



Hace 55 años

Resultados clínicos del empleo de altas dosis de dietilestilbestrol en la amenaza de aborto

*Dr. Luis CASTELAZO AYALA**Profesor de Obstetricia,**Facultad Nacional de Medicina*

La falta de conocimiento de todos los factores etiológicos que actúan en la producción del aborto explica que los tratamientos para prevenir y evitar este accidente sean en gran parte empíricos aún en nuestros días y que las investigaciones tendientes a la elucidación de ese problema ocupen numerosos capítulos en la literatura de la especialidad. Conforme las investigaciones aparecen proponiendo tratamientos novedosos basados en hallazgos histopatológicos o clínicos en lotes de pacientes más o menos reducidos, el mundo médico emplea con profusión los recursos recién descubiertos, sólo para cerciorarse a la larga de que poco o nada debe en realidad esperarse de ellos. Tal ha ocurrido con gran cantidad de medicamentos.

En la actualidad ocupan un lugar destacado en la profilaxia y terapéutica antiabortivas diversos tratamientos hormonales y vitamínicos, a más del único recurso que ha logrado subsistir a través de todos los tiempos y al cual hasta hace poco se le empieza a reconocer su primerísima importancia: el reposo. La popularidad de los tratamientos vitamínicos (E, C y K) retrocede rápidamente en nuestros días y su uso se ha visto reducido a muy contados casos que muestran deficiencias específicas. De los tratamientos hormonales el que emplea extracto tiroideo ha quedado reducido a las insuficiencias de la glándula tiroides y los que utilizan gonadotropinas de cualquier variedad han resultado ineficaces y muy costosos. Queda todavía a discusión el rendimiento de la progesterona y los estrógenos en la prevención del aborto.

Desde las experiencias de CORNER y ALLEN (1) en 1929 demostrando la necesidad de la progesterona para la conservación del embarazo sobre todo en

los primeros meses, se ha utilizado esta hormona profusamente en la prevención del aborto, en razón de su acción inhibidora sobre el músculo uterino y de su capacidad para favorecer y consolidar las ligas del huevo con la decidua. Numerosas publicaciones relatan buenos resultados con su empleo, (2, 3, 4, 5, 6 y 7) aun cuando todas ellas cuentan con un escaso número de pacientes. En 1939 VENNING y BROWNE (8) demostraron que la forma de excreción de la progesterona es el glucuronidato sódico de pregnandioli y que la cantidad en que éste se elimina en la orina es índice de la concentración de progesterona circulante. GUTTERMAN y TULSKY (9) en 1949 utilizan la dosificación del pregnandioli urinario en los casos de amenaza de aborto para condicionar a ella la administración de progesterona, y demuestran de manera palmaria que cualquiera que sea la eliminación del pregnandioli, las dosis habituales de progesterona usadas en la amenaza de aborto son inefectivas. Sugieren la posibilidad, con hipótesis bien fundada, de que dosis de 80 a 120 mg diarios de progesterona resulten útiles. TITUS (10) refiere haberla empleado en muchos casos sin apreciar ningún beneficio de importancia.

Las investigaciones sobre la hormonología del embarazo realizadas por SMITH y SMITH (11, 12 y 13) desde 1936 y celosamente continuadas hasta nuestros días, los llevaron a proponer y ensayar el uso de altas dosis de estrógenos para combatir la amenaza de aborto. El aumento de ellos, afirman, disminuye la concentración de gonadotropinas coriónicas y aumenta la de progesterona, demostrable lo primero por dosificación directa y lo segundo por aumento proporcional del pregnandioli urinario. El mecanismo hipotético sería el que los productos de oxidación de los estrógenos favorecen la utilización de las gonadotropinas que estimulan la producción de progesterona en el sincio placentario o bien el que esos productos actúen direc-

* Reproducido de: Ginecología y Obstetricia de México 1951;VI:195-203.

