



Hace 55 años

Orientaciones modernas en la terapia de la amenaza de aborto

Dino CAZZOLA*

El problema, siempre importante, de la terapia de la amenaza de aborto, ha sido tratado bajo diferentes puntos de vista, y no podía ser de otro modo, dadas las numerosas interpretaciones que a su patogénesis se le han dado.

No viene al caso mencionar las diversas épocas en que se ha visto intentar sistemas de curación, ya sea con intención de sedar las contracciones uterina, o bien para modificar la constitución endocrina o teniendo presentes ambos factores simultáneamente. Los conocimientos al respecto son ya muy claros y ampliamente difundidos, hasta entre los que, apartados de la investigación experimental, se limitan al ejercicio general de la profesión. No es de sorprender, por lo tanto, el hecho de que se hayan propuesto tantos y tan variados métodos terapéuticos; y sean muy numerosos los medicamentos ensayados. No obstante, hoy, como ayer, nos enfrentamos con grandes dificultades cuando tenemos que escoger el camino a seguir para tener la seguridad de que obtendremos resultados satisfactorios. Esta dificultad refleja, evidentemente, la situación imprecisa en que nos encontramos debido a la ignorancia sobre la etiopatogenia, lo cual en algunos casos parece poder resolverse; aunque, para otros, por el contrario, permanece completamente oscuro.

Los ensayos de la terapia con preparados antihistamínicos no son nuevos, especialmente después de las pruebas

de desensibilización hechas por Burthiault; y sobre todo después que Hirszfelf, no hace mucho, ha vuelto a tomar en consideración el concepto, ya confirmado antaño, de la génesis alérgica del aborto.

En Francia un grupo de autores polacos, dirigidos por el mismo Hirszfelf, ha dado a conocer el primero, interesante y documentado informe, sobre el empleo del antistín en la terapia de la amenaza de aborto, siendo motivo para una aguda interpretación de los hechos observados. Trabajos sucesivos de los mismos autores volvieron a confirmar los datos obtenidos al principio y sirvieron para demostrar con mayores detalles, y más amplia documentación clínica, otras interesantes fases del problema.

Hirszfelf, Krzysztopoporsky, Klawe y Turczynski emplearon el tratamiento con antihistamínicos demostrando que en el aborto habitual, cuando los primeros síntomas empiezan a manifestarse, y el feto está con vida, pueden detenerse la hemorragia, y las contracciones de la musculatura uterina.

Después ha sido estudiado con mucho interés si las amenazas así bloqueadas permitirían llevar adelante embarazos normales, y si los productos de estas gestaciones no resentirían las consecuencias de ese tratamiento.

Investigaciones posteriores han establecido, de modo más concreto y convincente, que el antihistamínico suministrado sin ningún tratamiento hormonal, puede prevenir los abortos habituales; y que la eficacia del tratamiento debe considerarse en relación con el día en que se ha iniciado la hemorragia. Con relación al porcentaje de los éxitos obtenidos, resulta que el antihistamínico ha proporcionado resultados satisfactorios en el 80 por ciento de los casos.

Acerca del problema de llevar adelante la gestación, después de que la amenaza ha sido bloqueada con ese tra-

* Docente de la Clínica Obstétrica-Ginecológica en la Universidad de Pavía, Italia. Reproducido de Ginecol Obstet Mex 1958;13:81-89.

tamiento, se puede afirmar con seguridad que la gestación continuará normalmente, que el feto tendrá un desarrollo normal, y que los recién nacidos serán perfectamente sanos. Estos autores aconsejan que esas enfermas no den a luz en su domicilio, pues en el caso de una eritroblastosis es necesario que se encuentren en un ambiente donde puedan recibir la adecuada asistencia transfusional.

