ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS DISTINTOS TIPOS DE TRATAMIENTO HORMONAL EN LA DISMENORREA[1]

Dr. José Antonio Sereno Coló[2]

Se hacen algunas consideraciones acerca de la dismenorrea, el molimen menstrual y el síndrome de tensión premenstrual. Se revisan los principales factores etiopatogénicos de la dismenorrea y se hace hincapié en el papel de las hormonas ováricas sobre los cambios funcionales en el lecho vascular del endometrio y sobre el factor contráctil miometrial. Se comparan los efectos sobre el dolor menstrual de dos distintos tipos de tratamiento hormonal: uno a través de su acción ovulostática y otro sin depresión sobre el eje hipófisis-ovario obteniendo buenos resultados con ambos sobre todo cuando al segundo método se añaden algunos medicamentos coadyuvantes. (Gac. Méd. Méx. 97: 827, 1967)

Estamos de acuerdo en llamar dismenorrea al dolor específicamente asociado a la menstruación y que precede y/o acompaña a la misma. La sinonimia admite términos como algomenorrea o menalgia, queriendo recalcar el carácter doloroso del padecimiento y otros autores[1, 2] prefieren enunciarlo como enfermedad menstrual o síndrome dismenorreico, aceptando, junto con el dolor, manifestaciones de otra índole.

Hay dos términos que frecuentemente se usan como sinónimos de dismenorrea, pero que representan entidades nosológicas muy relacionadas pero distintas. Nos referimos al "molimen menstrual" y al "síndrome de tensión premenstrual". El primero engloba una serie de fenómenos de naturaleza subjetiva, no dolorosa, que preceden generalmente en pocas horas o acompañan al sangrado, que ceden con el mismo y que son referidos como malestar general, inestabilidad emocional, cefalea, náusea, crisis diarreicas, etc., y que se han tratado de relacionar con cuadros muy semejantes a los que se observan en las liberaciones bruscas de histamina o a las hiperestimulaciones del vago. Se les ha adjudicado, pues, un fondo alérgico o vagotónico.[3, 4]

En relación al síndrome de tensión premenstrual se han descrito una serie de síntomas cuya característica es preceder a la regla en una o dos semanas. Thomas[1] fue el primero en agrupar es-

[1] Trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina, presentado en la sesión ordinaria del 9 de noviembre de 1966.

[2] Académico correspondiente. Hospital Civil "Dr. Miguel Silva". Morelia, Mich.

tos síntomas en un cuadro clínico que por tener al edema como síntoma predominante, le llamó "edema premenstrual". Posteriormente Frank[5] integró lo que desde entonces se conoce con el nombre de "síndrome de tensión premenstrual" y que consiste en cefaleas, inestabilidad emocional con crisis de irritabilidad o depresión, lasitud, insomnio, mastalgia, distensión intestinal, espasmos colónicos, dismenorrea congestiva y edema a veces clínicamente fácil de comprobar, pero que en ocasiones sólo se demuestra por la observación minuciosa de la curva ponderal. La etiología de este síndrome, no bien precisada, se ha explicado por fenómenos espasmódicos vasculares en territorios cerebrales, hipersecreción de HAD e hiperestrogenismo.[1, 2, 5] Aunque la distinción teórica entre estas entidades puede ser más o menos precisa, en la clínica frecuentemente coinciden o se superponen, en cuyo caso es fundamental valorar el grado de participación de cada una de estas modalidades, pues en algún aspecto, tienen diferencias terapéuticas.

Clásicamente se reconocen dos formas fundamentales de dismenorrea: la llamada primaria, esencial, idiopática o intrínseca y la secundaria, extrínseca o adquirida. Esta clasificación aunque un poco artificiosa tiene la ventaja de enfocar el problema desde el comienzo, sobre una base etiológica. Es artificiosa porque en cuanto se descubre una causa que había pasado inadvertida, la dismenorrea primaria pasa a ser secundaria. Se conoce con el nombre de dismenorrea primaria o esencial aquella cuya causa, al examen clínico más minucioso, no encuentra explicación, y la secundaria es, como su nombre lo indica, la consecuente a alguna alteración patológica pelvigenital o a algún trastorno general de repercusión genital.

