

# ETIOPATOGENIA DE LA TOXEMIA GRAVIDICA (\*)

**Doctor Jesús Alberto Gómez Palacino**

(Del Servicio de Toxemias del Instituto Materno-Infantil "Concepción Villaveces de Acosta").

Al emprender el estudio de la etiopatogenia de la toxemia gravídica, el primer obstáculo se encuentra en la interpretación de la acepción de su nombre. Quien dice toxemia habla de substancia tóxica en la sangre; entonces creamos en la conciencia la idea de un elemento capaz de desencadenar el trastorno de un estado que debería transcurrir sencilla y fisiológicamente.

¿Pero existe realmente una substancia tóxica responsable de tal disfunción? A la luz de los conocimientos presentes, tal concepto de la toxemia gravídica no deja de ser una entelequia. Es el concepto más simplista de la interpretación patogénica del más grave cuadro médico que pueda acompañar y ser la consecuencia del estado grávido de la mujer.

Durante años se ha hablado de una toxina peculiar al embarazo, responsable y eficiente para desencadenar la elocuente sintomatología de la toxemia. Sin embargo, y pese a todos los esfuerzos hechos para demostrar la presencia de la toxina, tal cosa no ha ocurrido, explicablemente.

"Es la toxemia la enfermedad de las hipótesis", así comienzan los autores sus descripciones. Desafortunadamente ello en parte es así, pero un estudio más a fondo nos encamina hoy con optimismo si no al hallazgo etiológico completo, sí a la comprensión de su variada y compleja fisiopatogenia.

El encarar el problema como un desarreglo general con intervención de todos los aparatos de la economía, el estudiar históricamente algunos elementos anatómicos, como veremos luego; la observación clínica minuciosa y la comprobación por el laboratorio de algunas modificaciones electrolíticas que ocurren durante la toxemia, la exploración endocrinológica completa, una mejor comprensión de los desarreglos de los órganos de elimina-

(\*) Presentado al IV Congreso Colombiano de Obstetricia y Ginecología efectuado en Barranquilla del 29 de noviembre al 3 de diciembre de 1959.

ción y particularmente de riñón e hígado, nos abren hoy el camino de lo que por años y años ha comprometido la investigación de tan apasionante tema.

Que se haya dudado de la existencia de la toxina eclamptogénica, se puede entrever cuando al leer las clasificaciones se habla de dishormonosis, neurovegetosis, discoloides, etc. Quizá la búsqueda del hipotético veneno ha retardado el avance experimental y ha creado la confusión que a la luz de los conocimientos actuales tiende a desaparecer. Una interpretación clínica más completa de la sintomatología, así como también los progresos terapéuticos actuales encaminan hoy a esta afección por senderos de clarificación.

Pese a este optimismo, algunos elementos, factores y fenómenos de la toxemia gravídica permanecen inexplicados. Persistir en la investigación, estimularla y orientarla, constituye compromiso ineludible.

Dentro de la concepción presente, es necesario mencionar separadamente los distintos factores que intervienen en la patogenia de la toxemia, para reunirlos luego en una visión general amplia y completa de lo que consideramos hoy como un "desequilibrio sico-orgánico de origen gravídico" (1). En este orden de ideas debemos comenzar con:

1º *El factor placentario.*—A la luz de los conocimientos del momento hemos de considerar como un hecho irrefutable la necesidad de que exista tejido corial para que haya fenómenos de toxemia gravídica. Podría decirse más concretamente que sin placenta no hay toxemia. Dentro de la fisiología de este órgano *sui generis* por la multiplicidad de sus funciones, son las endocrinas de capital importancia en la génesis de la toxemia gravídica. En las células de Langhans se producen las gonadotropinas coriónicas, mientras que en el sincitio se forman las hormonas esteroides (2). Debe existir un balance fisiológico entre estas sustancias para que la preñez transcurra normalmente (3). Sin embargo, en condiciones especiales, y particularmente en la toxemia gravídica, se establece un desequilibrio en virtud del excesivo aumento de las gonadotropinas coriónicas, tal como lo demostraron desde 1932 Smith y Smith (4). Al mismo tiempo es posible encontrar una disminución de las hormonas esteroides: estrógenos (estriol y estrona) y progestógenos. La génesis de este problema no está bien aclarada. Sin embargo, si consideramos que en las vellosidades

coriales existen graves trastornos circulatorios, principalmente de orden isquémico, podemos comprender estos fenómenos.

