

TOXEMIA

Doctor **John Sophian**

El tema central de mis charlas se basa en la reorientación de nuestros conceptos en relación a estados patológicos que se presentan en nuestra especialidad. Esencialmente esta reevaluación ofrece una explicación del mecanismo de producción de la preeclampsia-eclampsia, pero también proporciona una mirada de conjunto en la causa de la anuria y una explicación de los estados agudos y crónicos encontrados en medicina general, incluyendo la hipertensión.

Muchas clases de estímulos que se discutirán más adelante causan inicialmente una disminución variable en el calibre de la arteria renal seguida de un espasmo de las arterias intralobulares, la cual provoca una isquemia progresiva de los glomérulos que comienza en la zona cortical y va hacia la medula. Eventualmente todos los glomérulos corticales en los casos extremos están privados de su irrigación, la cual es desviada hacia los nefrones yuxtamedulares y hacia la medula misma.

Las determinaciones bioquímicas son incapaces de demostrar este mecanismo, puesto que no existen medios de valorar la función de los glomérulos en diferentes zonas. Además Ballint (2) ha

demostrado, por mediciones directas del flujo sanguíneo renal, una gran discrepancia entre las cifras reales y las dadas por el método del Diodrast en casos de anuria inducida por hipotensión. Jirka (3) ha puesto en evidencia (basado en las investigaciones de Ballint) que en estos casos existe una falla en la irrigación del 10% del riñón, área que corresponde a la corteza de los animales investigados.

La desviación de la irrigación renal está presente en muchos estados fisiológicos. Lofgren (4) ha probado su existencia cuando los animales de experimentación acusan rabia o miedo. Se preparan unos gatos con una cánula introducida a través de la carótida hasta el nivel de la arteria renal, la cánula está conectada a un bulbo cargado de tinta china. Se les estimula entonces con los aullidos de un perro y más tarde se les sacrifica cuando el bulbo de la cánula está desocupado. El riñón revela entonces una isquemia cortical y llenamiento yuxtamedular, únicamente en los animales así estimulados. Cambios similares ocurren al inyectar adrenalina.

De acuerdo con Homer Smith (5), el ejercicio físico puede reducir el riego

sanguíneo renal en una tercera parte. Por medio de admirables experimentos, Hoff (6) estimuló con una corriente eléctrica el área frontal del cerebro de varios gatos, por un período de varios meses, produciendo en forma progresiva isquemia renal cortical, eventualmente, también, necrosis cortical. Byrom (7), por medio de inyecciones masivas de pitocin, produjo grados marcados de isquemia renal cortical y, eventualmente, consiguió también necrosis renal cortical. Symeonidis (8), empleando grandes dosis por vía parenteral, produjo verdaderos estados de isquemia y necrosis cortical.

Franklin y Sophian (9) también semejaron la isquemia cortical y eventualmente necrosis al estimular el nervio renal con una corriente sinusoidal intermitente. Encontraron también que el riñón opuesto, no estimulado, se hizo profundamente isquémico varias horas después de terminar la estimulación. Estos investigadores produjeron así mismo resultados similares con venenos químicos (ej.: Dioxan o cloruro de mercurio) en el riñón normal inervado.

Lo más importante en relación con la tesis aquí expuesta fue el hallazgo de que la isquemia cortical era producida por una rápida distensión del útero animal, siempre y cuando que la inervación renal estuviera intacta. Los cambios renales descritos solamente estaban presentes durante el período de estimulación.

Observaron también estos autores que la superficie renal de los animales embarazados era mucho más pálida que la de los no embarazados. La tesis del

reflejo útero-renal incluía también la eclampsia post-partum, puesto que la palidez renal producida por la vasoconstricción se repetía en cada contracción uterina, tanto durante el trabajo como en el post-partum inmediato.