CONSIDERACIONES ETIOPATOGÉNICAS

Respecto de la dismenorrea esencial, que será la única modalidad considerada en este trabajo, no es posible atribuirle un factor etiológico preciso y para explicarla se han enunciado varias teorías. Antes de mencionarlas señalaremos que existen también factores de orden etiológico general que pudiéramos considerar determinantes o por lo menos favorecedores de la misma. Entre ellos tenemos los siguientes:

1. Alteraciones del estado de salud general del organismo. Las enfermedades "debilitantes" que disminuyen el umbral doloroso pueden cursar con dismenorrea que es reversible en cuanto se corrige este estado patológico.

2. Factores ambientales que cursan con desajuste emocional y ocasionan tensión nerviosa. No es raro ver este tipo de dismenorrea asociado a situaciones conflictivas hogareñas, escolares o amorosas, habitualmente con mal enfoque en la educación sexual.

3. Congestión pélvica crónica. Aunque esta condición puede estar supeditada a la existencia de patología pelvigenital, caso en el que se hablaría ya de dismenorrea secundaria, puede obedecer a otras causas de orden general como la vida sedentaria (dismenorrea de las costureras), la constipación intestinal crónica, y las excitaciones sexuales repetidas e insatisfechas.

Buscando un factor etiológico común en cuanto a la causa intrínseca del dolor, las teorías se multiplican pero hasta el momento actual los factores que merecen consideración detenida son los siguientes:

1. *Factor mecánico.* Las alteraciones cualitativas o cuantitativas de las contracciones del miometrio, se han invocado como una de las causas principales en la producción del dolor menstrual. El aumento cuantitativo o sea la hipercontractilidad puede desatarse por la presencia de coágulos sanguíneos intracavitarios o por la expulsión de fragmentos endometriales voluminosos y, a veces, moldes completos del endometrio, como ocurre en la llamada "dismenorrea membranosa".[1] También podría ocurrir por la liberación de substancias espasmógenas como la prostaglandina (PGF 2 alfa) descrita recientemente por Pickles y cols.[6]

Las alteraciones cualitativas representarían contracciones prolongadas e intensas con la consiguiente isquemia miometrial.

Otros autores[2] mencionan que el factor mecánico puede situarse en el cérvix uterino, cuando esta estructura dificulta el drenaje endouterino ya sea por una condición estenótica (causa orgánica) o por la existencia de fenómenos espásticos (causa funcional).

Las alteraciones degenerativas de las fibras nerviosas del orificio interno cervical podrían explicar otros casos más raros de dismenorrea como se ha citado[2] a propósito de las crisis dolorosas semejantes a las dismenorreicas en las enfermas con cuello uterino residual.

2. *Factor isquémico.* Es bien conocido el hecho de que cuando se produce isquemia en un territorio cualquiera, aparece un cuadro doloroso que obedece al déficit sanguíneo. La insuficiencia coronaria, las crisis de migraña y la claudicación intermitente podrían constituir ejemplos de esta situación. Por analogía se ha pensado que la exageración del fenómeno isquémico que tiene lugar en el endometrio en las horas que preceden al sangrado menstrual, podría acarrear fenómenos dolorosos cuyo mecanismo conviene analizar un poco más detalladamente.