tamente estimulando la producción de progesterona. Pero como ésta a su vez hace disminuir la oxidación estrogénica, debe utilizarse el estrógeno que menos afectado se vea en esta inhibición, que es el dietilestilbestrol. Las dosis a que debe ser administrado fueron calculadas con el criterio de establecer en el organismo condiciones absolutamente fisiológicas desde el punto de vista hormonal que varían, naturalmente, según las diversas edades del embarazo. Prescriben 5 mg diarios por vía oral desde la quinta o sexta semana (a partir del primer día de la última menstruación) y aumentan 5 mg a la dosis diaria cada dos semanas hasta la 15a. semana; a partir de ésta, agregan 5 mg a la dosis diaria cada semana, hasta la 35a. semana. Los trabajos de KARNAKY sobre el empleo de DEB en el embarazo (14, 15, 16 y 17) demuestran no sólo que sus resultados son más favorables sino que las elevadas cantidades que administra no tienen efectos nocivos ni en cuanto a su toxicidad ni en el sentido de prolongar el embarazo. Propone dosis de 10 a 25 miligramos al empezar y 100 miligramos cada quince minutos hasta la suspensión de los síntomas; después va creciendo: 50 miligramos tres veces al día, 25 miligramos tres veces al día, 50 miligramos diarios y 250 miligramos semanarios. En ocasiones da dosis inicial de 500 miligramos y ha llegado a prescribir dosis diarias de 5 a 1000 miligramos y dosis total hasta de 120.730 miligramos.

ROSEMBLUM y MELINKOFF (18) mencionan excelentes resultados con el empleo del DEB usando 25 miligramos cada hora hasta la cesación de los síntomas y después van disminuyendo la dosis hasta suspenderla en la 29a. semana a partir de la cual consideran que es innecesaria. Entre nosotros, BANDERA (19) menciona buenos resultados con el mismo medicamento.

DAVIS y FUGO (20 y 21) sin embargo, empleando dosis diarias de 25 a 125 miligramos de DEB en mujeres embarazadas, no han encontrado que aumente la eliminación del pregnandiol urinario y no aceptan por tanto que aumente la progesterona circulante; en consecuencia les parece poco lógico administrar estrógenos cuando se quiere aumentar la progesterona. Por otra parte, encuentran justificación para intentar un aumento de ésta sólo en los casos en que hay deficiencia en su concentración normal, deficiencia que existe sólo en un reducido número de pacientes. Indican que el aparente aumento del glucuronidato

sódico de pregnandiol urinario es consecuencia de que el DEB se elimina en su gran mayoría en forma de glucuronidato y el método de Venning y Browne para dosificar pregnandiol en realidad dosifica todos los glucuronidatos; si se efectúa previamente a la dosificación una hidrólisis ácida que elimina los glucuronidatos que no sean de pregnandiol, no se encuentra que éste aumente. En la reunión de la Asociación Médica Americana de junio de 1949 los SMITH aceptaron ensayar diversos métodos de dosificación del pregnandiol (22).

SOMMERVIELLE, MARRIAN y CLEYTON (23), contrariamente a los SMITH, encuentran que la administración de DEB determina una disminución del pregnandiol urinario la cual desaparece al suspender el medicamento. HANLEY (24) expone no haber encontrado tampoco un aumento de pregnandiol urinario con el DEB y además ha obtenido mejores resultados con reposo y sedantes. Por su parte GREENHILL, que en una época se mostró simpatizador del empleo del DEB (25), ha dejado de usarlo en la actualidad (22) aplazando la opinión definitiva sobre su utilidad hasta que hayan aparecido investigaciones que aclaren el problema. Aconseja el empleo de progesterona a dosis de 80 a 100 miligramos pero sólo en caso de que una prueba de Gutterman o de Venning y Browne hayan previamente demostrado una deficiencia de esa hormona.

Por último COLVIN y COL., (27) en una interesantísima investigación en la que como único tratamiento emplean el reposo y los sedantes en un lote de 1570 casos de amenaza de aborto; concluyen que sólo un 3.9% de ellos habría podido ser beneficiado por otros tratamientos aparte del que emplean.

MATERIAL Y MÉTODOS

En la Maternidad Núm. 1 del IMSS, del primero de enero de 1949 al primero de octubre de 1950 tuvieron lugar 16373 partos e ingresaron al servicio de abortos e infecciosas a nuestro cargo 2636 pacientes con síndrome abortivo, lo cual corresponde a un 13.86%; la incidencia general de abortos es de 10 a 20% (28). Con amenaza de aborto ingresaron 322, que son el 12.2% de todas las formas clínicas del aborto. Fueron tratadas con altas dosis de DEB 245 pacientes, pero retirando de ellas las que presentaron el cuadro de amenaza en

los días correspondientes a la segunda menstruación faltante, a las que cíclicamente presentaban pérdidas sanguíneas en las fechas correspondientes a las reglas y a las que fueron tratadas además del DEB con medicamentos cuya influencia en los resultados hubiere podido resultar poderosa, quedan sólo 232 casos en los cuales se empleó, además del reposo y en ocasiones sedantes, el DEB como único medicamento antiabortivo.