Como consecuencia de estas alteraciones, en la placenta de las pacientes toxémicas es frecuente encontrar al estudio anatómopatológico: infartos, arterioesclerosis, hemorragias y fenómenos degenerativos (5). Substancias de origen placentario y de naturaleza proteica, por ejemplo las menotoxinas, productos del metabolismo de los estrógenos, pasando al torrente circulatorio materno, pueden en circunstancias especiales desencadenar fenómenos de carácter anafiláctico. De tal manera que es objetivable hoy día en la sangre, en la orina y en el tejido placentario de las pacientes afectadas por la toxemia, un aumento excesivo de las gonadotropinas coriónicas. Para Nogales y Carrasco (6) el fenómeno anterior es la resultante de la hiperplasia de las células de Langhans.

Por otra parte, a nivel de las zonas infartadas de la placenta, se liberan aminas presoras del tipo de la guanidina, la histamina, etc. Para Botella Llusá (7), el disturbio hormonal placentario es una de las causas de la toxemia gravídica, pero no la única.

2º *El factor neurovegetativo.—El diencéfalo.*—De acuerdo con las teorías actuales, la región hipotalámica adquiere cada día más importancia en la patogenia de muchos disturbios del sistema neurovegetativo. Sabemos hoy, por investigaciones histoquímicas, que a nivel de la región diencefálica y particularmente en los núcleos supraóptico y paraventricular, se origina la excreción de substancias de definitiva importancia en la patogenia de la toxemia gravídica. En efecto, en dicha zona anatómica se elaboran la ocitocina, la vasopresina y la adiuretina, substancias que a través de conexiones neuroaxiales, son depositadas en la post-hipófisis. De esta manera la neuro-hipófisis no es sino un simple reservorio de estas substancias. De otra parte, el *tuber cinereum* a través de su sistema vascular se pone en comunicación con la hipófisis anterior o adenohipófisis para llevar el estímulo suficiente y necesario para que esta parte de la hipófisis ponga en circulación sus productos endocrinos (8), (9) y (10).

Parece demostrada hoy la hiperactividad del hipotálamo o diencéfalo en los procesos de intoxicación gravídica. Tal aumento funcional puede desencadenarse bajo el estímulo de los siguientes factores: 1º Síquicos; 2º Bioquímicos; 3º Endotóxicos; 4º Reflejos, y 5º Electromagnéticos. Dentro de los primeros se puede incluir toda la variada y polimorfa gama de estímulos emocionales o afec-

tivos que modifican constantemente la personalidad. Son estímulos bioquímicos las modificaciones hormonales, ácido-básicas, electrolíticas; serán estimulantes los distintos tóxicos endógenos dejados en el organismo por los órganos de eliminación afectados en su función; también lo serán los reflejos dolorosos y traumáticos y los cambios ambientales de presión barométrica, humedad y temperatura. Las condiciones óptimas en la etiología de los trastornos diencefálicos, se logran en los procesos vasculares del tipo de la arterioesclerosis y la hipertensión.

Por otra parte, vale la pena mencionar aquí el hecho de que es en el diencefalo donde se ubican los centros termoreguladores y los que rigen el metabolismo del agua, de los hidrocarbonados y de las grasas. El diencefalo interviene directamente en el funcionamiento endocrino respecto al cual actúa como estimulante central a través de dos caminos: el primero, siguiendo la vía nerviosa vegetativa, y el segundo por intermedio de las secreciones de la adeno-hipófisis.

Para que el sistema endocrino marche correctamente en el curso de la vida y particularmente en el estado de gravidez, es preciso que haya un equilibrio en el sistema neurovegetativo que lo regula. Una disfunción en el sistema simpático-parasimpático, se refleja de inmediato sobre todas las glándulas de secreción interna. De la misma manera como es necesario el equilibrio entre adrenalina y acetil-colina, lo es el de algunos iones en la sangre; nos referimos al calcio, de efecto simpático-tónico y al potasio, de efecto colinérgico (11), pero particularmente es indispensable una compensación perfecta entre los distintos electrolitos, cosa que puede sufrir graves trastornos en estado de toxemia gravídica, como lo hemos de ver más adelante.