Después de las clásicas experiencias de Markee[7, 8] transplantando fragmentos de endometrio de conejas a la cámara anterior del ojo, se tiene conocimien-

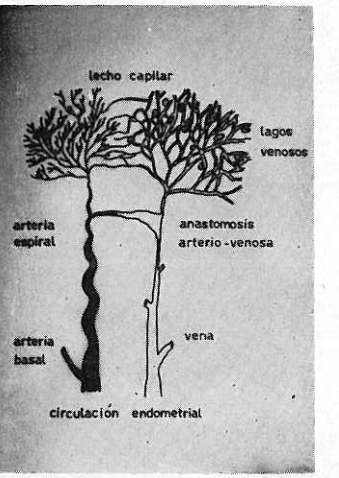

FIG. 1. Esquema de la circulación endometrial. Campo de distribución de las arterias basal y espiral.

to detallado de los cambios vasculares endometriales que preceden a la aparición del sangrado. Recordando la irrigación endometrial (Fig. 1) mencionaremos que de las arterias miometriales se desprenden las arterias radiales que muy pronto se bifurcan en dos ramas: una corta, rectilínea, que se distribuye en la capa basal del endometrio y otra rama más larga, flexuosa, que se denomina arteria espiral o helicoidal y que se ramifica hasta la superficie en donde forma, al anastomosarse con el sistema venoso, el lecho vascular del endometrio. Schlegel[9] ha descrito la existencia de anastomosis arteriovenosas que establecerían comunicaciones directas entre arteriolas y vénulas por las que la sangre podría circular sin llegar al lecho capilar dependiendo del cierre o apertura de dichas anastomosis (Fig. 2). Por otra parte, la estimulación del simpático o las drogas simpaticomiméticas producen el cierre de las anastomosis mientras que por la acción del vago o de las drogas colinérgicas, las anastomosis se abrirían permitiendo la circulación a través de un corto circuito arterio-venoso. Una aplicación clínica de este mecanismo funcional está dado por la prueba de Soskin por la que es posible obtener sangrado endometrial después de la inyección de Prostigmine en las pacientes con amenorrea funcional.[10]

Las alteraciones en el funcionamiento de este delicado mecanismo vascular podrían causar isquemia prolongada en el lecho vascular del endometrio, fenómeno responsable del dolor.

3. *Factor endócrino.* La observación hecha por Albright[11] en 1938 en el sentido de que la dismenorrea se presenta solamente en los ciclos ovulatorios, constituye quizá el avance más importante en lo que respecta a la participación de las hormonas ováricas en el síndrome dismenorréico. La ausencia de dolor en las primeras menstruaciones después de la menarca que coincide habitual-

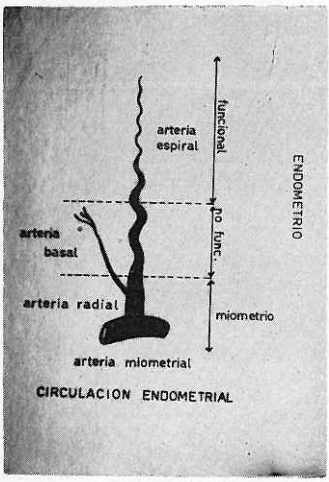

FIG. 2. Dibujo esquemático de la circulación endometrial. Formación del lecho capilar y situación de las anastomosis arteriovenosas. (Tomado de Shlegel.)

mente con la presencia de ciclos anovulatorios, así como la exacerbación de la dismenorrea cuando se inyecta progesterona en la fase postovulatoria del ciclo harían pensar que esta hormona tendría alguna relación con el mecanismo del dolor menstrual. Si la actividad lútea es excesiva o, mejor aún, persistente, acarrea dificultades en la correc-

ta descamación endometrial y ocasiona la dismenorrea membranosa.[7]

Los estrógenos pueden intervenir en el mecanismo algogénico por varias razones:

a) Causando alteraciones hiperdinámicas de la contractilidad uterina[12] sensibilizando la fibra miometrial a substancias de acción espasmógena u ocitócica.[6]

b) El hiperestrogenismo se asocia frecuentemente a la dismenorrea espasmódica y al síndrome de tensión premenstrual.

c) El hipoestrogenismo puede causar cambios degenerativos en el ganglio de Frankenhaüser y en el simpático pélvico.

