

FACTORES PLACENTARIOS, NUTRICIONALES Y HEPATICOS EN LA ETIOPATOGENIA DE LA TOXEMIA GRAVIDICA

Dr. LUIS CASTELAZO AYALA

Dr. JOSE CHAVEZ AZUELA

Dr. JUAN JOSE CALDERON

Dr. MANUEL MAQUEO TOPETE

Hospital Gineco-Obstetricia N° 1
Instituto Mexicano de Seguridad Social, México, D. F.

INTRODUCCION

A pesar de lo ampliamente difundido de la toxemia gravídica en nuestro medio, esta entidad, que indudablemente constituye la complicación más frecuente y que determina mayor número de muertes en mujeres con embarazo tardío, los conceptos etiopatogénicos que sobre ella se tienen, tienden a ser unilaterales y lo que es más, tenemos todavía ideas que no se pueden sostener a la luz de los conocimientos actuales.

En la etiopatogenia de la toxemia surge imperativa la pregunta de si se está frente a un padecimiento único con caracteres especiales y propios, o bien si sería más correcto hablar de "toxemias" y la etiopatogenia posiblemente fuera entonces diferente en cada ocasión. Es por esta razón que de inmediato no empleamos la terminología de pre-eclampsia.

De los factores que contribuyen a su presentación se deben de considerar en primer término los propios de la madre y a continuación los fetoplacentarios y más especialmente los placentarios, pues es un hecho que en embarazo sin feto del tipo de la mola hidatídica se puede presentar la toxemia.

Dentro de los factores maternos que han recibido amplia atención en la literatura médica se encuentran estudios de tipo socio-económico en los que se ha podido demostrar en repetidas ocasiones y por diversos autores que esta complicación del embarazo es mucho más frecuente en mujeres mal nutridas y con insuficiencias vitamínicas, especialmente de ácido nicotínico; a este respecto son altamente ilustrativos los trabajos de Burke y Hobson (1, 2) investigadores que hablan de la importancia del factor nutritivo y que se po-

drían resumir diciendo que la toxemia es una verdadera excepción en mujeres con nutrición adecuada cualitativa y cuantitativamente y va aumentando paulatinamente su frecuencia conforme el estado socio-económico y concomitantemente nutricional, de la paciente se hace más pobre.

Es pues innegable la gran importancia que tiene en la etiopatogenia de la toxemia del embarazo la falta de un aporte adecuado, tanto calórico como vitamínico. Sin embargo, aún no está aclarada en forma satisfactoria el porqué de este efecto adverso de la desnutrición en la mujer embarazada. Brewer (3) y sus colaboradores han postulado que existe daño hepático secundaria a dicha desnutrición como lo más importante en estas mujeres. En sus informes (3, 4), han demostrado que hay elevación de sustancias del tipo de la serotonina y de otras varias que posiblemente podrían ser las causantes de algunas de las manifestaciones (5, 6, 7, 8) en las que se relatan detalladamente las observaciones que existen sobre transaminasas en pacientes toxémicas y aunque desgraciadamente no existe un acuerdo general, sí podemos asentar que casi todos los autores observan mayor elevación de estas enzimas en pacientes con toxemia intensa.

Aun cuando la disfunción hepática sea leve o en ocasiones difícilmente demostrable con los métodos con que se cuenta en la actualidad, siempre debemos recordar que especialmente durante el tercer trimestre, aun en el embarazo no patológico, existe gran incremento del número de metabolitos que deben ser conjugados por la glándula hepática y que si ésta no es totalmente normal, no podrá llenar los requerimientos de esta situación de emergencia, estableciéndose lo que se ha denominado insuficiencia hepática relativa, es decir, que muchos de los metabolitos no podrán ser conjugados en un período de tiempo adecuada y actuar en forma útil sobre el organismo; dentro de estas metabolitos, los que tendrían mayor significado con relación a la toxemia del embarazo son todas las sustancias esteroideas, cuyo aumento es muy importante en la etapa final de la gestación. Por tanto, subsiste la incógnita de si el empleo de métodos más finos en el futuro para determinar la función hepática nos permitirá ratificar o rectificar esta hipótesis de trabajo.