McGaughey (10) al medir la corriente plasmática renal en los animales estimulados, la encontró reducida en 25%, confirmando así los hallazgos reportados por Franklin y Sophian. Estos autores han encontrado también que distensión vesical e intestinal también producen la misma desviación de la corriente sanguínea renal.

Mukherjee (11), al distender la vejiga urinaria de animales, obtenía también isquemia renal. La distensión del uréter también produce una reducción marcada en la filtración glomerular (12). De todos estos estímulos por distensión, el más importante es el producido por el útero gestante. Pero no es solamente la distensión la que puede ser inculpada. Parece, al correlacionar los hallazgos experimentales con el cuadro clínico, que la resistencia intrínseca al estiramiento, que acompaña toda distensión, es el factor desencadenante responsable para el reflejo útero-renal descrito por Franklin y Sophian que causa la desviación de la corriente sanguínea renal, la cual será demostrada como causa responsable de la pre-eclampsia.

En este punto es interesante el reconocer que existe solamente otro estado comparable a la toxemia: la glomerulonefritis aguda. En ambas entidades, aunque en grado variable, están presentes el edema, la hipertensión, la albuminuria, la encefalopatía y oliguria

variable o aun anuria, una rata disminuida de filtración glomerular, retención de agua y sal, hipervolemia y, en ocasiones, edema pulmonar terminal.

Cuando los antisueros derivados del estreptococo hemolítico, los cuales poseen propiedades nefrotóxicas, se inyectan a animales de experimentación, se produce una retención de este material, según se observa por la forma y el tamaño de los nefrones yuxtaglomerulares. Este ha sido el trabajo de Pressman (13).

Puede ser de importancia el anotar aquí que McCaughey (14) niega las propiedades nefrotóxicas de la placenta, puesto que la acción anti-renal es independiente de la anti-placenta cuando se emplea el suero anti-placenta, porque la lesión renal es aún más grande en animales embarazados en los cuales la absorción de los anticuerpos anti-placenta debería disminuir sus efectos nefrotóxicos si fueran intrínsecos y no separados. Ningún trastorno hormonal podría ni remotamente simular estas características clínicas.

Las pacientes en terapia sustitutiva después de adrenalectomía (15-16-17) o aquellas que sufren de diabetes insípida (18) pueden desarrollar toxemia.

El ACTH administrado en mujeres embarazadas provoca toxemia (19). Así pues, las pérdidas de potasio (acompañadas de retención de sodio) que resultan de la actividad de la aldosterona, no ocurren aquí. Una crítica aún más completa en contra de la etiología hormonal ha sido publicada por Sophian (20).

Se hace necesaria aquí una aclaración importante. Al atribuir el estado clínico de toxemia a la desviación de la corriente sanguínea renal en el embarazo normal se puede anotar que esta desviación se hace también posible en el embarazo ectópico, pero que aquí se produce por un mecanismo diferente. En este caso se debe a la reacción de Haemex, donde la sangre derramada en el peritoneo va a causar cambios renales según demostraron Franklin (21) y Croxato (22).

Es necesario también en este sitio el negar cualquier significado etiológico primario a la placenta o a sus productos, puesto que la eclampsia puede ocurrir en ausencia de la placenta y puede recurrir durante el trabajo del parto después de que la toxemia ha desaparecido por muerte fetal, inclusive una semana antes cuando ya no se puede inculpar ninguna actividad razonable a la placenta o a sus membranas.

La histerotonina (23) debe ser también descartada, puesto que ella *necesita* sustancias deciduales para su elaboración; sin embargo, igual que la mayoría de las teorías modernas más probables, ésta se basa en los cambios isquémicos deciduales que se originan en la tensión miometrial. Se trata de un polipéptido aún *no identificado*. Muchos polipéptidos pueden producir hipertensión, pero no tienen importancia clínica alguna, a menos que ellos hayan sido identificados, que se haya encontrado una substancia específica anti-hipertensiva para neutralizarlos, que estén presentes en cantidades suficientes en el plasma y que produzcan sus efec-

tos hipertensivos al ser inyectados en la arteria y NO en la vena.