En relación con la inervación de los órganos de la vida vegetativa es necesario mencionar aquí el papel preponderante que asume el sistema neurovegetativo en la sinergia funcional vasomotora. Los estados de simpaticotonía se manifiestan sobre los vasos arteriales y venosos por un angioespasmo; el efecto inverso, o sea la vasoparálisis, se obtiene en los estados de vagotonía. De otro lado, vale la pena recordar que es en el diencefalo donde se produce una substancia de carácter hormonal, la vasopresina, cuya presencia se ha demostrado aumentada en los estados de toxemia gravídica, lo mismo que la ocitocina, cuyos resultados sobre la dinámica del parto de las pacientes toxémicas han sido apreciados clínicamente y cuya explicación no ha sido bien defi-

nida por los autores uruguayos Alvarez y Caldeyro Barcia (12), pero que a la luz de estos conocimientos de bioquímica, es comprensible.

Así mismo en la patogenia de los edemas gravidicos ha de tenerse muy en cuenta la acción manifiesta y exagerada de la otra hormona diencefálica, la adiuretina, cuyos efectos sobre la eliminación renal han sido plenamente demostrados y son la resultante de una activación de la resorción de agua en la porción descendente del asa de Henle.

No debe olvidarse tampoco que, como lo hemos dicho antes, es en el diencéfalo donde se hallan situados los centros reguladores del metabolismo hídrico, tan seriamente afectado en los procesos de toxemia gravídica.

3º *El factor hipofisario.*—Desde hace bastante tiempo se conoce el aumento de las hormonas atribuibles a la hiperfunción hipofisaria en los procesos de pre-eclampsia-eclampsia. Desde 1910 Hofbauer (13) encontró tal fenómeno, hecho que fue confirmado en 1931 por Anselmino y Hoffmann (14). La presencia de ocitocina, vasopresina y adiuretina en cantidad apreciable en la sangre de las enfermas toxémicas, hizo que dichos autores le atribuyeran a la neuro-hipófisis gran importancia en la patogenia de los trastornos gestósicos. Hay quienes dudan si en realidad existe tal aumento o si, por el contrario, lo que falla son los mecanismos de inactivación de dichas substancias, como sería un trastorno o déficit de vasopresinasa y adiuretinasasa.

De acuerdo con los conocimientos expresados acerca de la anatomo-fisiología del diencéfalo, hoy debe considerarse que los trastornos hipofisarios son primitivamente hipotalámicos, y por consiguiente debemos comprender que funcionalmente tales elementos constituyen solo una unidad: el órgano diencéfalo-hipofisario.

En relación con el lóbulo anterior de la hipófisis, Cushing y Berblinger (15) han demostrado también una hiperfunción en los procesos de toxemia, que se manifiesta por un aumento de las hormonas diabetógena, somatotropa y ACTH. Se ha demostrado clínica y experimentalmente (Anselmino y Hoffmann, Botella y colaboradores) (Op. cit.), que un aumento de hormona diabetógena hipofisaria es evidente durante los estados de pre-eclampsia. De ahí la observación de Garvan y Hoet de la extraordinaria tolerancia a la insulina demostrada por las mujeres en estado grávido.

A la hormona somatotropa se atribuye también responsabilidad en el excesivo aumento de peso de las pacientes toxémicas, junto con la retención hídrica.

También se ha demostrado que durante los estados de grávido-toxemia, hay un aumento en la eliminación urinaria de gonadotropinas, no todas ellas de origen corial sino también hipofisario.

Como veremos más adelante, el aumento de ACTH por parte de la adeno-hipófisis en las toxemias, parece jugar gran papel en la patogenia de los disturbios córtico-suprarrenales de definitiva importancia en la génesis de la toxicosis. ¿En qué condiciones se aumentan estas secreciones? Cuando a través de un sistema porta diencefálico le llegan estímulos o mediadores químicos enviados por el *tuber cinereum*, cuya irritabilidad hemos visto, puede ser química, bioquímica, tóxica, refleja o electromagnética.

4º *El factor suprarrenal.*—Al considerar este factor es necesario recordar que histológicamente, y de fuera hacia adentro, las cápsulas suprarrenales se componen de las siguientes capas o zonas: 1ª Zona glomerular; 2ª Zona fasciculada; 3ª Zona reticular. Estas tres capas constituyen la corteza suprarrenal. Cada uno de estos elementos elabora sustancias específicas y sus estímulos son diferentes. Ocupando el centro de este órgano se encuentra la medulo-suprarrenal.