Se ha señalado también que los cambios morfológicos del hígado (9), utilizando los métodos habituales de tinción, son escasos en las pacientes con toxemia e importantes en aquellas con eclampsia. La opinión de casi todos los investigadores es que estos cambios histológicos no son, ni mucho menos, los responsables del cuadro tóxico, sino que son secundarios a dicha complicación.

Se admite que además de la desnutrición existen varias condiciones en las que también se eleva, en ocasiones en forma más impresionante, la

frecuencia de la toxicosis de la gestación. A través de la literatura queda ampliamente substanciado el hecho de que la Diabetes Mellitus sin control lleva en aproximadamente la mitad de los casos al desarrollo de cuadros tóxicos y que en cambio en la Diabetes Mellitus bien controlada esta cifra disminuye a valores que fluctúan entre 10 y el 5%. Los datos comparativos de Hagbard (10) pueden ser considerados como la observación más ilustrativo que existe a este respecto. En comunicación personal con la Dra. Driscoll nos informó que en la Clínica de Diabetes del Boston-Lying-in-Hospital, en donde el control de este pedicimiento en la mujer embarazada es muy cuidadoso, los cifras de toxemia son casi las mismas (5%) que las que se observan en la población general. Esta toxicosis secundaria al proceso diabético sólo muy rara vez se acompaña de cuadros de tipo eclámptico y cuando así sucede es, la mayoría de las veces, la iniciación del tercer trimestre del embarazo (30 a 34 semanas). Se ha postulado que los trastornos metabólicos secundarios a la dia-

T A B L A - 1

PROTEINAS ANIMALES Ingestion diaria	< 30 g	30-40 g	40-50 g	≥ 50 g
PRE ECLAMPسيا LEVE 12 casos	33.3 %	8.3 %	25 %	33.3 %
PRE ECLAMPسيا SEVERA 59 casos	55.9 %	20.3 %	6.5 %	15.3 %
ECLAMPسيا 21 casos	52.4 %	33.3 %	14.3 %	0 %

betes son favorecidos por el esfuerzo que representa el embarazo para todo el organismo y que si no existe control temprano y adecuado de la diabetes, se observarían nuevamente cambios en la producción de sustancias esteroides que a su vez podrían ser consideradas como las responsables de varios de los signos propios de la toxemia (11).

Además de lo anterior, existen varios otros tipos de embarazo patológico en los que hay también incremento de muchas complicaciones del tercer trimestre de la gestación y muy especialmente de la toxemia. Entre ellos está el embarazo múltiple, el embarazo con feto hidrópico y la mola hidatídica.

T A B L A - II

	PRE-ECLAMPSIA LEVE	PRE-ECLAMPSIA SEVERA	ECLAMPSIA
T.G.O.	16.5 %	41 %	51 %
T.G.P.	8.2 %	12 %	29 %

Al discutir la hidropesía fetal por ningún motivo debemos de identificar esta entidad en todos los casos con la isoinmunización materna-fetal, pues si se toma en conjunto el problema de isoinmunización materno-fetal, sea al factor Rh o a los factores ABO, no existe aumento de la toxicosis, dato que ya quedó ampliamente aclarado por Dickman (12). Si seleccionamos exclusivamente aquellos embarazos con hidropesía fetal, en los que exista o no isoinmunización, se aprecia de inmediato que el índice de toxemia llega a cifras superiores al 50% de las gestaciones. Para ejemplificar lo anterior basta tomar la recopilación de los 141 casos de Jann (13), de los que en el 71% existió toxemia. Nuevamente nos encontramos ante una toxemia con caracteres clínicos un tanto diferentes a los de la toxemia "pura". Es así que muchas de estas mujeres padecen toxemia, que siguiendo los criterios de Dieckman catalogaríamos como acentuada y en las que hasta el momento actual no se ha registrado un solo caso de eclampsia. También cabría mencionar que los cuadros tóxicos se desarrollan más frecuentemente entre la 30 y 34 semanas de la gestación, es decir, más tempranamente que lo habitual.