La mayoría de los autores[13, 14] parecen coincidir en que un correcto balance hormonal estrógenos-progesterona durante el ciclo menstrual sería indispensable para que ocurran en forma adecuada los cambios vasculares y la descamación endometrial pero también se ejercería un control correcto sobre la actividad miometrial como ha sido demostrado por Bengtsson y Theobald[15] por medio de registros de la actividad uterina durante las diversas fases del ciclo menstrual y bajo la acción de los estrógenos y la progesterona en forma aislada o en administración conjunta.

MATERIAL Y MÉTODO

Teniendo en cuenta los hechos anteriores, se seleccionaron 78 casos de dismenorrea entre 1,140 expedientes de la consulta ginecológica general, y de ellos se descartaron 14 por tratamiento incompleto o mal llevado, circunstancia que imposibilitó la evaluación de la terapéutica. Los 64 expedientes útiles se consideraron como casos de dismenorrea esencial, primaria o idiopática al no encontrar, al examen físico, causa alguna que explicara satisfactoriamente el dolor. La edad promedio fue de 22 años oscilando, entre 16 para el límite mínimo y 33 para el máximo. 58 eran solteras y 6 casadas, multíparas, habiendo transcurrido por lo menos 12 meses entre la fecha del último parto y la del estudio. La ocupación de las pacientes se detalla en la tabla 1:

TABLA 1

OCUPACION DE LAS PACIENTES

Labores domésticas	16
Oficinistas	18
Estudiantes	9
Maestras	5
Enfermeras	4
Costureras	4
Sirvientas	8

El tiempo de evolución de la dismenorrea fue desde seis meses después de la menarca, hasta cuatro años antes de la fecha de estudio. La intensidad del dolor fue acentuada en todos los casos puesto que obligó a la consulta médica y en 26 enfermas había incapacidad física cuya duración fue variable de unas horas hasta el 1o. ó 2o. días del sangrado. La investigación clínica del tipo del dolor reveló en 35 casos el típico síndrome de cólico uterino irradiado a región sacrolumbar, mientras que en 19 casos el dolor fue acusado como un adolorimiento generalizado a la mitad inferior del abdomen. En los 10 casos restantes la localización fue

variable en fosas ilíacas, región paraumbilical y en un caso en el epigastrio. En esta serie pudimos constatar en forma absoluta la ausencia de dolor postmenstrual, ya que en el 50% de los casos se inició en el primer día del sangrado y en la mitad restante de 1 a 3 días antes del principio de la regla; predominó en forma definitiva durante los dos primeros días del sangrado y solamente 8 casos acusaron dolor de intensidad moderada más allá del tercero o cuarto días de la regla.

En 20 pacientes la dismenorrea estuvo asociada a molimen menstrual importante y en otras 4 se pudo constatar síndrome de tensión premenstrual. Cuarenta pacientes cursaban con alteraciones menstruales aunque éstas no revistieron carácter uniforme, según se ve en la tabla 2:

TABLA 2
TRASTORNOS MENSTRUALES ASOCIADOS A DISMENORREA

Opsomenorrea	15
Hipomenorrea	12
Proiomenorrea	8
Hipermenorrea	1
Menstruación interrumpida	4

En 9 enfermas la determinación del metabolismo basal fue inferior a la cifra normal y en una de ellas se diagnosticó franco hipotiroidismo. En ninguna enferma se descubrieron estigmas de disfunción gonádica seria aunque en 5 de ellas se recogieron datos de hipoplasia genital moderada.

Veinte pacientes habían recibido con antelación diversos tipos de tratamientos con resultados parciales o nulos, pero en todos los casos se tuvo cuidado de que no hubieran recibido ningún compuesto hormonal por lo menos 3 meses antes de instituir nuestra terapéutica. En los casos que lo ameritaron se completó el estudio clínico con otras pruebas de gabinete como biometría hemática, coproparasitoscópicos, estudio bacterioscópico de secreciones genitales, etc.