La gran mayoría de esos casos presentaban hemorragia vaginal de escasa o mediana intensidad, con sangre de caracteres físicos muy variables, con dolores tipo obstétrico característico, de poca intensidad, e insuficientes para producir modificaciones del cuello uterino que hicieran pensar en un aborto en evolución o inevitable. El criterio diagnóstico fue siempre muy conservador, sobre todo en los casos de duda de huevo muerto y retenido: mientras no hubiera la certeza clínica o por medio de laboratorio de que el huevo se encontraba muerto, se consideraba el caso como amenaza de aborto con huevo vivo, independientemente de la duración y caracteres sospechosos del sangrado.

El tratamiento fue instituido en todos los casos entre cero y dieciocho horas después de su ingreso, sea que se pudiera o no precisar la causa del cuadro y la naturaleza de ella.

En todos los casos se empleó la vía oral. Las dosis propuestas por los SMITH se siguieron en algunas pacientes. Pensando, sin embargo, de acuerdo con la hipótesis del mecanismo de acción de los estrógenos, que la cantidad de progesterona circulante aumenta proporcionalmente a las cantidades de DEB administradas, en otro lote de pacientes se dieron dosis superiores a las de los SMITH. No compartimos la idea de que sólo debe buscarse el aumento de la progesterona circulante cuando exista deficiencia de la misma, ya que sus acciones inhibidora de la actividad uterina y favorecedora de la solidez en la fijación ovular son proporcionales a su cantidad; estas acciones contribuyen a la prosecución del embarazo cualquiera que sea la causa de la amenaza de aborto. Con fines exclusivamente experimentales, a algunas pacientes se les dieron dosis inferiores a las de los SMITH pero de todos modos elevadas. El número de pacientes sometidas a cada dosificación puede observarse en la Tabla I.

El tratamiento fue suspendido en los casos no favorables al hacerse el diagnóstico de huevo muerto y

Tabla I. Resultados del empleo de diversas dosis de DEB en 232 casos de amenaza de aborto

	Núm. casos	Éxito	
		Núm.	%
Dosis Smith	36	27	75.4
Dosis superiores	173	129	74.6
Dosis inferiores	23	17	73.9
Totales	232	173	74.5

retenido, de inevitabilidad del aborto o al producirse el mismo. En los casos favorables el tratamiento fue interrumpido de 1 a 3 días después de la desaparición de los síntomas, en oposición a la práctica seguida por los demás autores que lo continúan hasta la proximidad del término del embarazo.

Podría considerarse justificada a nuestros ojos la continuación del tratamiento si la causa que determinó el accidente persistiera. La carencia de recursos de gabinete y laboratorio para investigar a fondo la causa de la amenaza y las dificultades para controlar el tratamiento una vez que la paciente abandona la Maternidad, nos llevaron a suspender sistemáticamente el tratamiento y sólo volverlo a instituir en caso de reincidencia de los síntomas, continuándolo, entonces sí, hasta cerca del final del embarazo.

El interés pronóstico que pudieran tener los antecedentes obstétricos nos lleva a analizar los resultados según la existencia o número de abortos anteriores.

Las reacciones tóxicas al DEB, fundamentalmente representadas por náusea y vómitos, se presentaron al principio de la investigación con una frecuencia superior a la señalada por otros autores, aun cuando en menor proporción que la que se menciona fuera del embarazo. En tal sentido no corroboramos los excelentes resultados de KARNAKY (15 y 16). Las observaciones de FINCH (29) en cuanto a la inhibición de esos fenómenos tóxicos por el uso de anti-histamínicos nos llevaron a acompañar al DEB de Benadryl sistemáticamente, a razón de 3 cápsulas diarias de 50 miligramos durante los días, pues es sabido que la intolerancia retrocede en 4 o 5 días.

En los casos de aborto no se hizo estudio histopatológico del producto del mismo, por carecer en la Institución de medios apropiados. No se nos escapa que esta omisión hace inasequibles algunos datos que darían mucho mayor valor a esta investigación y somos los primeros en lamentarlo.

