLANOS; D.J. COURTS. Effects of ritodrine on fetal oxygenation after *in utero* fetal surgery in sheep. *Biology of the neonate*. En prensa.
- BENAVIDES, C.E.; M. PÉREZ; G. ESPINOZA; R. CABELLO; J. RIQUELME; T.A. PARER; J. LLANOS. Cardiorespiratory functions in the fetal llamas. *Resp. Physiol.* 75: 327-334, 1989.
- COHN, H.E.; E.J. SACKS; M.A. HEYMANN; A.M. RUDOLPH. Cardiovascular responses to hypoxemia and acidemia in fetal lambs. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 120: 817-824, 1974.
- CONDORENA, N.; J. SUMAR; E. FRANCO; V. ALARCÓN. Largo de gestación en Llamas (*Lama glama*). In: XI Congreso Panamericano de Ciencias Veterinarias. Resúmenes. Asociación de Médicos Veterinarios del Perú, 1988.
- ESPINOZA, M.; R. RIQUELME; A. GERMAIN; J. TEVAH; J.T. PARER; A.J. LLANOS. Role of endogenous opioids in the cardiovascular responses to asphyxia in fetal sheep. *Am. J. Physiol.* 256: 1063-1068, 1989.
- GOODMAN, L.S.; A. GILMAN. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 7ª Ed. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana, 1986.

- HEYMAN, M.; B. PAYNE; J. HOFFMAN; A. RUDOLPH. Blood flow measurement with radionuclide labeled particles. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 20: 55-57, 1977.
- HEYMAN, M.A.; A.M. RUDOLPH. Effects of acetyl salicylic acid on the ductus arteriosus and circulation in fetal lambs in utero. *Circ. Res.* 38: 418-422, 1976.
- HEYMANN, M.A.; A.M. RUDOLPH; N.H. SILVERMAN. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N. Engl. J. Med.* 295: 530-533, 1976.
- JAFFE, R.; M. SERÓN-FERRÉ; J.T. PARER; C.C. LAWRENCE. The primary fetal pituitary-adrenal axis in the perinatal period. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 131: 164-170, 1978.
- JONES, C.T.; P. JOHNSON; J.Z. KENDALL; J.W.K. RITCHIE; G.D. THORBURN. Induction of premature parturition in sheep: adrenocorticotropin and corticosteroid changes during infusion of synacthen into foetus. *Acta. Endocrinol.* 87: 192-202, 1978.
- LIGGINS, G.C. Premature delivery of foetal lambs infused with corticosteroids. *J. Endocrinol.* 45: 515-523, 1969.
- LIGGINS, G.C.; R.N. HOWIE. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics.* 50: 515-525, 1972.
- NATHANIELSZ, P.W. Animals models in fetals medicine (1). The Netherlands. Elsevier North-Holland Biomedical Press., 1980, pp. 3-19.
- ROSE, J.C.; P.J. MEIS; M. MORRIS. Ontogeny of endocrine (ACTH, vasopressin, cortisol) responses to hypotension in lamb fetus. *Am. J. Physiol.* 240: E656-E661, 1981.
- RUDOLPH, A.M.; M.A. HEYMANN. Cardiac output in the fetal lamb: The effects of spontaneous and induced changes of heart rate on right and left ventricular output. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 124: 183-192, 1976.
- RUDOLPH, A.M.; M. HEYMANN. Circulatory changes during growth in the fetal lamb. *Circ. Res.* 26: 289-298, 1979.
- RUDOLPH, A.M.; M.A. HEYMANN. Measurement of flow in perfused organs using microsphere techniques. *In: Karolinska Symposia on Research Methods in Reproductive Endocrinology.* Sweden. October 11-13, 1971.
- SHELDON, R.E.; L.L.H. PEETERS; M., DOUGLAS JONES JR.; E.L. MAKOWSKI; G. MESHIA. Redistribution of cardiac output and oxygen delivery in the hypoxemic fetal lamb. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 135: 1071-1078, 1979.
- SHELLEY, H.J. The use of chronically catheterized foetal lambs for the study of foetal metabolism. *Foetal and Neonatal Physiology.* Sir Joseph Barcroft Centenary Symposium. Cambridge University Press., 1973, pp. 369-381.
- UMANS, J.G.; H.R. UMANS; H.H. SZETO. Effects of thyrotropin-releasing hormone in the fetal lamb. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 155: 1266-1271, 1986.
- WINTOUR, E. Developmental aspects of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J. Develop. Physiol.* 6: 291-299, 1984.
- YAFFE, H.; J.T. PARER; B.S. BLOCK.; A.J. LLANOS. Cardiorespiratory responses to grades reductions of uterine blood flow in the sheep fetus. *J. Develop. Physiol.* 9: 325-336, 1987.

Recibido el 9 de junio de 1989.