La terapéutica instituida fue a base de hormonas esteroides ováricas en forma cíclica de acuerdo con dos diversos métodos:

1. Ciclos esteroides tipo 3: 2 con 0.625 mg. de estrógenos conjugados equinos durante 20 días, a partir del 5º día del ciclo menstrual más 2 mg. de clormadionona durante 10 días, a partir del 15º día.

2. 100 mcgr. de mestranol durante 20 días, a partir del 5º día del ciclo, más 2 mg. de clormadinona durante 10 días a partir del 15º día del ciclo.

Las pacientes se dividieron en forma indiscriminada en dos grupos: el primero de 54 enfermas que recibieron el tratamiento con el método Nº 1 y el segundo, de 10 enfermas, que recibieron el método Nº 2.

En el método Nº 1 se administraron estrógenos a dosis bajas con objeto de no ejercer ningún efecto inhibitorio sobre el eje hipófisis-ovario y en esta forma, sin suprimir la ovulación, ver el efecto de esta terapéutica cíclica sobre la dismenorrea. En el método No. 2 se administró una secuencia terapéutica cuyos efectos antiovulatorios son bien conocidos.[16]

En ningún caso se administró medicación analgésica o de cualquier otro tipo a fin de evaluar la acción antiálgica exclusiva de los compuestos hormonales. Solamente en los casos con mejoría par-

cial y después de los tres primeros meses de tratamiento se adicionaron algunos otros medicamentos según se detalla más adelante.

La terapéutica descrita se administró durante 5 meses consecutivos evaluando los resultados al final de este periodo de tiempo.

RESULTADOS

La evaluación se hizo desde el punto de vista clínico considerando excelentes los casos en que hubo remisión completa del dolor y de los síntomas asociados; regulares cuando la mejoría fue de un 50% aproximadamente y nulos cuando el alivio no llegó al porcentaje anterior.

En las 54 enfermas tratadas con el método 1, los resultados constan en la Tabla 3:

TABLA 3

EFECTO DE LOS CICLOS ESTEROIDES SOBRE LA DISMENORREA

Casos que mejoraron 100%	42	77.7%
Casos con mejoría parcial (50%)	10	18.5%
Casos que no mejoraron	2	3.7%

De las 10 enfermas tratadas con el método 2, los resultados obtenidos fueron:

TABLA 4

EFECTO DE LOS ANTIOVULATORIOS SOBRE LA DISMENORREA

Casos que mejoraron 100%	9	90%
Casos que no mejoraron	1	10%

Después de los tres primeros meses de terapia hormonal exclusiva y en los 10 casos del grupo 1 en que solamente se obtuvo mejoría parcial, se recurrió al uso de otros medicamentos, a saber (Tabla 5):

TABLA 5

MEDICAMENTOS COADYUVANTES EN LA DISMENORREA

Diuréticos	4 casos
Vasodilatadores	9 casos
Analgésicos y antiespasmódicos	6 casos
Tranquilizantes	9 casos

En todas estas enfermas el porcentaje de mejoría se elevó del 50% a un 80 o 100%. A las 2 enfermas del grupo 1 en quienes no se obtuvo mejoría, se les administró posteriormente medicación ovulostática según el esquema 2 y en una de ellas se logró mejoría casi completa mientras que a la otra, junto con el caso de resultados negativos del segundo grupo, se les practicó resección del nervio presacro.

En todas las enfermas en que se demostró hipometabolismo o hipotiroidismo se adicionó terapia sustitutiva con compuestos tiroideos.

COMENTARIO

La diversidad y multiplicidad de métodos terapéuticos propuestos para el tratamiento de la dismenorrea habla indudablemente de nuestra ignorancia en cuanto al conocimiento de factores etiopatogénicos bien precisados. Si bien la "neurosis de órgano" puede representar en algunos casos el factor más importante, no compartimos la idea de que toda enferma dismenorreica debe ser considerada como neurótica, aunque no pretendemos desconocer que un buen enfoque psicológico de cada enferma constituye el primer paso para la efectividad de cualquier terapéutica.