La histerotonina no ha llenado ninguno de estos requisitos. La substancia no identificada semeja el octopéptido de la Angiotensina II (24) en todas sus propiedades. En vista de esto y del hecho de que ambas, la Renina (25-26) y las substancias vaso-escito-motoras, se han encontrado en el plasma de las pre-eclámplicas, nada de valor se puede alegar en defensa de la tesis etiológica de la histerotonina.

La tesis sostenida por Hunter acerca de la efectividad del raspado uterino post-partum como profiláctico de las manifestaciones toxémicas, al remover así los fragmentos deciduales sospechosos tiene una explicación mucho más plausible, puesto que al desocupar la cavidad uterina se previenen las contracciones uterinas y la continuación del reflejo útero-renal.

La dieta tampoco se puede invocar como causa etiológica. Ninguna dieta ha causado nunca pre-eclampsia en la no embarazada. Pero la dieta puede influir en la isquemia circulatoria de la corteza renal y puede ser efectiva por un mecanismo desconocido, puesto que puede variar el Ph de la sangre, que a su vez influirá en la circulación renal.

La tesis útero-renal de Sophian se basa en la resistencia a la distensión del músculo uterino, que a su vez provoca un cambio circulatorio renal responsable por todos los signos y síntomas de la pre-eclampsia, eclampsia y que serán tratados a continuación.

La toxemia es una exageración de la fisiología normal del embarazo. Cuando

aparece junto con la hipertensión esencial algunos signos se agravan, pero el estado básico permanece el mismo. El agua (junto con la sal que la acompaña) tiene que retenerse para satisfacer las necesidades fisiológicas de la embarazada. La retención excesiva se traduce en peso exagerado, aunque el último no necesariamente se acompaña siempre del primero.

El edema es una manifestación tardía de la retención de agua. La tensión arterial no puede indicar en forma arbitraria el estado toxémico, puesto que no existe una línea divisoria neta (30). Los niveles de presión arterial deben ser comparados con los normales para el mismo individuo y para el embarazo. La proteinuria es una evidencia de que el estado fisiológico se ha transformado en patológico; así mismo las convulsiones y la anuria son manifestaciones toxémicas definidas. Todos estos signos son el producto de la isquemia renal, y generalmente tienen retención de agua y sal como acompañantes y signos de agravación.

La parte crucial de este estado patológico es la retención de agua y sal.

Se ha demostrado que la toxemia puede presentarse en ausencia de hormonas corticales y antidiuréticas. Estos hechos, por lo tanto, excluyen un efecto primario y predominante sobre los túbulos (en los que las hormonas actúan) como base etiológica.

La disfunción glomerular (Shunt de Trueta) debe por lo tanto considerarse como culpable principal de la retención e isquemia glomerular existente, y puede demostrarse cómo produce no sola-

mente la retención sino también todos los signos de la preeclampsia-eclampsia.

El mecanismo "contra la corriente" de Wirz es secundario porque, como Kramer (31) lo ha demostrado, la profundidad de los vasos rectos en la medula modifica el gradiente de concentración, y consecuentemente la retención de agua y sal se hará más severa a medida que la desviación de Trueta es más marcada.

Pollak (32) y Page (33), en sus estudios de biopsias renales en la preeclampsia, han confirmado el mecanismo de desviación sanguínea glomerular, aún en la fase inicial de la toxemia cuando todavía no se puede inculpar a la reducción de la luz capilar glomerular por dicho cambio.

En la anuria, complicación de la eclampsia o de la toxemia severa, *Shaw Dunn* (34) ha mostrado también la desviación de la corriente sanguínea de la corteza hacia la medula y hacia el área yuxtamedular, dando énfasis así a la teoría de Trueta.