RESULTADOS

El criterio general para juzgar del éxito del tratamiento es observar si el embarazo prosigue hasta el término: si lo alcanza se considera éxito, y si no se considera fracaso. Este criterio no es posible seguirlo en nuestros casos en atención a que una gran cantidad de pacientes que consideran al accidente abortivo como algo la suficientemente temible para recurrir a los servicios de hospitalización, no tienen el mismo concepto para la atención de su parto, que con demasiada frecuencia es atendido en sus domicilios por personas ajenas a nuestra Institución. Es decir, el control de estas pacientes se pierde totalmente en un buen número de ellas al salir de la Maternidad cuando su embarazo prosigue más o menos normalmente hasta el término; en cambio, si presentan una nueva reincidencia en su cuadro abortivo es habitual que vuelvan a recurrir a los servicios de hospitalización. Estas consideraciones justifican el criterio que utilizamos para juzgar los resultados del tratamiento considerando como éxitos aquellos casos en los que los síntomas ceden sin reaparecer en dos o tres días y en los que aunque se presente una recaída posterior, es vuelta a dominar por el tratamiento. Son fracasos todos aquellos en los que el aborto ocurre a pesar del tratamiento no obstante que los síntomas hayan podido desaparecer por un tiempo variable aun en varias ocasiones.

Con este criterio se obtuvo éxito en 173 casos, que representan un 74.5%.

Los resultados según las dosis pueden ser apreciados en la Tabla I.

La influencia de la historia obstétrica teniendo en cuenta todos los embarazos anteriores figura en la tabla II y considerando sólo los abortos previos figura en la tabla III.

Tabla II.

Paridad	Núm.	Embarazos anteriores	Núm.	Núm. Éxito	%
Primigestas	32			25	78.1
Múltiparas	200	Sólo abortos	20	9	45
		Partos y abortos	100	75	75
		Sólo partos	80	64	80
	232			173	74.5

Tabla III.

Múltiparas abortos previos	Núm.	Núm. Éxito	%
0 abortos	80	64	80
1 aborto	67	52	77.6
2 abortos	28	20	71.4
3 abortos	20	11	55
4 o más abortos	5	1	20
Totales	232	148	74.5

La inhibición de los antihistamínicos previniendo las reacciones tóxicas al medicamento se observan en la tabla IV.

Tabla IV.

	Núm.	Nausea y vómito Núm.	%
Sin antihistamínicos	128	21	16.4
Con antihistamínicos	104	6	5.7

COMENTARIO

El resultado global del empleo de altas dosis de DEB que nosotros hemos obtenido es semejante al encontrado por otros autores a pesar de las diferencias de juicio sobre los resultados.

Es indudable que estos resultados son en general superiores a los obtenidos utilizando otros elementos hormonales o vitamínicos. El más difundido de ellos, a base de progesterona, ha venido cayendo en desuso y algunas experiencias de valor positivo (9, 18) demuestran la exígua eficacia de las dosis habituales. Las excelencias de los resultados de la Tabla V resaltan al observar los estudios histopatológicos efectuados

Tabla V.

	Núm.	Núm. Éxito	%
Smith	219	171	27.1
Roseblum y col.	81	70	86.4
Casuística propia	232	173	74.5

sobre los productos del aborto: HERTIG (30) encontró en mil que sólo podrían salvarse el 60% pues el resto presentaba monstruosidades, que harían fracasar el tratamiento antiabortivo; WALL y HERTIG (31) en 58 huevos abortados encontraron que el 62% eran patológicos; GROSSER (32) afirma que cuando menos el 50% de huevos abortados son mal formados; SMITH

encuentra que el 77% de los huevos expulsados en los casos de su estudio eran anormales; IRVING (33) afirma que el 70% de los abortos son por trastornos del desarrollo; HERTIG y EDMONS (34) que el 90% de todos los productos abortados espontáneamente presentaban anomalías relativas (hidrocefalia, monstruos, etc.) o absolutamente (huevo vacío, muerte ovular previa, etc.) incompatibles con la consecución del embarazo; además, el 66.9% de los huevos anormales y el 11.6% de los normales muestran ciertos grados de degeneración y de ellos el 10% son molas; a su vez, el 20% de estas molas presentan grado de malignidad. De los 440 abortos ocurridos en el estudio de COLVIN y COL. el 72.2% estaban "estériles" o "huecos" y otro 13.6% presentaban anomalías sea del feto o de la placenta y membranas. Sólo el 14.2% restante presentaba características absolutamente normales.

Todas estas consideraciones nos llevan a aceptar como muy buenos los resultados obtenidos con el DEB. Ya hemos dicho sin embargo que en otras manos la respuesta al tratamiento no ha sido tan satisfactoria.