La parte central bajo la acción de estímulos exclusivamente nerviosos y mediante un transmisor humoral, la acetil-colina, pone en libertad la adrenalina, sustancia ésta que actúa decisivamente sobre el aparato cardiovascular, produciendo crisis de taquicardia e hipertensión arterial por vasoespasmo. A pesar de que la adrenalina normalmente aumenta la diuresis porque eleva la presión de filtración mediante una constricción selectiva de los vasos eferentes del glomérulo, en los casos de excesiva producción o administración puede conducir a la anuria.

La zona glomerular elabora y pone en circulación sustancias conocidas con el nombre de mineralocorticoides la zona fasciculada secreta glucocorticoides y la zona reticular elabora hormonas sexuales: estrógenos, progesterona y testoides, tales como la androsterona. Como es natural, esta parte de la cápsula suprarrenal, la corteza, tiene una íntima dependencia de la adeno-hipófisis, como ya lo mencionamos. Son las gonadotropinas las encargadas de estimular la zona reticular, mientras que la ACTH gobierna la secreción de gluco y mineralocorticoides.

Merece destacarse el hecho fundamental de que por diversos procedimientos, tanto clínicos como experimentales, se ha demostrado el aumento notorio no solo en la excreción sino también en la concentración sanguínea de elementos mineralocorticoides en los procesos de toxemia gravídica. Estas sustancias facilitan la eliminación de potasio por los riñones, pero simultáneamente provocan la retención de sodio, cloro y agua en los tejidos. Son elementos de relativa importancia en los procesos de la vida para los cuales ya se ha adquirido un hábito, pero se hacen indispensables cuando el organismo debe adaptarse a nuevas circunstancias. Aumentan la diuresis por inhibición de la resorción tubular del filtrado, pero cuando su producción es excesiva, provocan lesiones glomerulares manifiestas y semejantes a las de la esclerosis renal maligna con hipertensión, nefritis y edema del tejido conjuntivo que rodea la pelvis renal. Un estudio de laboratorio ha de revelar en los casos de hipercorticalismo: hipopotasemia, hipernatremia e hipocloremia.

Dentro de estos mineralocorticoides se destacan: la desoxicorticosterona, la 17-hidroxidesoxicorticosterona y la aldosterona o electrocortina. Pinto, Fernández, Venning y colaboradores han demostrado el aumento exagerado de esta última hormona, la aldosterona, en la orina de las pacientes toxémicas y han puesto de manifiesto experimentalmente la importancia de esta sustancia en la retención de sal. Su mecanismo parece ser directamente sobre el túbulo renal a nivel del cual aumentaría la reabsorción del sodio.

Perturbada la concentración de sodio en el organismo, sobreviene la alteración en la concentración de agua con el consiguiente desequilibrio hidrosalino. El aumento en la permeabilidad capilar facilita el paso del sodio al espacio intersticial. El exceso en la elaboración de corticoides provocaría el desequilibrio electrolítico, tanto en el espacio intracelular como en el extracelular. La eliminación de potasio se reemplazaría con la retención del sodio.

5º *El factor renal.*—A través de todos los estudios acerca de la patogenia de la pre-eclampsia-eclampsia, se ha observado la decisiva importancia que se concede a las perturbaciones funcionales del riñón, hasta tal punto que para muchos autores resulta muy difícil dilucidar en dónde comienza la toxemia y en dónde la nefropatía. Sin embargo, de acuerdo con los estudios del presente, se puede observar cómo la disfunción renal es de orden

vascular y hormonal. En efecto, hemos visto cómo la adiuretina liberada en los casos de hiperfunción diencéfalo-hipofisaria, provoca una resorción de agua en la porción descendente del asa de Henle. Por otra parte, hemos visto los efectos de la vasopresina que, comprometiendo a los vasos glomerulares, perturba su delicada fisiología. La isquemia del glomérulo determina la liberación de renina, proteína que actuando sobre el hipertensinógeno, lo transforma en hipertensina, tal como se ha establecido de tiempo atrás.