La rata de filtración glomerular y el riego sanguíneo están disminuídos en la toxemia. Como se ha indicado ya, la desviación de la corriente sanguínea de la corteza hacia la medula es el resultado experimental de la distensión uterina. Esta ocurre si los nervios renales están seccionados. Lo anterior ayuda a explicar el valor terapéutico de la anestesia de conducción (?) porque cuando ésta alcanza el nivel del 11º par dorsal (pequeño esplácnico menor) que en forma principal suple al riñón, ocurre una dramática mejoría en la toxemia

así como en la anuria que acompaña a la hemorragia oculta accidental (35).

Es clínicamente evidente que el útero se opone al estiramiento de sus fibras: a) en la primípara, por fijación temprana de la cabeza, y b) en la sobredistensión del hidroamnios (36), embarazo gemelar, molas hidatiformes de rápido crecimiento (37) y en la hemorragia accidental oculta. Caldeiro Barcia (38) ha demostrado un incremento en la presión del líquido amniótico en pacientes toxémicas, hallazgo que confirma la tesis de Sophian de que la tensión miométrial creciente es un factor importante en la etiología de la eclampsia.

Hoy día se posee evidencia indirecta de la disminución del riego sanguíneo miométrial (Morris (39) y de la consiguiente isquemia placentaria (40). Esta última es responsable de la asfixia y mortalidad fetales, lo cual señala la atención que debe darse al estado miométrial en el problema toxémico. MacGillivray (41) ha encontrado que la incidencia de la preeclampsia se reduce en forma marcada después de una dilatación cervical consecutiva aunque sea a un primer aborto. Parece por lo tanto que algunas medidas terapéuticas locales dirigidas al cuello virginal pueden tener éxito en el tratamiento del factor etiológico principal. El grado del estímulo uterino parece depender de la distensibilidad del músculo uterino, la cual es variable y dominada por influencias de las hormonas sexuales (42).

La meta del estímulo uterino es el riñón. El umbral de su respuesta está siempre disminuído en la hipertensión esencial (43), lo cual explica la gran

susceptibilidad a la toxemia en aquellas pacientes que presentan dicha enfermedad, bien sea en su forma activa o en su forma larvada.

El mecanismo del reflejo patelar es similar al reflejo útero-renal. Hasta aquí se han considerado el estímulo, las vías de conducción y el órgano efector, es necesario ahora correlacionar los efectos conocidos de la isquemia renal con los signos de la preeclampsia.

Mueller (44) ha mostrado que la constricción de una arteria renal produce una disminución marcada de la excreción de agua y sodio en el lado que se ha ligado, sin que se note ningún cambio en la rata de filtración glomerular (GFR) o en la corriente plasmática renal (RPF), entre tanto que una constricción mayor traerá consigo una hemodinámica renal disminuída y una caída aún mayor de las eliminaciones de sodio y agua. Se deduce en esta forma que en experimentaciones prolongadas ocurriría una retención severa de sodio (Na) y agua (H₂O) sin que se alterara al mismo tiempo el metabolismo del potasio (K). Estos cambios presentes en la toxemia ayudan a descartar cualquiera influencia primaria de los corticoides sobre el túbulo.

Respecto a la hipertensión, recientemente se han venido acumulando pruebas que señalan a la isquemia renal como productora de un aumento en el tamaño y en la cantidad de granulaciones de las células yuxta-glomerulares (45), las cuales son responsables de la producción de renina y de una hormona adrenolítica. Esta sustancia podría provocar secreción de aldostero-

na, la que a su vez iría a producir un aumento del líquido extracelular y por lo tanto hipervolemia, factor este último necesario en la hipertensión renal (46).

La hipervolemia se presenta en la preeclampsia, y las alteraciones en las células yuxtaglomerulares han sido demostradas en los estudios de biopsias reportados por Pollak. Parece innecesario hacer énfasis sobre la isquemia renal como causa de hipertensión renal, puesto que los clásicos experimentos de Goldblatt han sido ampliamente conocidos en la literatura médica mundial.