La frecuencia de la toxemia acompañando a la mola hidatídica fluctúa en las diversas series desde el 7 hasta el 35% de los embarazos (16, 17), cifras que deben ser consideradas con cautela, pues en la mayoría de las publicaciones no se aclara debidamente los criterios que se emplearon para el diagnóstico de este padecimiento; sin embargo, en ninguno de estos repartos se menciona mujeres con eclampsia, hecha al que ya Acasta S. ha dado gran énfasis, haciendo notar además que en muchas de estos pacientes las cifras tensionales y la albuminuria están muy alteradas. Una vez más estamos ante un tipo de toxemia que se podría catalogar como no eclamptagénica, la que nunca se ha observada en mujeres con embarazo de duración menor de 15 semanas, ni en pacientes que estén más allá de la trigésima semana de la gestación.

TABLA III

S I N T O M A S		TOXEMIA L E V E	TOXEMIA S E V E R A	ECLAMPSIA
T. A. SIST.	120 - 150 mm.	70%	20%	18%
	151 - 200 "	28%	73%	72%
	201 0+ "	2%	7%	10%
T. A. DIAST.	90 - 100 "	78%	25%	28%
	101 - 120 "	20%	62%	50%
	121 - 0+ "	2%	13%	22%
ALBUMINU- RIA	0.5 - 1 g	85%	55%	37%
	1 - 3 "	15%	25%	19%
	3.1 - 0+ "	0%	20%	44%
EDEMA	moderado	89%	80%	52%
	excesivo	11%	40%	48%

La frecuencia de la toxicosis en el embarazo múltiple es siempre superior a la que se observa en la población general, fluctuando entre un 16 a un 32.1% de los embarazos (14, 15). Sus características clínicas son semejantes a las mencionadas en el embarazo con hidropesía fetal.

Hay un grupo de pacientes con hipertensión arterial crónica o con padecimiento renal crónico, en las que también aumenta el índice de toxemia, pero con la diferencia de que en estas mujeres los cuadros eclámpicos sean de tipo comatoso, convulsivo o mixto, sí se observan con bastante frecuencia.

T A B L A - I V

ESTADO DEL PRODUCTO	TOXEMIA LEVE	TOXEMIA SEVERA	ECLAMPSIA
NACIDOS VIVOS.	88 %	82 %	78 %
NACIDOS MUERTOS	12 %	18 %	22 %

La hiperdistensión uterina secundaria a varios procesos ha sido considerada como el factor determinante principal de la toxemia por algunos investigadores, quienes señalan que en todos aquellos casos que hay incremento acentuado de tamaño del útero, como en el polihidramnios, la frecuencia de la toxemia se eleva en forma extraordinaria (18, 19, 20). Estos datos inicialmente tan tentadores han sido, no obstante, refutados por numerosos autores (11, 22, 25), quienes han señalado que el manejo estadístico de dichas observaciones era altamente defectuoso, pues se incluían casos de enfermedades del tipo de la diabetes o de hidropesía, que son por sí mismos capaces de favorecer la presentación de los cuadros tóxicos. Theobald discute lo anterior con gran detenimiento y llega a la conclusión de que el polihidram-

nios en sí mismo no se debe de tomar como un factor en la etiopatogenesis de la toxemia (21).

Hasta el momento hemos mencionada aquellos padecimientos sobre los que existe acuerdo unánime respecto a la importancia que tienen para el desarrollo de la toxemia, o bien signos como el polihidramnios que son altamente discutidos. En el otro extremo existen investigadores que señalan que en ciertas condiciones, específicamente en las mujeres con placenta previa no se desarrollan cuadros tóxicas, es decir, se piensa que el sitio de la inserción placentaria juega un papel fundamental en lo que concierne a la etiopatogenesis de la toxemia (23, 24).

