

TRABAJOS ORIGINALES

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

DR. LUIS CASTELAZO AYALA**
DR. JUAN JOSÉ CALDERÓN**
DR. JOSÉ CHÁVEZ AZUELA**
DR. MANUEL MAQUEO TOPETE**

NO OBSTANTE la frecuencia con la que en nuestro medio se presenta la toxemia gravídica y la severidad con que trasciende sobre la vida de la madre y del feto en las últimas etapas del embarazo, poco se ha progresado en la investigación de mecanismos etiopatogénicos que expliquen sus variadas manifestaciones. Es posible que ello se deba a que no existe una sola causa que desencadene dichos mecanismos sino que se trate de factores etiológicos diversos que actúan sin conexión entre sí y que independientemente unos de los otros son capaces de producir cuadros clínicos con cierta semejanza, pero con ostensibles diferencias. Si ello fuera cierto, cabría establecer no sólo variedades de la toxemia, sino considerar que se trata de distintas enfermedades.

Atendiendo a las posibilidades de esta concepción hipotética, se analizan a continuación algunos factores que pudiesen esclarecerla.

De entre los factores maternos que han recibido amplia atención en la literatura médica destacan algunos estudios de tipo socioeconómico en los que diversos autores han podido demostrar que esta complicación del embarazo es mucho más frecuente en mujeres mal nutridas y con insuficiencia vitamínica, especialmente ácido nicotínico. Son particularmente ilustrativos los trabajos de Burke y Hobson,^{1, 2} que demuestran que la toxemia es una verdadera excepción en mujeres con nutrición adecuada cualitativa y cuantitativamente y va aumentando paula-

* Trabajo reglamentario presentado en la sesión del 14 de octubre de 1964.

** Del Hospital de Gineco-Obstetricia Núm. 1 del I.M.S.S.

tinamente su frecuencia conforme el estado socio-económico, y concomitantemente nutricional, de la paciente se hace más pobre.

El mecanismo de acción de estos factores carenciales aún no está aclarado. Brewer³ y sus colaboradores afirman que el elemento más importante es el daño hepático secundario a la desnutrición. En sus informes³⁻⁴ han demostrado que hay elevación de diversas sustancias del tipo de la serotonina, que podrían ser las causantes de algunas de las manifestaciones clínicas de la toxemia. Hay múltiples publicaciones^{5, 6, 7, 8} en las que se relata 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 severa.

Aun cuando la disfunción hepática sea leve o en ocasiones difícilmente demostrable con los métodos con que se cuenta en la actualidad, ha de tenerse presente 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. Dentro de estos metabolitos, los que tendrían mayor significado con relación a la toxemia del embarazo son todas las sustancias esteroides, cuyo aumento es muy importante en la etapa final de la gestación. Es posible que la utilización futura de métodos más finos que los actuales para captar la función hepática puedan esclarecer este problema.

Se ha señalado también que los cambios morfológicos del hígado,⁹ utilizando los métodos habituales de tinción, son pobres en las pacientes con preeclampsia e importantes en aquellas con eclampsia. La opinión de casi todos los investigadores es que estos cambios histológicos no son 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 la frecuencia de la toxemia de la gestación. A través de la literatura queda ampliamente substanciado el hecho de que la diabetes mellitus sin control conduce al desarrollo de cuadros toxémicos aproximadamente a la mitad de los casos 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 Hagbard¹⁰ pueden ser considerados como la observación más ilustrativa que existe a este respecto. Esta toxemia secundaria al proceso diabético sólo muy rara vez se acompaña de cuadros de tipo eclámpico y cuando así sucede casi siempre se observan en la iniciación del tercer trimestre del embarazo (30 a 34 semanas). Se ha afirmado que los trastornos metabólicos secundarios a la diabetes 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 esteroideas 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 con feto hidrópico, el embarazo múltiple y la mola hidatídica.