No obstante, Floyer (47) ha continuado estas investigaciones. En experimentos parabióticos él ha demostrado que la pinza de Goldblatt, al provocar hipertensión renal, produce también una hipervolemia que posiblemente puede explicarse por el aumento de aldosterona consecutivo a cambios en las células yuxta-glomerulares que se encuentran también aquí.

Este aumento de volumen plasmático llena inicialmente los pequeños vasos y vénulas, produciendo en esta forma también un aumento en el trabajo cardíaco que a su vez distiende las arteriolas. Estos vasos reaccionan con vasoconstricción y la hipertensión así producida iría a ser de corta duración a no ser por el control barocceptor que en forma gradual y en un nivel más alto viene a establecerse para mantener una presión arterial aún más elevada. Los animales que así se hacen hipertensos presentan una palidez asombrosa así como tibiaza de sus extremidades, estado análogo al encontrado en la toxemia grave.

La isquemia renal también reduce la excreción de sodio (48) por intermedio de la angiotensina II, derivado de la renina que se produce en esa entidad.

Investigaciones recientes de Peart (49) han demostrado la presencia de renina en los linfáticos renales en cantidades crecientes a medida que el órgano se hace más isquémico. El descubrimiento de esta nueva localización sin duda alguna contribuirá grandemente a resaltar la importancia del riñón en el problema de la hipertensión, especialmente en lo relacionado con los problemas inherentes a la toxemia.

Es importante aquí el correlacionar los trabajos de S. R. Mukherjee (50) sobre la distensión vesical, con el concepto del reflejo útero-renal como causa del aumento de presión sistólica arterial producido por la isquemia renal. En sus experimentos "agudos" (o de corta duración) él tuvo que eliminar el control baroceptor por medio de la denervación del cuerpo carotídeo y la división del vago.

Las investigaciones de Floyer han revelado que el control baroceptor es reajustado a un nivel más alto cuando el experimento se conduce en forma "crónica" o lenta. Parece por lo tanto que el reflejo cisto-renal "agudo" de Mukherjee sería igual al reflejo útero-renal "crónico" del embarazo si se permitiera un tiempo suficiente para el reajuste natural del control baroceptor, igual que en los experimentos de Floyer.

C. L. Mukherjee (51) ha encontrado que la distensión de la vejiga en la mujer embarazada causa una elevación

concomitante de la presión sistólica pero no de la diastólica. En este caso, con estos experimentos "agudos" de posible conducción "crónica", la hipervolemia podría asegurar una elevación diastólica, lo cual haría dicho experimento enteramente análogo a los efectos del reflejo útero-renal del embarazo.

La explicación de la albuminuria se encuentra en el aumento de tamaño de los poros glomerulares, la cual, según lo demostró Hermann (52), es secundaria a la isquemia renal.

La microscopia de elección en el riñón de la toxémica revela cambios en los pedúnculos (53), que se agrupan y permiten la aparición de espacios más grandes entre cada uno de ellos; todo lo cual viene a confirmar los hallazgos de Hermann.

Existe un cúmulo de evidencia actualmente que refuta la hipótesis de que la pérdida de proteína en la orina es debida al fracaso del mecanismo tubular en su función de reabsorber dicha molécula del filtrado glomerular.

Se ha demostrado por otra parte que la producción de anuria es una consecuencia de la necrosis cortical encontrada en los estados tardíos de isquemia renal que se provocan por la estimulación del nervio renal. (Franklin y Sophian, vide supra).

Es importante el considerar en forma conjunta tres experimentos en los cuales la asociación de isquemia renal junto con el aumento de agua y sal en el líquido extracelular, resultan en síndromes de gran semejanza con la eclampsia. Dieckman (54), en forma inadver-

tida, reprodujo la eclampsia en un caso de isquemia renal severa (anuria) en el cual administró solución salina por vía endovenosa. La paciente presentó edema agudo, hipertensión severa e inició una serie de convulsiones que terminaron fatalmente. Gaunt (55), luego de sensibilizar un grupo de ratas con Doca y alimentarlas con sal durante treinta días, reprodujo la preeclampsia-eclampsia al inyectarles renina por cuatro días consecutivos.