Refiriéndose a la etiología del aborto, los autores polacos, a la luz de estas observaciones, se limitan a declarar que no se conocen con exactitud las modificaciones que la presencia de la histamina provoca en las grávidas, y ni siquiera se sabe cuál sea la “sensibilidad” hacia esta “aminobase”. Suponen que se trata de un fenómeno alérgico, en el sentido clásico del término, que es consecuencia de un conflicto serológico entre la madre y el feto. Pero esto, en verdad, no significa que sólo sea suficiente la inhibición del exceso de la aminobase para resolver este conflicto. Para Hirszfeld y colaboradores, el aborto es consecuencia de una alergia local; así como la enfermedad hemolítica del recién nacido se debe a la acción de anticuerpos maternos que llevan al feto. Por consiguiente, la causa del aborto y de la “eritroblastosis” se atribuye a la diferencia serológica entre madre y feto. Esta diferencia se manifestaría, según las circunstancias, en forma de una alergia local que provoca el aborto o en forma de lesiones fetales con el cuadro clínico de la eritroblastosis. Hirszfeld menciona que en el shock anafiláctico se presentan tres fenómenos: el espasmo de la fibra muscular lisa, la permeabilidad de los capilares y, frecuentemente, la eosinofilia. Por eso la musculatura lisa y los capilares se consideran “órganos de choque”. En el caso del útero tenemos el fenómeno de Schultz-Dale, que consiste en la contracción del útero de cuy sensibilizado por la acción del antígeno.

Sobre la cuestión específica de considerar al útero como órgano de choque, la escuela de Massazza ha presentado varias contribuciones experimentales de indudable interés, sea provocando el fenómeno con el uso de una proteína heterogénea (suero de caballo), ya produciendo artificialmente un shock histamínico en el útero grávido y no grávido de cuy.

También Hirszfeld opina que la histamina provoca una irritación de la musculatura lisa y un aumento de la permeabilidad capilar; pero como durante el shock anafiláctico hay liberación de histamina y la reacción antígeno-anticuerpo determina procesos proteolíticos que dan lugar a formación de histamina, heparina, adenosina,

acetilcolina y otras proteínas y peptonas, este autor piensa que la inhibición de la aminobase puede resolver, por lo menos parcialmente, un problema terapéutico tan importante como el de la amenaza de aborto. En resumen, de cualquier modo que sea, los autores polacos se han limitado a reconocerle a estos preparados el atributo de medicamentos antialérgicos en sentido genérico, y le conceden como consecuencia, una importancia primordial a la génesis alérgica del aborto.

Todavía en trabajos más recientes, en la tentativa de esclarecer mejor el mecanismo de la eficacia antihistamínica, han tenido presente: la acción de bloqueo de las células receptoras de los órganos de shock; la inhibición del acercamiento de la histamina a las células; la influencia sobre la permeabilidad capilar; el efecto anestésico.

Casi contemporáneamente, y aún en tiempos sucesivos a estas observaciones, a las cuales tenemos el deber de reconocer la prioridad, han aparecido en distintos sitios, trabajos esencialmente clínicos consistentes en la ilustración de casos en los cuales había sido hecha con éxito esta terapia. Recordamos las publicaciones de Stuki, Friedberg, de Sánchez-Ibáñez, de Valter Vellay y Sapir; de Wiese; de Herrod, etc. Estos autores no se han detenido en la tentativa de explicar porqué tiene lugar esta acción beneficiosa; todavía las afirmaciones genéricas al respecto se orientan siempre hacia una génesis exclusivamente alérgica del aborto; por lo menos en aquellos casos que han respondido al tratamiento del antihistamínico. Ya que sólo se trata de exponer los resultados, no vale la pena relatar aquí con detalle todo lo que estos autores han observado. Basta decir que señalan un cierto número de éxitos alentadores.