Al discutir la hidropesía fetal no debe identificarse esta entidad en todos los casos con la isoimmunización materno-fetal, pues si se toma en conjunto el problema de isoimmunización materno-fetal, sea el factor Rh o a los factores ABO, no existe aumento de la toxemia, dato que ya quedó ampliamente aclarado por Dichman.¹² Si seleccionamos exclusivamente aquellos embarazos con hidropesía fetal, en los que existe o no isoimmunización, 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" pues hasta el momento actual no se ha registrado un solo caso de eclampsia. También cabría mencionar además que los cuadros tóxicos se desarrollan más frecuentemente entre las 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 aclaran debidamente los criterios que se emplearon para el diagnóstico de este padecimiento; sin embargo, en ninguno de estos reportes se mencionan mujeres con eclampsia, hecho al que ya Acosta S. ha dado gran énfasis, haciendo notar además que en muchas de estas 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 eclamptogénica, la que nunca se ha observado en mujeres con embarazo de duración menor de 15 semanas, ni en pacientes que estén más allá de la trigésima semana de la gestación.

La frecuencia de la toxemia 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 comatosos, convulsivo o mixto, si se observan con bastante frecuencia.

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 polihidramnios en sí mismo no se debe de tomar como un factor en la etiopatogénesis de la toxemia.²¹

Hasta el momento hemos mencionado 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 investigaciones que señalan que en ciertas condiciones, específicamente en las mujeres con placenta previa no se desarrollan cuadros tóxicos; es decir, se piensa que el sitio de la inserción placentaria juega un papel fundamental en lo que concierne a la etiopatogénesis de la toxemia.²³⁻²⁴

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 Gineco-Obstetricia en los últimos 4 años, referentes a este problema.

MATERIAL Y MÉTODOS

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.

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, 52 a eclampsia. En todas ellas se hizo una valoración de la sintomatología de la toxemia y además se tomaron los datos concernientes al estado del producto al nacer y se practicó un estudio de la mor-

fología placentaria. Para este examen se tomó 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 hematoxilina-eosina y el tricómico 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.

En el grupo de enfermas en las que la toxemia se presentó concurriendo con algún otro tipo de patología, contamos con 54 enfermas diabéticas 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 20 pacientes con placenta previa. El manejo de este material se efectuó en forma similar al del grupo previo. Para los fines comparativos tomamos 55 placentas de pacientes con embarazo y puerperio normal.

RESULTADOS Y COMENTARIO

En las dos primeras figuras se expresan algunos de los datos concernientes a la investigación de tipo nutricional y valoración de función hepática. En la figura 1 se observa claramente cómo el promedio de ingestión 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. En la figura 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 las que tenían manifestaciones de eclampsia.

Estos resultados están en todo de acuerdo con los ya mencionados de Burke y Hobson¹⁻² 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 hacen 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. No queremos indicar con esto que