En forma inesperada al suprimir la renina y reemplazarla por apresolina (equivalente esto a la supresión de la pinza de Goldblatt), produjo una desaparición inmediata del proceso "toxémico".

Por último, Byrom (56), mientras observaba los vasos de la corteza cerebral a través de orificios de trepanación en el cráneo de ratas que se habían hecho hipertensas mediante la pinza de Goldblatt aplicada a un riñón, encontró también en forma inesperada una repentina y dramática elevación de la presión arterial, que se acompañó de vasoconstricción marcada de los vasos cerebrales corticales y de aparición simultánea de convulsiones muy severas y ocasionalmente de edema observable a simple vista. Todos estos cambios desaparecieron al retirar la pinza que es-

ta produciendo la isquemia renal. Estos resultados, no solamente simulaban la eclampsia ocasionalmente en forma completa cuando existía edema concomitante, sino que en su ausencia se presentaba un estado muy similar al de la Eclampsia Seca.

La eliminación del estímulo uterino al romper las membranas; la interrupción de las vías de transmisión del reflejo útero-renal mediante anestesia que alcance el nivel del onceavo par dorsal, o en forma más crónica como la efectuaba por Theobald (57), quien denervaba el útero mediante simpatectomía presacra e inyección carbólica de la cubierta de las arterias ilíacas internas, asegurando así la profilaxis de la toxemia en la hipertensa crónica, con terminación feliz del embarazo.

Drogas antihipertensivas como la Apresolina dirigidas directamente a bloquear el mecanismo de Trueta, o la liberación del exceso de líquido extracelular que junto con la isquemia renal es de tan mal pronóstico, todas estas medidas se dirigen a disminuir los peligros maternos, pero logran muy poco en el sentido de eliminar la mortalidad fetal, ideal que parece realizable únicamente si se logra controlar la tensión uterina, cuyo origen bien puede basarse en una inervación cervical intacta.