T A B L A - V

	TOTAL CASOS	CON TOXEMIA	LEVE	ACENTUADA	ECLAMPسيا
DIABETES MELLITUS	54	30	14	15	1
HIDROPESIA FETAL	15	8	3	4	0
EMBARAZO GEMELAR	234	48	20	28	0
PLACENTA PREVIA	153	2	1	1	0

Basados en todos los datos de la literatura previamente resumidos, creímos conveniente hacer una recopilación de las investigaciones que se han realizado en el Hospital de Gineca Obstetricia en los últimos 4 años, referentes a este problema.

MATERIAL Y METODOS

Se seleccionaron varios grupos de enfermas toxémicas, en las que se realizaron investigaciones de diversa índole.

En 92 casos de toxemia pura se llevó a cabo un estudio del aspecto nutricional antes y durante el embarazo, así como determinaciones de transaminasas séricas.

T A B L A - V I

	I N C I D E N C I A E N %			
	EMBARAZO NORMAL	TOXEMIA LEVE	TOXEMIA SEVERA	ECLAMPSIA
INFARTOS RECIENTES (rojos o cafés)	4	20	25	43
PROMINENCIA DEL CITO-TROFOBlasto	2	23	16	34
CAMBIOS DEGENERATIVOS DEL SINCIOTROFOBlasto	7	33	36	65
ATEROSIS DE VASOS DECIDUALES	4	22	42	65

En otro grupo, se tomaron también exclusivamente enfermas con toxemia pura, es decir, en las que con los medios a nuestro alcance no había manifestación demostrable de ningún otro tipo de patología. Se contó en este grupo con un total de 162 enfermas, de las cuales 55 correspondieron a toxemia leve; otras 55 a toxemia acentuada, 42 a eclampsia. En todas ellas se hizo una valoración de la sintomatología de la toxemia y además se to-

maran los datos concernientes al estado del producto al nacer y se practicó un estudio de la morfología placentaria. Para este examen se tomaron un mínimo de 6 cortes de cada placenta, de los que se anotaron todas las lesiones locales macroscópicas del tipo de infartos o de aspecto hemorrágico. En la técnica histológica se emplearon el método de hematoxilino-eosina y el tricrómico de Masson. En la valoración histológica se tabularon los cambios concernientes al trofoblasto, las lesiones de tipo ateromatoso de los vasos deciduales y la presencia de infartos rojos o cafés. Aunque existieron en ocasiones otras lesiones en la placenta, por ser raras o por no tener mayor significado en relación al problema que hemos planteado, no se hizo tabulación de ellas.

T A B L A V I I

	G R A V I D A		
	I	II	III & +
DIABETES MELLITUS	1	6	2 3
HIDROPESIA FETAL	0	0	8
EMBARAZO GEMELAR	3	4	13
PLACENTA PREVIA	0	0	2

En el grupo de enfermas en los que la toxemia se presentó concu-
riendo con algún otro tipo de patología, contamos con 54 enfermas diabé-

ticas sin control previo de su padecimiento; 94 pacientes con mola vesicular; 234 casos con embarazo múltiple y 15 con hidropesía fetal. También se incluyen 153 pacientes con placenta previa, todas ellas corroboradas durante la intervención cesárea. De estos casos se realizó estudio histológico en todas las placentas de enfermas diabéticas; en todos los casos de mola hidatiforme; de hidropesía fetal; en 48 casos de embarazo múltiple y en 20 de pacientes con placenta previa. El manejo de este material se efectuó en forma similar al del grupo previo. Para fines comparativos tomamos 55 placentas de pacientes con embarazo y puerperio normal.