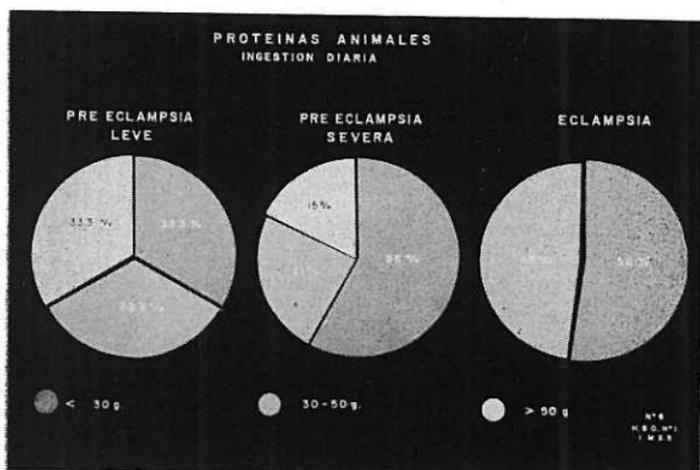


FIGURA 1

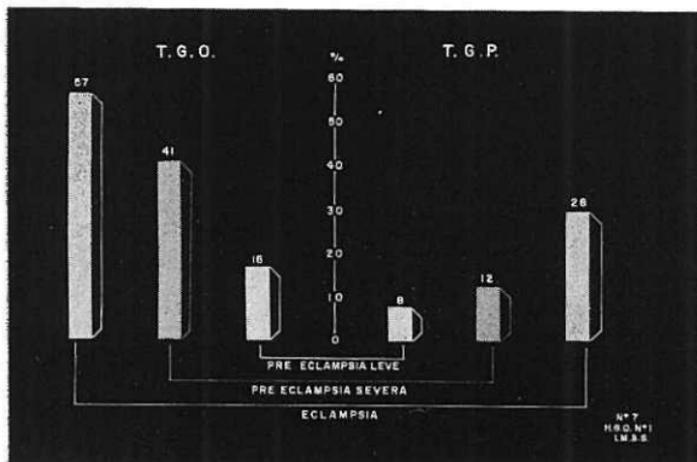


FIGURA 2

el hígado no participe en la etiopatogenia de la toxemia sino simplemente que las pruebas recogidas por nosotros no nos permiten apoyar ni negar esta hipótesis.

En las figuras 3 y 4 se expresan los datos concernientes a la sintomatología de la toxemia pura. La razón principal para presentar estos datos es el tratar de demostrar la validez de nuestro criterio diagnóstico 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 figura 4 se observa 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.

En relación con las alteraciones debe hacerse 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 ecláptica que en aquella que padece toxemia poco acentuada. Estos datos sugieren que las lesiones antes mencionadas no son factores causales en el proceso tóxico, sino son secundarias a éste. Al respecto cabe recordar que hay gran número de publicaciones cuyos resultados son contradictorios. 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 como nosotros, que son secundarios a dicho proceso.²⁸⁻²⁹

El análisis conjunto de la frecuencia con la que la toxemia se presenta en la diabetes mellitus, hidropesía fetal, embarazo gemelar, mola hidatídica y placenta previa, se muestra en la figura 6. En esta queda anotada la intensidad del proceso y se hace inmediatamente aparente lo excepcional de la eclampsia en todas estas enfermas así como también la disminución y distribución del porcentaje de casos en aquellas pacientes con placenta previa.

Las figuras 7 y 8 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 las 36 semanas y lo que es más importante, en muchos de ellos ya existía desde la iniciación del tercer 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.

Aunque sin poderla aceptar con certeza, sí 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 enfermedades desarrollan eclampsia y el número reducido de primigrávidas en que existió la toxemia.

S I N T O M A S			TOXEMIA LEVE	TOXEMIA SEVERA	ECLAMP- SIA
T E N S I O N A R T E R I A L	M A X I M A mm de hg	120 - 150	70	20	18
		151 - 200	28	73	72
		200 ó +	2	7	10
	M I N I M A mm de hg	90 - 100	78	25	28
		101 - 120	20	62	50
		121 ó +	2	13	22
A L B U M I N U R I A E N grames por lto.	0.3 - 1.00	85	55	37	
	1.00 - 3.00	15	25	19	
	3.1 ó +	0	20	44	
E D E M A	Moderado	89	60	52	
	Marcado	11	40	48	

FIGURA 3

		TOXEMIA LEVE	TOXEMIA SEVERA	ECLAMP- SIA	
ESTADO DEL PRODUCTO	V I V O	88	82	78	
	M U E R T O	12	18	22	
A L N A C E R		P E S O P R O M E D I O gramos	2596	2068	2056