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

1. TRUETA J., BARCLAY A. E., FRANKLIN K. J., DANIEL P. M., and PRICHARD H. M. L.: **Studies of the Renal Circulation**, Blackwell (Oxford) 1947.
2. BALLINT M.: **Lecture at Univ. Coll. Hosp. London**, 1961.
3. JIRKA A.: **Lancet**, 1961, ii. Sept. 23.
4. LOFGREN F., 1954: Personal communication.
5. SMITH HOMER W.: **Principles of Renal Physiology**. Oxford Univ. Press, New York, 1956, page 168.
6. HOFF E. C. et al.: **J. Neurophysiol.**, 1951, 14: 317.
7. BYROM F. et al.: **Lancet**, 1959, i. 753.
8. SYMEONIDIS A.: **Journal of Cancer Research**. 1949, 10 (3) 711.
9. SOPHIAN J.: **Toxaemias of Pregnancy**. Butterworth. London, 1953. 184.
10. McGAUGHEY H. S. et al.: **Amer. J. Obst. Gynec.** 1956, 72: 589.
11. MUKHERJEE S. R.: **J. Physiol.** 1957, 138 (2) 300.
12. HIX E. L.: **Amer. J. Physiol.** 1958, 192 (1) 191.
13. PRESSMAN D.: **5th Ann. Conf. on the Nephrotic Syndrome**. Cleveland. 1953.
14. McCAUGHEY J.: **J. Obst. Gynaec. Br. Emp.** 1955, 52: 863.
15. MOSES S.: **J. Clin. Endocrin.** 1959, 19: 987.
16. COHEN J.: **Arch. Int. Med.** 81: 879.
17. DELLEPAINE G.: **Gynéc. Prat.** 1961. 12: 231.
18. DIECKMANN W. J.: **Toxaemias of Pregnancy**. 2nd. Edn. Kimpton. London. 1953.
19. ASSALI N. S. et al.: **Metabolism**. 1954, 3 (4) 303.
20. SOPHIAN J.: **Lancet**, 1958, i. 434-436.
21. FRANKLIN K. J.: (In Press) **J. Obst. Gynec. Br. Commonwealth**, 1962.
22. CROXATTO H. et al.: **ACTA Physiol. Latamer.** 1952, 2: 152 and 1954, 4: 166.
23. HUNTER et al.: **Amer. J. Obstet. Gynec.** 1960, 79: 838.
24. SOPHIAN J.: **Br. Med. J.** 1961, ii. 1501.
25. DEXTER L.: **Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.** 1944, 55: 288.
26. KIKUCHI S.: **Tohoku J. Exp. Med.** 1961, 74: 101.
27. SHORR E. et al.: **Amer. Hear. Assoc. Proc.** 22nd Sc. Section. 1949 June, 7: 643.
28. SOPHIAN J.: **Lancet**, 1961, i. 977.
29. OSMAN A. A. See SOPHIAN J.: **Toxaemias of Pregnancy**. Butterworth, London, 1953. page 96.
30. BROWNE J. C. McC.: **Pathologia et Microbiologia**, 1961. 24 (4) 553.
31. KRAMER J.: **Univ. Coll. Hosp. Lecture**, London, 1961.
32. POLLAK V. et al.: **Medicine**. Baltimore, 1960. 39 (4) 469.
33. PAGE E. W. et al.: **Obstet. and Gynec.** 1961, 17 (3) 271.
34. SHAW DUNN J. et al.: **J. Path. Bact.** 1941, 52 (1) 190.
35. FEENEY J. K.: **Inst. J. Med. Sci.** 1955. May 1955.
36. SOPHIAN J.: **Amer. J. Obst. Gynec.** 1959, 78 (3) 688.
37. JANN R.: **Arch Gynäk.** 1954, 184: 731.
38. CALDEYRO-BARCIA R.: **Physiology of Prematurity**. New York. 1956. Josiah Macy Jr. Foundation, p. 69.
39. MORRIS N. et al.: **Lancet**. 1955, 1: 323.
40. BROWNE J. McC.: **J. Obst. Gynec. Br. Emp.** 1953, 60: 141.
41. MacGILLIVRAY I.: **J. Obst. Gynaec. Br. Commonwealth** 1961, 68 (4) 568.
42. CORNER G. W. et al.: **Br. Med. J.** 1953, i, 687.
43. WILSON C.: **Lancet** 1961, i, 580.
44. MUELLER C.: **Amer. J. Physiol.** 1951, 165: 411.

45. COOK R.: *Renal Assoc. Conf.* 1960.
46. LARAGH J.: *J. Am. Med. Ass.* 1960, 174: 293.
47. FLOYER M. L.: *Lancet.* 1961, i, 253.
48. GENEST J.: *Circulation Research* 1961, 9 (3), part 2. 775.
49. PEART R.: (Unpublished Data, 1961).
50. MUKHERJEE S. R.: *Indian Jour. Physiol and Allied Sci.* 1960, 14 (2) 60.
51. MUKHERJEE C. L.: *Transacts. 2nd Asiatic Congress. Obst. and Gynec.* 1962. Vol. 1, page 19.
52. HERMANN A. quoted by LATHAM W.: *J. Clin. Invest.* 1956, 35: 1277.
53. POLLAK et al.: (See ref. 32 above).
54. DIECKMANN W.: *Toxaemias of Pregnancy.* 2nd Ed. Kimpton, London, 1953.
55. GAUNT J. et al.: *Ciba Cl. Symposium* 1954, 6 (1) 29.
56. BYROM F. et al.: *Lancet* 1954, ii, 201.
57. THEOBALD G. W.: *Br. Med. J.* 1953, i, 422.