T A B L A - V I I I

	EDAD DEL EMBARAZO		
	29 - 34 semanas	35 - 38 semanas	38 semanas ó +
DIABETES MELLITUS	10	13	7
HIDROPESIA FETAL	5	3	0
EMBARAZO GEMELAR	7	11	2
PLACENTA PREVIA	0	2	0

RESULTADOS Y COMENTARIO

En las dos primeras tablas se expresan algunos de los datos concernientes a la investigación de tipo nutricional y valoración de función hepática. En la Tabla N° 1, se observa claramente como el promedio de inges-

tión proteica fue más adecuado en aquellas pacientes con toxemia leve que en las que padecen toxemia acentuada o eclampsia. En este último grupo es notable el hecho de que ninguna de las pacientes tuvo una ingesta diaria superior a 50 g. de proteínas de origen animal.

T A B L A - I X

CAMBIOS PLACENTARIOS	frecuencia en %				
	D.M.	H.F.	E.G.	P.P.	E.N.
INFARTOS ROJOS	29	16	23	3	4
PROMINENCIA DEL CITOTROFOBLASTO	42	100	21	2	2
PROMINENCIA DEL SINCICIOTROFOBLASTO	46	100	6	0	2
ATEROSIS VASOS DECIDUALES	57	19	14	4	4

En la tabla N° 2, se muestra el hecho de que tanto la transaminasa glutámico-oxaloacética como la transaminasa glutámico-pirúvica se encontraron alteradas mayor número de ocasiones en las enfermas que padecían un cuadro de toxemia importante y especialmente en los que tenían manifestaciones de eclampsia.

Estos resultados están en todo de acuerdo con los ya mencionados de Burke y Hobson (1, 2) y que coinciden con los de aquellos autores que han hecho énfasis en la importancia que tienen las transaminasas en la valoración del daño hepático en la toxemia gravídica (5, 6). Tales datos nos ha-

cen pensar que dicho daño hepático es secundario al proceso tóxico y no determinante de éste, pues es obvio que si esta última posibilidad fuera la cierta, la alteración de las transaminasas no guardaría correlación con la intensidad de la toxemia sino que tendería a ser sensiblemente igual en todos los casos. Na queremos indicar con esto que el hígado no participe en la etiopatogenesis de la toxicosis, sino sencillamente que las pruebas recogidas por nosotros no nos permiten apoyar ni negar esta hipótesis.

En las tablas 3 y 4 se expresan los datos concernientes a la sintomatología de la toxemia y al estado del producta en los casos de toxicosis "pura". La razón principal para presentar estos datos es el tratar de demostrar la validez de nuestros criterios diagnósticos al valorar la intensidad de la toxemia y como todos los síntomas tienden a mostrar mayores alteraciones en relación directa con la intensidad del cuadro de toxicosis.

En la Tabla 4 vemos también en forma evidente que la toxemia por sí misma determina, en relación a su severidad, mayor daño en el recién nacido; en efecto, en la toxemia leve sólo hubo un 12% de mortinatos, cifra que se elevó hasta el 22% en la eclampsia y que puede ser considerada con valor estadístico.

Nosotros referimos someramente todas las alteraciones placentarias haciendo notar en forma especial que las lesiones del tipo de infartos recientes y la aterosclerosis de vasos deciduales se ven con mucho mayor frecuencia en la mujer eclámpica que en aquella que padece toxemia poco acentuada. Estos datos nos hacen postular la idea de que las lesiones antes mencionadas no son factores causales en el proceso tóxico, sino son secundarias a éste. A este respecto cabe recordar que hay gran número de publicaciones cuyos resultados son contradictorios y más aún, tienen interpretaciones de lo más variable. Existe un grupo de autores que atribuye a las lesiones ejemplificadas por el infarto rojo un factor preponderante en la etiología de la toxemia (26, 27), mientras otros, piensan con nosotros, que son secundarios a dicho proceso (28, 29) (Tabla V).

El análisis conjunto de la frecuencia con la que la toxemia se presentó en la diabetes Mellitus, hidropesía fetal, embarazo general, mola hidatídica y placenta previa, se muestra en la tabla Nº 6. En ésta queda anotada la intensidad del proceso y se hace de inmediato aparente lo excepcional de la eclampsia en todas estas enfermas, así como también la disminución y distribución del porcentaje de casos en aquellos pacientes con placenta previa.