Es necesario mencionar el trabajo de Sora, sobre el empleo de los antihistamínicos en las amenazas de aborto, debidas a incompatibilidad del grupo A O B, y dados los buenos datos obtenidos, sostiene que la “terapia antihistamínica” debe reservarse para los casos en los cuales existe una demostrada incompatibilidad y heterogeneidad entre marido y mujer en cualquiera de los componentes del mosaico antigénico, o en los casos en los cuales se logre demostrar una producción excesiva de histamina o una disminución en la actividad histamino-desintoxicante en la sangre de la grávida.

Merece ser recordado todo lo que nuestra Escuela ha demostrado en los terrenos experimental y clínico sobre la génesis del aborto. Desde hace tiempo, y bajo la dirección del maestro Massazza, se han venido precisando algunos

aspectos detallados de este problema, tomando en cuenta todo lo que se ha escrito en el pasado sobre la acción de la histamina en la interrupción de la gestación, así como lo que Massazza ha observado y subrayado a propósito de algunos estados clínicos, que a veces se presentan en mujeres que han padecido abortos repetidos, y además el problema, todavía incierto, de cuál sea el fenómeno primario que desencadena el aborto, sin la contracción uterina o la hemorragia retrocorial. En el primer caso se ha dado particular importancia a lo que un grupo de autores norteamericanos, bajo la dirección de Bartholomew, han demostrado a propósito de la formación de metabolitos provenientes de la degradación protídica en las placentas de las mujeres, debido a diversos motivos y destinados a interrumpir su propia gravidez.

En el segundo fenómeno se ha tomado en cuenta una serie de investigaciones recientes sobre la frecuente observación de que no siempre es posible, con los medios terapéuticos usuales, bloquear la amenaza de aborto; muchas veces empleando hormonas específicas se obtiene un efecto contrario; y que, por fin, en unos cuantos casos se obtienen resultados empleando únicamente la ergotina. Este último hecho plantea el problema aún no resuelto, de si es la contracción de la musculatura uterina es la que inicia la interrupción de la gravidez, o si es la aparición de la hemorragia retrocorial la que estimula y da origen a las contracciones. Sentada esta premisa, mi atención se ha dirigido a estudiar las constituciones vasculares de algunas mujeres que han padecido interrupciones del embarazo en distintos periodos de la gestación. Estas investigaciones han demostrado, en efecto, que muchos de estos casos presentan cierto grado de labilidad sanguínea. Por lo tanto, se puede pensar que como consecuencia de un desequilibrio hormonal se produce una perturbación del sistema neuroquímico, acusado en otros casos por el aumento de la histaminemia, y por la disminución de la calcemia, llegando a perturbar el endotelio en su íntima estructura y con las consecuencias sobre la permeabilidad vascular, y la integridad del mismo tejido (Cella y Meaus).

Son notorias, además, como puede verse en la literatura médica, las numerosas observaciones que prueban experimentalmente cómo la histamina es capaz de provocar no sólo el aborto, sino también, en los animales sacrificados antes de la expulsión de los fetos, lesiones vasculares especiales de la placenta. Revoltella, hace unos años, dio a conocer el resultado de estos hallazgos. En esta escuela,

experimentos hechos en animales con el fin de examinar en detalle las lesiones determinadas por las relaciones materno-fetales, después de un tratamiento con histamina y aminobase, y también con antihistamínicos sintéticos, han llevado al conocimiento de hechos muy interesantes. En los casos tratados con histamina sola domina el cuadro hemorrágico, en el cual se observan pequeños focos que gradualmente confluyen y forman acumulaciones sanguíneas que disocian progresivamente la parte materna de la fetal, produciéndose la hemorragia retrocorial, seguida de las contracciones uterinas.

Con las asociaciones histamina-antihistamínicos en condiciones experimentales se observa, especialmente en aquellos animales tratados por breve tiempo, un bloqueo de los fenómenos que inhiben el edema y de los fenómenos de permeabilidad capilar que caracterizan de manera notable los resultados con la aminobase sola.