Hemos visto también cómo los mineralocorticoides, y particularmente la electrocortina, actúan directamente sobre los túbulos renales, provocando un aumento en la reabsorción de sodio. Por otra parte, es el riñón el órgano encargado de mantener el equilibrio entre el agua y los electrolitos, elementos éstos que pueden variar su concentración de acuerdo con su ingestión y su eliminación. Cuando las pérdidas son excesivas o la ingestión está limitada, el riñón retiene estos elementos para mantener el balance fisiológico. Los riñones regulan la concentración y la composición iónica para que el ph se mantenga en niveles normales. Normalmente el glomérulo filtra 25.000 miliequivalentes de sodio en 24 horas, de los cuales el túbulo reabsorbe el 98%; el resto se elimina con la orina.

Algunas hormonas esteroides y principalmente la aldosterona, como lo hemos dicho antes, estimulan la reabsorción de sodio por parte del túbulo. Además, debe existir una correlación o equilibrio entre la función glomerular y la función tubular. En la pre-eclampsia-eclampsia disminuye la filtración glomerular y está aumentada la reabsorción tubular. De ahí el desequilibrio entre los fluidos y los electrolitos del organismo, determinantes principalísimos de la mayor parte de los trastornos gravídicos.

6º *El factor hepático.*—La perturbación de la histología del hígado en los estados de toxemia ha sido demostrada mediante el estudio necrópsico y la punción biopsia. Se ha demostrado que el arteriolespasma es capaz de llevar a este órgano a la atrofia verdadera, pasando por todos los grados de insuficiencia. De esta manera es lógico encontrar modificadas las distintas pruebas de su función. Habrá, por consiguiente, trastorno del metabolismo de los glúcidos, de los prótidos y de los lípidos, comprometiendo así, aún más, el equilibrio orgánico general. Hipoproteinemia, aumento del colesterol y de la bilirrubina, modificaciones en el fibrinógeno y aumento de la transaminasa sérica, serán hallazgos

frecuentes en las pacientes afectadas por la toxemia. Por otra parte, el hígado es la fuente del hipertensinógeno, cuya relación hemos visto, es íntima y directa con la renina de procedencia renal.

### *Revisión*

De una manera concreta podemos decir que en la pre-eclampsia-eclampsia el fenómeno predominante es la hiperfunción de la estructura diencéfalo-hipofisaria, cuyas manifestaciones son de carácter general y afectan a todos los órganos de la mujer grávida, pero particularmente a aquellos cuya textura es más delicada; nos referimos concretamente a las arteriolas, a las glándulas de secreción interna, al cerebro, al riñón y al hígado.

Esa hiperfunción diencéfalo-hipofisaria es estimulada en la embarazada por factores principalmente sicoemocionales. Las relaciones entre el siquismo y el sistema neurovegetativo están plenamente demostradas. Prueba de ello es la ocurrencia de amenorreas de orden emocional, la seudociesis o embarazo imaginario, la úlcera péptica, etc. De ahí que valga la pena repetir las palabras de Juan León (Op. cit.): "Algunas mujeres que carecen de instinto maternal están decididas a eludir los sacrificios que la llegada de un heredero trae aparejados, desempeñando también un papel importante el prejuicio de que el embarazo y la lactancia pueden dejar en el cuerpo huellas desagradables. Otras anhelan íntimamente engendrar un hijo, pero se ven obligadas a frenarse por creer no estar en condiciones de sobrellevar la gestación y sobre todo el parto o por temor al desequilibrio económico y a las reacciones que la maternidad ilegal provoca en el ambiente familiar y social. Así comienza con frecuencia la gravidez, que no solo no se ha deseado sino que todo se hizo primero para evitarla y luego para interrumpirla. Solo cuando las numerosas tentativas han fracasado, viene la resignación, relativa por cierto, pues a las angustias anteriores se agrega la zozobra de que la criatura pudiera nacer defectuosa, a raíz de todo lo que se puso en práctica para eliminarla. Es lógico que semejante drama mental repercute hondamente sobre las funciones orgánicas".

Junto a estos estímulos sicoemocionales están otros no menos importantes: nos referimos a los desencadenados por las sustancias que podemos llamar tóxicos endógenos, puestos en libertad durante la gestación, tales como ciertas proteínas de origen sincitio-placentarias (guanidina, histamina, etc.), los productos del metabolismo imperfecto y las sustancias dejadas en el orga-

nismo como consecuencia de lesiones previas en los órganos de eliminación. Intervienen también los estímulos ambientales, ya no de orden emocional, sino simplemente electromagnéticos. Todos hemos observado cómo durante las épocas de frío y humedad se hacen más frecuentes los fenómenos de toxemia gravídica. No menos importantes son los estímulos reflejos, principalmente los de carácter doloroso, incluyendo en ellos el parto mismo.