Los tablas VII y VIII presentan los datos generales concernientes a la gestación de estas pacientes y resalta la observación de que en muchos de estos casos, la toxemia se hizo aparente antes de los 36 semanas y lo que es más importante, en muchos de ellos ya existía desde la iniciación del ter-

cer trimestre del embarazo. Es interesante señalar que la mayoría de estas pacientes eran multíparas, pues como sabemos la toxemia pura la sufren con mayor frecuencia las primigrávidas.

T A B L A - X

MOLA VESICULAR CON TOXEMIA	
GRUPO	Nº DE CASOS
II	2
III	4
IV	4

AMENORREA	
SEMANAS	Nº DE CASOS
16 - 17	2
18 - 21	5
21 - 24	3

Aunque sin poderla aceptar con certeza, si es factible elucubrar sobre la idea de que éste sea un cuadro de toxicosis diferente al mencionado al hablar de toxemia pura, siendo las 3 diferencias esenciales la presentación más temprana de la complicación toxémica; la gran rareza con que estas en-

fermas desarrollan eclampsia y el número reducida de primigrávidas en que existió la toxicosis. Así, pues, aunque nuestras observaciones clínicas se pueden considerar como incompletas, nos dan una pauta de trabajo y nos hacen concordar con la idea, que paulatinamente va ganando terreno, en relación a las posibles diferencias clínicas de la toxemia del embarazo. Esta idea obtiene más apoyo si a lo anterior agregamos los datos del estudio histológico de la placenta que quedan resumidos en la tabla IV, ya que si comparamos las lesiones histológicas de las enfermas toxémicas concurrentes con otros padecimientos y los hallazgos de los casos con toxemia pura, vemos que mientras en estos últimos se mencionan cambios degenerativos del sincio-trofoblasto, en el primer grupo se habla de prominencia del sincio-trofoblasto; es decir, que con cambios opuestos en el sincio-trofoblasto hay, sin embargo, signos comunes que nos hacen hablar de toxemia; quizá esta observación nos permita comprender el porqué de la variabilidad que se observa en las determinaciones hormonales en mujeres con toxemia.

Por otro lado, en este grupo hubo también incremento en las pacientes que padecían toxicosis, de lesiones del tipo de los infartos rojos y la aterosclerosis de vasos deciduales, lo que podríamos considerar como una prueba más para tomar dichas alteraciones como secundarias al proceso tóxico y sin importancia en su etiopatogenénesis.

Aunque no comprobamos la ausencia total de toxemia en mujeres con placenta previa, tal como lo informó Bienarz (30), sí existe una franca disminución de su frecuencia y la explicación podría recaer en los mecanismos del retorno venoso tan ampliamente elaborados por dicho autor y que quizá en ocasiones evitaron la presentación del cuadro de toxicosis, pero indudablemente nuestros datos apuntan el hecho de que no necesariamente siempre sucedería así.

En la tabla X se presentan los datos de aquellos casos en que existió mola hidatiforme con toxemia asociada. En la paciente que desarrolló eclampsia hubo además nódulos múltiples en vagina de tejido trofoblástico que involucionaron espontáneamente. Dato también de interés es aquel referente a que en casi todas las molas asociadas a toxicosis hubo hiperplasia acentuada del trofoblasto.

Para concluir, queremos recalcar que si bien todo el conjunto de datos previamente expresados no permite establecer en forma definitiva el concepto de toxemias del embarazo en lugar de toxemia del embarazo, sí se apaya fuertemente este punto de vista y tenemos la intención de seguir trabajando en este campo tan importante, pues si obtuviéramos pruebas concuyentes no sólo se modificarían los aspectos académicos relacionados a la toxicosis, sino

lo que es más importante, los criterios pronósticos y de tratamiento que indudablemente serán también modificados, bastando como ejemplo considerar que en la hidropesía fetal o en la diabetes el manejo tendrá que ser en muchos aspectos diferente.