Por otra parte GUTTERMAN y TULSKY reportan un 77% de éxitos con sólo reposo en pacientes con pregnandiol normal. COLVIN y COL. estudian un lote de 1570 enfermas con amenaza de aborto a las cuales se trató exclusivamente con reposo y sedantes; hubo éxito en 72% de los casos, en 24.1% el huevo estaba "hueco" o bien presentaba serias anomalías del feto, la placenta o las membranas y sólo en el 3.9% restante no se encontró factor etiológico ninguno. Los autores piensan que es sólo sobre este último pequeño grupo que tendrían posiblemente acción los tratamientos hormonales o vitamínicos.

Estos resultados sorprendentes no invalidan a nuestro modo de ver el ensayo de nuevos tratamientos, ya que de todos modos queda un grupo aun cuando sea pequeño de embarazos que se pierden inexplicablemente. En cambio, sí creemos que deban modificar el concepto tan difundido de que las incidencias de éxito se deben al empleo de tal o cual medicamento. En realidad, la gran mayoría de los abortos se evitan con reposo y sedantes y al resto de los tratamientos médicos se debe una parte del éxito, que a veces es pequeño y que con mucha frecuencia es nulo. En el caso concreto del DEB los resultados que hemos obte-

nido nos autorizan a afirmar que constituye una ayuda valiosa en la prevención del aborto, que con seguridad actúa sobre ese pequeño grupo de casos para los que el reposo y los sedantes son insuficientes y que su efecto sobre este corto número de casos justifica su empleo en la gran mayoría de las amenazas de aborto, ya que no puede saberse con anticipación cuándo va a tenerse éxito ni cuando bastará el reposo para ello.

Los resultados que hemos obtenido con las diferentes dosis, sensiblemente iguales, no están de acuerdo con lo expresado por SMITH en el sentido de que con dosis menores a las que recomienda se obtienen resultados muy buenos y con dosis mayores aumentan los accidentes fetales y hay más complicaciones en el resto del embarazo. KARNAKY por otra parte no ha observado ningún efecto nocivo a pesar de emplear dosis extraordinariamente elevadas.

La influencia nociva de los abortos anteriores se observa claramente en nuestros casos, contrariamente a los hallazgos de la serie de COLVIN y COL.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. El tratamiento para la amenaza de aborto a base de vitaminas está en desuso por su poco valor y la progesterona a las dosis habitualmente empleadas tiene escasa o ninguna utilidad. El empleo de extractos tiroideos tiene lugar sólo en las insuficiencias de esa glándula.

2. Ningún tratamiento de los ensayados hasta ahora es capaz de actuar favorablemente sobre las malformaciones o degeneraciones fetales u ovulares de las cuales hay una elevada proporción.

3. Se analizan los resultados obtenidos por otros autores y por nosotros en casos de amenaza de aborto tratados con dosis altas de DEB a más de reposo y en ocasiones sedantes (232 casos). El éxito global de nuestra serie fue de 74.5% y no tuvo variaciones de importancia a pesar de los cambios que se hicieron en las dosis, que siempre fueron elevadas: de 30 a 100 miligramos diarios por vía oral.

4. El medicamento resulta útil cualquiera que sea la causa de la amenaza. No creemos necesario prolongar su administración más allá de dos o tres días de desaparición de los síntomas a menos que se trate de amenaza reincidente, aborto habitual o deficiencias hormonales específicas.

5. No se observó efecto ostensible de la paridad en los resultados obtenidos. Dentro de los antecedentes obstétricos, sin embargo, el número de abortos previos parece influir de manera desfavorable.

6. Los fenómenos tóxicos producidos por el DEB se evitan en una gran proporción acompañando su administración de antihistamínicos durante los primeros días.

7. De acuerdo con recientes investigaciones se considera indudable que el reposo acompañado de sedantes es, con mucho, el factor más valioso en el tratamiento de la amenaza de aborto, bastando por sí solo para obtener éxito en la gran mayoría de los casos que se pueden salvar.

8. Pensamos sin embargo, que el DEB tenga lugar y pueda actuar en los pocos casos de causa desconocida en que el reposo no baste para detener el aborto, tanto más cuanto que su acción fundamental sobre el útero es sedante, a través de las grandes cantidades de progesterona que su administración parece producir, aun cuando esto último no sea de aceptación universal.