Siempre en el campo experimental merecen señalarse las investigaciones de Lobotti, el cual, realizando según los esquemas de los alergólogos, la reacción anafiláctica en el útero del cuy grávido, encuentra un cuadro histológico de las relaciones materno-fetales, análogo a lo que se observa cuando se somete al animal a agresiones histamínicas. Savi y Cigada recientemente, teniendo presente que según Massazza, la afinidad de estos fenómenos hace pensar que la causa primaria de estas manifestaciones se tiene que buscar en aquellos mecanismos en los que participa como factor intermediario e indispensable el complejo histamino-colinérgico, y que por medio de esta acción intermediaria se producen manifestaciones alérgico-símiles, tales que constituyen la base reveladora de estados alérgicos, o de un estado especial de receptividad no específica, apta para poner en mayor relieve la acción de los reactógenos, han creído de gran interés estudiar los resultados que se observan debido a las relaciones materno-fetales, tratando animales grávidos con histamina y sinopen (clorhidrato de N-dimetil-aminoetil-N-p-clorobensil-a-aminopondina). Los resultados obtenidos, documentados por una convincente demostración microfotográfica, concuerdan en confirmar la acción abortiva de la histamina, y en reconocer que los antihistamínicos son capaces de determinar una evidente inhibición del cuadro histológico provocado por la aminobase. En mis investigaciones he querido, exclusivamente en el terreno clínico, reunir para su estudio, un grupo de mujeres con amenaza de aborto,

o de interrupción del embarazo, después del sexto mes, tratadas en varias formas con antihistamínicos, y en las cuales me ha sido posible recoger cuidadosas observaciones en varios aspectos, con el fin de establecer un juicio personal en relación con los distintos problemas que este tratamiento presenta.

En la exposición de los casos que aquí presento he tenido en cuenta el diagnóstico clínico, la anamnesis personal, el número y el éxito de los embarazos precedentes, la sintomatología al iniciarse el tratamiento, el tipo de medicamento usado, y las modalidades de su empleo, y por fin, el éxito obtenido.

CONSIDERACIONES

Creo que la casuística referida es suficientemente demostrativa, no sólo para comprobar la eficacia antiabortiva de los antihistamínicos en general, y en particular del preparado de síntesis sobre el cual se ha dirigido especialmente mi atención, sino más bien por el interés que ella presenta en relación con la patogénesis del aborto, y acerca de algunos de sus aspectos clínicos. No viene al caso, por lo menos ahora, el hacer consideraciones estadísticas que pretendan tener un valor que exprese en términos matemáticos los resultados de este tratamiento; sin embargo, debe señalarse que la frecuencia de los éxitos, aunque la casuística no es numerosa, resulta relativamente alta. Además, se considera (cuestión ésta que será dilucidada más adelante) que el éxito del tratamiento en cuestión está estrictamente ligado a las características clínicas que presenta la amenaza, al tipo, a la dosis y al modo de empleo del antihistamínico, resalta más el valor de este método.

Clínicamente impresiona la disociación que hemos encontrado en muchos de los casos referidos, entre el momento en que comienza la pérdida hemorrágica y el de la aparición del dolor en la pelvis, que expresa la contracción uterina. En otros casos, la pérdida hemorrágica es el primero y único síntoma que la paciente advierte, y por el cual ha venido a la clínica. Han sido precisamente estos casos los que mejor y más prontamente responden al tratamiento; así que una vez interrumpida la hemorragia, se corta la aparición de las contracciones necesarias para que se produzca el aborto. Esta afirmación me parece interesante porque, además de estar a favor de la tesis de Massazza (pues, como se ha dicho, él señala la prioridad de la hemorragia retrocorial con respecto a la aparición de

las contracciones uterinas) se confirma en un hecho clínico lo demostrado por investigaciones previas.