El uso de medicamentos hormonales en el tratamiento del síndrome dismenorreico ha sido discutido ampliamente, pero después de los trabajos de Wilson y Kurzrok,[12] Sturgis y Albright[17] y de algunos otros, sabemos en forma inequívoca que la supresión de la ovulación por medios hormonales es capaz de aliviar la dismenorrea en un porcentaje muy elevado de enfermas. Posteriormente con el advenimiento de los progestágenos y el uso de diversas combinaciones hormonales de acción ovulostática, se ha confirmado plenamente el hecho anterior.[18] Aun cuando no sabemos exactamente por qué un ciclo anovulatorio cesa el dolor, dos hechos merecen ser considerados atentamente:

1. La administración de hormonas ováricas durante el ciclo menstrual modifica indudablemente el proceso de proliferación, maduración y descamación endometriales, así como los cambios vasculares que estos procesos determinan. Es lógico pensar que el favorecimiento de estos fenómenos o la corrección de sus alteraciones permitirá una descamación adecuada y los cambios del lecho vascular del endometrio serán de intensidad y en el tiempo apropiados.

2. Bengtsson y Theobald, en un reciente trabajo,[15] han estudiado en forma detallada la acción que ejercen los estrógenos o éstos y algunos progestágenos sobre la contractilidad del miometrio del útero no grávido y han podido demostrar que una sola de ellas, o ambas hormonas, administradas durante el ciclo menstrual normal, no ejercen ninguna acción sobre la contractilidad uterina. Sin embargo, cuando ambas se administran y después se suspenden, se produce una actividad uterina del todo semejante a las contracciones del preparto, mismas que se observan al final del ciclo normal y durante los dos primeros días de la regla. Por otra parte, Pickles y cols.[6] encontraron una franca alteración del patrón contráctil miometrial en las enfermas con dismenorrea, hipercontractilidad que atribuyen a la concentración anormalmente elevada de prostaglandina (PGF 2 alfa).

Los resultados del tratamiento obtenidos en los dos grupos de enfermas pueden considerarse buenos globalmente ya que con el método Nº 1 se obtuvo un 77.7% de resultados excelentes, cifra que se elevó a 96.2% cuando se adicionaron a los casos con mejoría parcial, medicamentos coadyuvantes. En el segundo grupo, el porcentaje de éxitos fue de 90%, con lo cual confirmamos la opinión de que la inhibición de la función ovulatoria hace desaparecer el dolor menstrual en un número elevado de casos.

Respecto a las dosis administradas y al comparar los efectos obtenidos en los dos grupos, pensamos que la terapéutica cíclica con esteroides ováricos a dosis bajas de estrógenos y por lo tanto sin ejercer acción depresora sobre el eje hipófisis-ovario,[19] ofrece un buen porcentaje de resultados favorables ya que si en nuestra estadística se toman en cuenta los casos con mejoría parcial, los éxitos de ambos grupos son equiparables. Las ventajas que este tipo de terapéutica podría ofrecer frente a los anovulatorios serían relacionadas a la mejor tolerancia de las dosis bajas de estrógenos, a que se podrían usar en los casos en que no se quisiera inhibir

la ovulación, a que no se presentan sangrados transhormonales, fenómenos de intolerancia gástrica ni ningún otro de los llamados efectos colaterales de las mezclas anovulatorias y que no se observaron en ninguno de nuestros casos tratados. Además, quedaría siempre el recurso de inhibir la ovulación cuando este tipo de terapéutica fracase.