9. Ese número reducido de pacientes que resultaría beneficiado con el reposo más la acción del DEB, justifica y hace aconsejable el empleo de éste en todos los casos en los que se presente la amenaza de aborto, con preferencia a cualquier otro tratamiento antiabortivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Corner G. W. y Allen W. N.- Cit. Colvin y Col. Ref. 27.
2. FALLS F. H. y COL.- Cit. Colvin y Col. Ref. 27.
3. EDEN C. A.-Cit. Colvin y Col. Ref. 27.
4. KANE H.-Cit. Colvin y Col. Ref. 27.
5. MASSON L. W.-Cit. Colvin y Col. Ref. 27.
6. COLLINS C. G. y COL.-Cit. Colvin y Col. Ref. 27.
7. CROHN E. H. y HARRIS J.J.-Cit. Colvin y Col. Ref. 27.
8. VENNING E. H. y BROWNE J. S. L.-Cit. Gutterman y Tulsy. Ref. 9.
9. GUTTERMAN H. S. y TULSKY A. S.- *Observations on the use of progesterone in threatened abortion.*-Am. J. of O. and G. 58: 495-500, Sep. 1949.
10. TITUS P.-*The management of Obstetric Difficulties.*-The C. V. Mosby Co.- St. Louis.- 4ª Edic. 1950.
11. SMITH O. W., SMITH G. V. y SCHILLER S.- J. Clin. Endocrinol.-I: 461-466, 1941.
12. SMITH O. W.-Crónica de la 2ª Asamblea Clin. de G. y O. del Sur de Calif. y la 1ª Reunión Anual de la Rama Oeste de la Am. Soc. for the Study of Sterility.-Feb. 1947.-Present. por Dr. Alvarez Bravo de la As. Mex. de G. y O.
13. SMITH O. W.- *Diethylstilbestrol in the prevention and treatment of complications of pregnancy.*-Am. J. of O. and G.- 56: 821-834, Nov. 1948.
14. KARNAKY K. J.- Cit. Colvin y Col.- Ref. 27.
15. KARNAKY K. J.- *Estrogenic tolerance in pregnant women.*- Am. J. of O. and G.- 53: 312-316, Feb. 1947.
16. Karnaky K. J.- *Diethylstilbestrol Dosage in treatment and Habitual abortion and premature labor.*- Am. J. of O. and G.- 58: 622-623, Nov. 1947.
17. Karnaky K. J.- *The effect of Diethylsbestrol in the prolongation of pregnancy.*- Am. J. of O. and G.- 58: 596-598, Nov. 1949.
18. ROSEMBLUM G. MELINKOFF E.-West J. Surg.-55: 597-603, Nov. 1947.
19. BANDERA G. B.- *Interpretación y Tratamiento Endócrino de los Accidentes del Embarazo.*- Tesis recepcional. UNAM: 1948. México.
20. DAVIS M. E. y FUGO N. W.- Proc. Soc. Exper Biol. and Med.- 65: 283-287, Jun. 1947.
21. DAVIS M. E. y FUGO N. W.- Proc. Soc. Exper Biol. and Med.-69: 436-438, Dic. 1948.
22. GREENHILL J. P.- Coment, ed.-Year Book of O. and G.-1949. P-38-40.
23. SOMMERVILLE, MARRIAN y CLAYTON.- Cit. Greenhill Ref. 22.
24. HANLEY B. J.- Coment. trab. Colvin y Col.-Ref. 27.
25. GREENHILL J. P.-Coment. ed. Year Book of O. and G. 1946 P-50-52.
26. GREENHILL J. P.-Coment. ed. Year Book of O. and G.-1947 P-30.
27. COLVIN E. D., BARTHOLOMEW R. A., GRIMES W. H. y FISH J. S.- *Salvage Possibilities in Treatment Abortion.*- Am. J. of O. and G.-59: 1208-1222, Jun. 1950.
28. TAUSSIG F. J.-*Abortion Spontaneous and induced.*-The C. V. Mosby Co. St. Louis.-1936.
29. FINCH J. W.-*Nausea and vomiting induced by pregnancy or by administration of synthetic estrogens; treatment with anti-histaminic compounds.*-Am. J. of O. and G.-58: 591-594 Sep. 1949.
30. HERTIG A. T.-Cit. Smith O. W. -Ref. 13.
31. WALL y HERTIG A. T.-Cit. Greenhill Ref. 22.
32. GROSSER.-Cit. Greenhill Ref. 22.
33. IRVING F. C.-Cit. Colvin y Col. Ref. 27.
34. HERTIG A. T. y EDMONDS H. E.-Cit. Colvin y Col. Ref. 27.