Ahora se plantea el problema de si se debe reconocer también a los antihistamínicos una acción antihemorrágica. Hace unos años Luisi, Pesetto, Amreich y otros, en distinto terreno han probado que, por lo que atañe a las hemorragias uterinas (comprendido el flujo menstrual), con el uso de estos preparados se obtiene la detención, o la disminución del fenómeno hemorrágico. La explicación de este fenómeno para diversos autores, que se han venido ocupando de la cuestión, consiste en que la histamina obra como factor determinante de la hemorragia; y el antihistamínico es el elemento antagonista. También recientemente (marzo 1955) Leopardi, en el tratamiento de las menometrorragias de la pubertad, lo ha confirmado.

Estos hechos pueden ser invocados para explicar en este tema lo que yo he observado. No quiero, por brevedad, recordar los diversos aspectos y las variadas interpretaciones dadas a la acción de la histamina en el estado puerperal y a su producción *in situ*, en el útero grávido. Los americanos Bartholomew, Colvinm Montgomery, etc, han referido, en este último caso, observaciones de notable interés acerca del problema de los mecanismos de su formación. Yo añado que en pruebas hechas en la mujer en las diversas fases del estado puerperal, y en las investigaciones hechas por indicación mía por otro colaborador (Conti), se ha demostrado que la histamina aumenta y el poder fijador de la histamina disminuye en los casos en que el embarazo amenaza interrumpirse, o se ha interrumpido ya. Esto no puede considerarse una simple coincidencia, sino más bien un fenómeno estrictamente ligado a la condición particular en que se encuentra la mujer.

Si, como ha sido demostrado en investigaciones hechas sobre animales, se atribuye a la histamina una importancia predominante como factor determinante de la hemorragia, yo creo que más allá de la génesis alérgica del aborto, sea necesario y más racional invocar otro mecanismo que justifique la formación del aminobase; y reservar la incompatibilidad del grupo al uso de tales fármacos, no me parece sea la única indicación aceptable. No se puede creer que todas las amenazas que se han beneficiado del tratamiento antihistamínico hayan tenido como causa la discordancia del grupo sanguíneo. Mi experiencia personal demuestra que en la mayoría de los casos, aunque no hayan dado buenos resultados, no presentaban tal incompatibilidad sanguínea.

Los que sostienen esta tesis única tienen indudablemente buenas razones: piensan (y no sin razón, por lo menos desde el punto de vista teórico), que los antihistamínicos obran puesto que nos encontramos frente a un fenómeno más fácilmente encuadrable en el grupo de las manifestaciones alérgicas.

Pero eso no quiere decir que no se pueda invocar también otro mecanismo que justifique los resultados obtenidos en el grupo numeroso de casos en los cuales no exista incompatibilidad de grupo.

Puede pensarse en una acción antihistamínica para aminobase libertado de los receptores por intervención de estímulos diversos, entre los cuales hay que citar las hormonas sexuales femeninas, según las afirmaciones de Massazza y colaboradores. Esta interpretación encuentra argumentos favorables también en las investigaciones experimentales en las cuales el fenómeno ha sido cuidadosamente estudiado. Más que hablar de actividad antialérgica y considerar el episodio abortivo siempre atribuible a un fenómeno exclusivamente alérgico, yo creo que sería mejor llamar la atención sobre la posible existencia de una patología histamínica, dejando por el momento abierta la discusión sobre la formación del aminobase (estímulos endógenos y exógenos).

Desde el punto de vista estrictamente clínico, es útil precisar algunos puntos que la experiencia ha demostrado son de fundamental interés a los fines de una racional aplicación de este tratamiento; y para evitar fracasos debidos a errónea o descuidada valuación del caso clínico. Es preciso, ante todo, recordar con qué criterio tenemos que escoger los casos que pueden ser tratados con probabilidad de éxito, y cuáles, al contrario, no deben recibir un tratamiento parecido por inútil y dañoso. Es difícil dar un esquema: yo recuerdo que no deben tratarse (y el motivo es obvio) los casos de aborto incompleto, o de aborto evolutivo. Esta advertencia no tiene que maravillar, ni que parecer superflua, pues yo he visto más de una vez considerar por errónea valuación clínica, casos evolutivos como amenazas, e intentar una terapia antiabortiva con resultados que es fácil imaginarse. Es inútil también suministrar los antihistamínicos en los abortos internos, y en los abortos amenazantes con hemorragia antigua y para los cuales ya se hayan usado otros fármacos antiabortivos. Análoga advertencia sirve para aquellas amenazas en que se manifiesta una causa bien definida como: anomalías de conformación uterina, inserción baja de la placenta, enfermedades infecciosas.