Colocado así el órgano diencéfalo-hipofisario en sobreactividad, vienen los efectos sobre sus elementos receptores: pero es principalísimamente sobre los vasos capilares en donde se manifiestan mayormente tales efectos. Producido el capilaroespasma, sobrevienen las alteraciones histológicas y funcionales de todos los órganos, completándose así lo que hemos denominado el *circulo vicioso patogénico de la toxemia gravídica*.

A manera de conclusión, podemos afirmar nuestros conceptos en los siguientes tres hechos fundamentales: 1º En la toxemia gravídica hay una hiperactividad diencéfalo-hipofisaria plenamente demostrada. 2º En la toxemia gravídica el fenómeno histopatológico predominante es el vasoespasmo generalizado, causante de graves perturbaciones orgánicas por isquemia tisular. 3º En la toxemia gravídica no hay tóxicos específicos, todo se limita desde el punto de vista de la intoxicación y en términos finales, a una retención patológica de agua y sodio, retención cuya fisiopatología hemos demostrado.

No estaría completa esta visión general sobre toxemia gravídica, si dejáramos de mencionar la teoría de Selye (16), según la cual la pre-eclampsia-eclampsia sería una enfermedad de adaptación, es decir, un síndrome morboso producido por una mala acomodación del organismo a un alarmógeno: el embarazo.

El alarmógeno actúa sobre el diencéfalo, ya vimos en qué forma; éste reacciona estimulando la glándula suprarrenal y como consecuencia se liberan adrenalina y noradrenalina en la medula y corticoides en la corteza, los cuales actúan sobre los distintos aparatos y sobre el medio interno.

El conjunto de estímulos originados por el embarazo desencadena las consecuencias inespecíficas que caracterizan el estado de stress, estado que, prolongándose durante días y meses, desemboca dramáticamente en la toxemia gravídica aguda con toda su alarmante y no pocas veces mortal sintomatología.

Porque se acopla y relaciona íntimamente con los comentarios presentados anteriormente acerca de la etiopatogenia de la grá-

vido-toxemia, y sin que lo hayamos tenido en cuenta para esbozarlos, creemos que el síndrome general de adaptación no sería otra cosa que un gran capítulo nosológico dentro del cual cabría la concepción expuesta ampliamente por nosotros.

### BIBLIOGRAFIA

1. LEON, J.—Tratado de Obstetricia. 2: 319. Editorial Científica Argentina (1957).
2. JONES, G. E. S., GEY, G. O. and GEY, M. K. Bull.—Johns Hopkins Hosp. 72: 26 (1943).
3. VENNING, E.—Cl. Obs. and Gynecology. 359 (1958).
4. SMITH, G. V. and SMITH, O. W.—Am. J. Physiol. 107: 128, (1934).
5. BARTHOLOMEW, R. A. and COLVIN, B. D.—Diagnosis of the occurrence of toxemia of pregnancy by examination of the known placenta. (1953).
6. NOGALES, F. y CARRASCO, R. G.—Toko-Gin, Pract., 8, 25 (1949).
7. BOTELLA LLUSIA, J.—Endocrinología de la mujer: 736. Ed. Científica Médica. Barcelona. (1956).
8. HARRIS, G. W.—Arch. Gynak. 183, 35 (1953).
9. BARGMANN, W.—Arch. Gynak. 183, 14 (1953).
10. SHARRER, E. y LEVEQUE, T. F.—Endocrinology, 52, 436 (1953).
11. PEÑA, A.—Fisiopatología del sistema nervioso vegetativo. Salvat, 2ª Ed. (1946).
12. ALVAREZ, H. y CALDEYRO-BARCIA, R.—Fisiopatología de la contracción uterina y sus aplicaciones en la Clínica Obstétrica. Rel. Of. II Congreso Latinoamericano de Obstetricia y Ginecología. Sao Paulo, 75 (1954).
13. HOFBAUER, J.—Arch. Gynak, 93, 905 (1910).
14. ANSELMINO, K. J., HOFMANN, F.—Ibid., 147, 597 (1931).
15. BERBLINGER, W.—Endocrinologie, 15, 381 (1950).
16. SELYE, H.—Endocrinología, 898, Salvat, 1ª Ed. (1952).