FIGURA 4

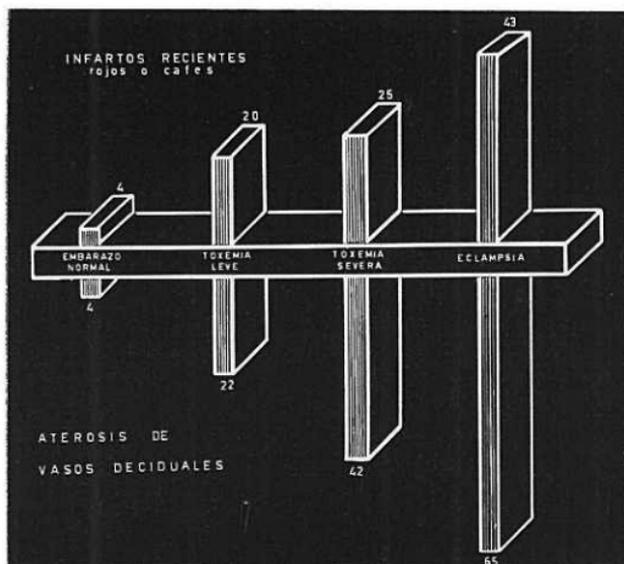


FIGURA 5

	TOTAL DE CASOS	CON TOXEMIA	LEVE	ACENTUADA	ECLAMPSIA
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

FIGURA 6

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

		G R A V I D A		
		I	II	III +
Diabetes Mellitus		1	6	23
Hidropesía Fetal		0	0	8
Embarazo Gemelar		3	4	13
Placenta Previa		0	0	2
TOTAL		4	10	46

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

FIGURA 7

anterior agregamos los datos del estudio histológico de la placenta que quedan resumidos en la figura 9, 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 sin-

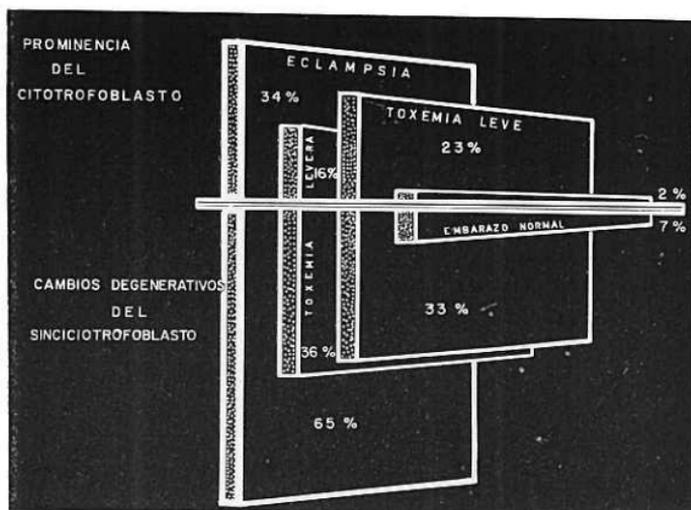


FIGURA 8

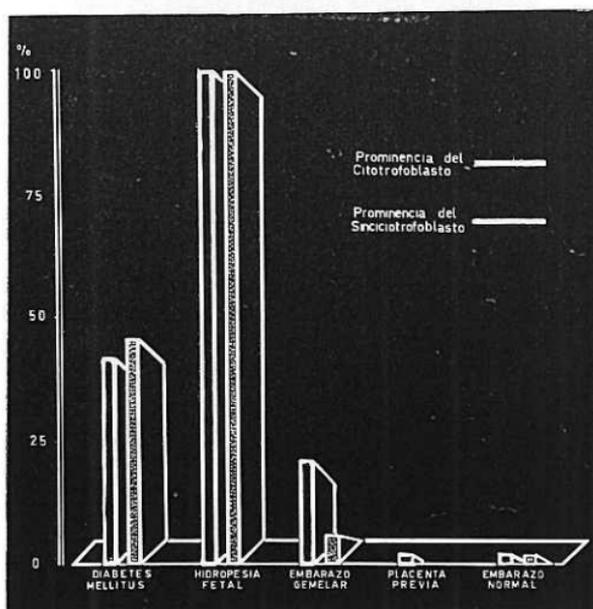


FIGURA 9

cio-trofoblasto hay sin embargo, signos comunes que nos hacen hablar de toxemia; quizá esta observación nos permita comprender el por qué 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

MOLA VESICULAR CON TOXEMIA		NUMERO DE CASOS
		G R U P O
	III	4
	IV	4
A M E N O R R E A	16 - 17 semanas	2
	18 - 21 semanas	5
	21 - 24 semanas	3

FIGURA 10

deciduales, lo que podríamos considerar como una prueba más para tomar dichas alteraciones como secundarias al proceso tóxico y sin importancia en su etiopatogénesis.