El tratamiento antihistamínico tiene, al contrario, que probarse cuando nos encontramos frente a una verdadera amenaza en la que hayan aparecido pequeñas hemorragias aún repetidas, pero que no hayan pasado de ocho días, y que se acompañen de ligeras contracciones. Respecto a la génesis, los antihistamínicos encuentran indicaciones en los casos de aborto habitual sin causa aparente; en los casos en que las dosis hormonales hayan hecho surgir la sospecha de alguna causa endocrina, y en la incompatibilidad del Rh.

Merecen mencionarse las amenazas en los abortos habituales en los que un examen atento domina el cuadro disfuncional. En estas mujeres hay un defecto de los órganos receptivos sobre un terreno cuya caracterización resiente de un déficit funcional que repercute sobre los órganos con una patología con defecto. Es verosímil que también la adaptación al estado gravídico se haga difícil. En estos casos, recordando cuanto ha demostrado nuestra Escuela, se explicaría también la acción favorable de los antihistamínicos.

En las gestantes, después del sexto mes, yo he obtenido resultados en más de un caso, verdaderamente buenos. Tratábase de mujeres con amenaza de interrupción de la gestación antes del término, en las cuales, más bien que la hemorragia, prevalecía la contracción. En estos casos, a la acción antihemorrágica se asocia también una evidente acción sedativa, tal vez debida a la reconocida actividad mediadora ganglio-paralítica de estos preparados (Donatelli y Serafini). Tenemos que recordar, así como he demostrado en otro terreno, que los ganglioplégicos tienen en el caso en cuestión una eficacia particular.

En los casos en que se presenta también una pérdida hemorrágica, si es debido a placenta previa, el tratamiento no tiene caso. Ya en las premisas he mencionado cómo ha sido sentada la hipótesis de que el tratamiento antihistamínico puede influir sobre el producto de la concepción, y cómo ésta ha sido descartada. Yo he tenido la oportunidad de seguir a algunos de estos niños, aún después de su nacimiento, y puedo afirmar haber encontrado recién nacidos con peso normal o superior al normal, y que se mostraban en su primera infancia perfectamente sanos.

Otra cuestión sobre la cual debo llamar la atención, pues trátase de un problema básico, es la de la elección del antihistamínico que tenemos que usar. En el curso de mi experiencia sobre estos fármacos he tenido la oportunidad de observar que, aún respecto a sus otras actividades, no

todos los antihistamínicos dan los mismos resultados. En el caso específico aquí tratado, los mejores y más constantes los he obtenido suministrando el Sinopen por vía endovenosa. Casos ya tratados con éxito escaso con otros preparados, han sido salvados usando Sinopen de la Casa Geigy, el cual al efecto antihemorrágico asocia el gangliopléxico. El conocimiento de este dato es importante, por cuanto que representa un inconveniente cambiar el tipo de antihistamínico en el curso de la terapia. Junto con la atinada elección del preparado, debe saberse elegir la dosis óptima que se ha de suministrar. Las dosis elevadas son sin duda preferibles, pues las dosis bajas pudieran no dar buenos resultados; o bien, poco satisfactorios. Pero se necesita tener presente que esas dosis deben ser limitadas por lo que respecta a la duración. El tratamiento prolongado es desaconsejable, pues no sólo resulta ineficaz, sino que a la larga puede resultar dañoso. Yo he podido constatar en un caso de aborto completo, que la placenta presentaba procesos degenerativos, con toda probabilidad atribuibles al empleo del fármaco.