S U M M A R Y

The authors have studied 92 cases of toxemia since a nutritional point of view. In 162 more patients they have studied the morphology of placenta. A third group of patients was formed by 54 cases of toxemia complicated with diabetes; 94 patients with toxemia and mola; 234 of multiple pregnancy and toxemia and 15 cases of fetal hydropsia in toxemic patients; histological studies of placental tissue were performed in most of the cases; as control they have 55 placentas from normal deliveries. After a discussion of pertinent data, the authors assume that the damage of the liver in patients with toxemia of pregnancy is secundary to the disease, and that the same relation occurs between the infarcts of placenta and the disease. It is postulated that patients with diabetes mellitus and mola hydatiform as those with fetal hydropsia suffer a kind of toxemia different of the "pure" type.

B I B L I O G R A F I A

- 1.—BURKE, B. S. J. A. M. A., 137 : 1119, 1948.
- 2.—HOBSON, W., J. HYG 46 : 198, 1948.
- 3.—BREWER, T. H. Am. J. Obst. & Gynec. 84 : 1253, 1962.
- 4.—BREWER, T. H., MIALI, J. B. Obst. & Gynec. 20 : 345, 1962.
- 5.—BORGLIN, N. E. J. Clin Endocrinol. 19 : 425, 1959.
- 6.—CRISP, W. E., MIESIELD, R. L., FRAJOLA, W. J. Obst. & Gynec. 13 : 487, 1959.
- 7.—CHINSKY, M., WOLFF, R. J., SHERRY, S. Am. J. Med. Sc. 233 : 400, 1957.
- 8.—CHRISTHILFE, S., BOUSNES, R. Am. J. of Obst. & Gynec. 59 : 11000, 1950.
- 9.—MAQUEO, T. M., CASTELAZO, A. L., CERVANTES, L. F. Obst. & Gynec. 23 : 222, 1964.
- 10.—HAGBARD, L. Springfield, III. 1961.
- 11.—JEFFCOATE, T. N. A., SCOTT, J. S. Am. J. Obst. & Gynec. 77 : 375, 1959.
- 12.—DIECKMANN, W. J. Ed. 2, London 1952, Henry Kimpton.
- 13.—JÄNN, R. Arch. Gynak, 184 : 731, 1954.
- 14.—BULFIN, M. Y., LAWLER, P. E. Am. J. Obst. & Gynec. 73 : 37, 1957.
- 15.—MUNNELL, E. W., TAYLOR, H. G. Am. J. Obst. Gynec. 52 : 588.
- 16.—MARQUEZ, H. Am. J. Obst. & Gynec. 858, 1963.
- 17.—ACOSTA-SISON, H. Obst. & Gynec. 9 : 233, 1957.
- 18.—SOPHIAN, J. Prec. Roy. Soc. Med. 50 : 790, 1957.
- 19.—SOPHIAN, J. Lancet. 2 : 96, 1957.

- 20.—SOPHIAN, J. Butterworth Co. London, 1953.
- 21.—THEOBALD, G. W. London, 1955. Henry Kimpton.
- 22.—SCOTT, J. S. *Lancet* 2 : 569, 1957.
- 23.—BIENIARZ, J. *Am. J. Obst. & Gynec.* 75 : 44, 1958.
- 24.—MURISAN, S. L. *Ginaecologia*, 154 : 1, 1962.
- 25.—McCLURE BROWNA, C. *Proc. Roy. Soc. Med.* 50 : 787, 1957.
- 26.—BARTHOLOMEW, R. A., COLVIN, E. D., GRIMES, W. H., FISH, J. A., and LESTER, W. M. *Obst. and Gynec.* 62 : 246, 1951.
- 27.—YOUNG, J. J. *Obst. Gynaec. Brit. Emp.* 26 : 1, 1914.
- 28.—SHANKLIN, D. R. *Obst. and Gynec.* 13 : 325, 1959.
- 29.—TENNEY, B., and PARKER, F. *Am. J. Obst. and Gynec.* 39 : 1000, 1940.
- 30.—BIENARZ, J. *Am. J. Obst. and Gynec.* 75 : 444, 1958.