Aunque no comprobamos la ausencia total de toxemia en mujeres con placenta previa, tal como lo informó Bienarz,²³ 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 evitarán la presentación del cuadro de toxicosis, pero indudablemente nuestros datos apuntan el hecho de que no necesariamente siempre sucedería así.

En la figura 10 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 aquél referente a que en casi todas las molas asociadas a toxemia hubo hiperplasia acentuada del trofoblasto.

Todos los conceptos anteriores tienen aspectos que parecen fortalecer la idea expresada inicialmente en el sentido de que la toxemia gravídica es en realidad un conjunto de enfermedades diferentes que han de disociarse para orientar mejor su identificación y su manejo. Es indudable que las investigaciones futuras esclarecerán este concepto que nos hemos atrevido a mencionar sólo como hipotético.

RESUMEN

Se hace un análisis relacionado con varios aspectos de la etiopatogenia de la toxemia gravídica.

De los factores maternos se hicieron investigaciones sobre los concernientes a la nutrición y función hepática; en los fetales se hizo estudio morfológico de placenta en diversos padecimientos a los que se les añadió toxemia, tales como "toxemia pura, diabetes mellitus, hidropesía fetal, mola hidatídica y placenta previa". En aquellas mujeres con toxemia sin ninguna otra enfermedad se correlacionó la intensidad de las lesiones placentarias con la intensidad del cuadro clínico.

Contamos para esta investigación con varios grupos de enfermas toxémicas, el primero de 92 pacientes, en las que se practicaron investigaciones relativas a su aporte nutricional y funcionamiento hepático. El segundo grupo consistió de 162 enfermas con toxemia pura, de las cuales 55 correspondieron a un grado leve de este padecimiento, 55 a toxemia intensa y 52 a eclampsia.

En los grupos con otros padecimientos se seleccionaron 54 enfermas diabéticas sin control, 94 pacientes con mola hidatídica, 234 con embarazo múltiple, 15 con producto hidrópico y 153 con placenta previa. En todas estas pacientes se investigaron los datos gineco-obstétricos habituales y además se realizó en casi todas ellas estudio morfológico de placenta.

Nuestros resultados señalan que se puede considerar a la desnutrición como un factor predisponente para la toxemia y que las alteraciones hepáticas son probablemente consecutivas a la toxemia misma.

Los estudios morfológicos en placenta nos demuestran que no hay ningún

hallazgo que se pueda considerar como absolutamente patognomónico de toxemia. Sin embargo, hay lesiones del tipo de los infartos rojos y cambios degenerativos de vasos deciduals que indudablemente son favorecidos por el cuadro tóxico.

Las alteraciones del trofoblasto nos señalan que en ocasiones existe hiperplasia de este tejido y en otras hipoplasia; es decir, con alteraciones completamente diferentes del trofoblasto puede observarse cuadro toxémico. Este concepto, aunado a otros cambios anatómicos de menor importancia y a las observaciones clínicas en cuanto a la etapa de presentación y características del cuadro tóxico, nos hacen postular que no hay una toxemia del embarazo sino por el contrario lo que tentativamente podríamos designar como "toxemias" de diversa etiología.

BIBLIOGRAFIA

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., Míali, J. B. *Obst. & Gynec.* 20: 345, 1962.
5. Borglin, N., *J. Clin. Endocrinol.* 19: 425, 1959.
6. Crisp, W. E., Miesfeld, 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: 1100, 1950.
9. Maquco, T. M., Castelazo, A. L., Cervantes, L. F. *Obst. & Gynec.* 23: 222, 1964.
10. Hagbard, L. Springfield, Ill., 1961.
11. Jeffcoate, T.N.A. Scott, J.S. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 77: 375, 1959
12. Dieckman, W. J. Ed. 2, London 1952, Henry Kimpton.
13. Jann, R. *Arch. Gynäk.* 184: 1954.
14. Bulfin, M. Y., Lawler, P. E. *Am. J. Obst. & Gynec.* 73: 37, 1957
15. Munnell, E. W., Taylor, H. C. *Am. J. Obst. Gynec.* 52: 588
16. Márquez, H. *Am. J. Obst. & Gynec.* 85: 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 Brown, 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.