Yo, habitualmente, uso los primeros cuatro días tres o cuatro ampolletas de 2 cc de solución de Sinopen al 1%; y por otros cuatro días dos o tres ampolletas de la misma cantidad y de la misma solución. Si el caso no responde, abandono el tratamiento.

CONCLUSIONES

Se puede concluir afirmando que:

- investigaciones experimentales hechas sobre animales han demostrado que la histamina provoca fenómenos hemorrágicos en las conexiones materno-fetales, los cuales provocan la expulsión del producto de la concepción;
- es explicable, basándose en consideraciones de diversos órdenes, que en la mujer grávida pueda presentarse, en algunos casos, el aborto por intervención de la histamina;
- estas premisas justifican las tentativas hechas usando antihistamínicos de síntesis, a fin de bloquear las amenazas de aborto;
- en la casuística consignada resulta evidente, en un número considerable de casos, esta propiedad atribuible a estos fármacos, y en particular al clorhidrato de N-dimetil-amminocetil-N-p-clorobenzil-x-aminopiridina (Sinopen);
- los casos en que se logra mayor éxito son: los casos de aborto habitual; algunos casos sobre base disfuncional hormonal; los que tienen evidente incapacidad de adaptación de los órganos receptores; por fin, los casos de incompatibilidad de grupo sanguíneo;
- es indispensable, antes de considerar que el tratamiento ha tenido éxito, hacer una valuación clínica exacta de los casos en que resulta conveniente este tipo de tratamiento;
- en fin, es de fundamental importancia la elección del antihistamínico que debe usarse, y la forma en que debe emplearse;
- se aconseja usar dosis elevadas desde el comienzo del tratamiento, y evitar prolongar el tratamiento por demasiado tiempo, porque pudiera derivar de eso un daño, más bien que un beneficio.

REFERENCIAS

- Bartholomew y col. *Am J Obstet Gyn* 1932;24:797.
 Burthiault *Bull Ass Fran Gyn Obst* 1949;1:293.
 Cazzola. *Rev di Ost e Gin* 1952;7:451.
 Cazzola. *Minerva Ginecológica* 1953;3:677.
 Cazzola. *Riv di Ost Gin* 1953;8:477.
 Cazzola. *Riv di Ost Gin* 1954;9:509.
 Cazzola. *Riv d Ost Gin* 1955;10:393.
 Cella e Means. *Morquette Med* 1949;13:67.
 Di Pietro. *Accademia Med* 1953;68:71.
 Danforth e Gozham. *Am J Physiol* 1947;119:294.
 Donatelli e Serafini. *Gli antistaminici di sintesi*. Edi Ed 1952.
 Friedberg. *Leut Med Wochen* 1948;2:439.
 Hirszfelf, Bohdanowicz. *Polsk Tyg lek* 1951;6:800.
 Hirszfelf, Krzystoporski, Klawe e Turczynski. *Gynecologia* 131, 129.
 Hirszfelf e Kelus. *Gynecologia* 1942;133:321.
 Herrod. *Am J Obstet Gyn* 1953;66:1168.
 Lovotti, Leopardi. *Minerva Ginecologica* 1954;6:177.
 Marcou e col. *Press Med* 1938;46:371.
 Massazza. *Relazione al 43 Congresso Soc It di Ost e Gin*, Roma, 1953.
 Massazza. *Sulla patogenesi di una*.
 Sora: *Minerva Ginecologica* 1954;6.
 Vandelli. *Quaderni Scient dello Smeraldo* 1951;10:32.
 Valet e Huidobro. *CRSB*. 1951;145,303.
 Valette. *CRSB*. 1953;147:1586.
 Walther, Vellav e Sapir. *La Sem des Hop* 1949;25:2.
 Wiese *Zbl f Gynak* 1949;71:128.