Respecto al modo de acción de los ciclos esteroides como el empleado y descrito en el método Nº 1 del presente trabajo en el problema de la dismenorrea, pensamos que las dosis empleadas de estrógenos conjugados equinos y de clormadinona, son suficientes para lograr un correcto balance hormonal estrógenos-progesterona durante el ciclo menstrual y en esta forma propiciar una correcta descamación endometrial y lograr una adecuada contractilidad uterina que facilite el drenaje menstrual.

Por último queremos hacer hincapié en que el uso de vasodilatadores (en estos casos se utilizó el clorhidrato de isoxsuprina a dosis de 10 mg. 3 veces al día durante los cuatro días premenstruales y durante la fase de sangrado) fue una medicación de bastante ayuda ya que en 8 de los 9 casos en que se usó, produjo una mejoría notable del dolor. En el caso restante hubo de abandonarse por fenómenos colaterales acentuados.

REFERENCIAS

1. Fluhman, F.: *The management of menstrual disorders*. Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1956, p. 287.
2. Jeffcoate, T. N. A.: *Principles of gynaecology*. London Butter worth and Co., 1957, p. 500.
3. Alvarez Bravo, A.: *Algunos aspectos del dolor en ginecotocología*. Ginec. y Obst. de Méx. 13: 61, 1958.
4. Alvarez Bravo, A.: *El dolor en ginecología*. Curso de la Asoc. Mex. de Ginec. y Obst. I Ciclo. Ed. Asoc. Mex. de Ginec. y Obst. 1: 179, 1956.
5. Frank, R. T.: Arch. Neurol. and Psych. 26: 1053, 1931.
6. Pickles, U. R., Hall, W. J., Best, F. A. y Smith, G. N.: *Prostaglandins in endometrium and menstrual fluid from normal and dysmenorrhoeic subjects*. J. Obst. Gynec. Brit. Cwlth. *72:* 185, 1965.
7. Markee, J. E.: *Morphological basis for menstrual bleeding*. Anat. Rec. 94: 481, 1946.
8. Markee, J. E.: *Rhytmic vascular uterine changes*. Am. J. Physiol. 100: 32, 1932.
9. Shlegel, M.: *Anastomoses artério-veineuses dans l'endometre*. Acta Anat. 1: 552, 1947.
10. Vokaer, R.: *Thérapeutique hormonale en gynécologie et obstétrique*. París, Masson et Cie., 1954, p. 101.
11. Albright, F. y Maine M. J.: 29: 235, 1938.
12. Wilson, L. y Kurzrok R.: *Uterine contractility in functional dysmenorrhea*. Endocrinology. 27: 23, 1940.
13. Cajiga, M. F., Alvarez Bravo, A. y Gutiérrez Murillo, E.: *Cuadro hormonal de la dismenorrea*. Rev. Méd. del Hosp. Español. 9: 237, 1959.
14. Alvarez Bravo, A.: *Estado actual en la terapéutica hormonal de los desórdenes funcionales de la mujer*. Actualidades en Ginec. y Obst. Curso en la XI Asamblea Nal. de Cirujanos. Ed. Sugestiones, 1954, p. 83.
15. Bengtsson, L. Ph. y Theobald, G. W.: *The effects of oestrogen and gestagen on the non-pregnant human uterus*. J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth. 73: 273, 1966.
16. Goldzieher, J. W., Becerra, C., Gual, C., Livington, N. B., Maqueo, M., Moses, L. E. y Tietze, Ch.: *New oral contraceptive*. Am. J. Obst. & Gynec. 90: 404, 1964.
17. Sturgis, S. H. y Albright, F.: *Estrin therapy in dysmenorrhea*. Endocrinology. 26: 68, 1940.
18. Alvarez Bravo, A. y Vázquez Benítez, E.: *Recientes avances en terapéutica con progestágenos en ginecología*. Memoria XI Reunión Nal. de Ginec. y Obst., 1962, p. 246.
19. Hulme, H. B. y Holmstrom, E. G.: *Stilbestrol (diethylstilbestrol, estrogen)*. Obst. and Gynec. 1: 579, 1953.