

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES. ELECCION DEL PREPARADO Y CONTROLES

PERIODICOS.

A. VILLATORO.

Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital de la Santa cruz y de San Pablo
Universidad Autonoma
Barcelona

Octubre 1977

ANOVULATORIOS. ELECCION DEL PREPARADO Y CONTROLES PERIODICOS.

A. Villatoro.

Cualquier actividad humana implica un riesgo; la anticoncepción también. Pero a cambio ofrece una gran cantidad de beneficios que solamente se podrán aprovechar por completo si se conocen todos y cada uno de los métodos anticonceptivos con sus ventajas e inconvenientes para, de este modo, poder ofrecer una anticoncepción completa y con un mínimo de riesgos.

Si no existe ninguna contraindicación médica, ha de ser la mujer la que después de ser ampliamente informada, elija el método que va a usar. Este es un principio fundamental de la contracepción.

Si el método elegido es el hormonal, la elección del preparado que va a ofrecer la máxima eficacia con el mínimo de riesgo, de acuerdo con cada caso particular, es tarea del médico.

Existe una asociación entre la frecuencia en la aparición de ciertas enfermedades y el uso de algunos anticonceptivos, pero se ha observado que si se toman una serie de medidas previas, se procura indicar ó contraindicar de forma correcta el anticonceptivo y se realizan unos controles periódicos, se disminuye la frecuencia de aparición de estas enfermedades, a la vez que se puede soslayar la aparición de efectos secundarios ó corregirlos en el momento que se presenten.

Aunque se haya tratado de correlacionar la mayor incidencia de ciertas enfermedades y los distintos efectos secundarios con uno ú otro de los componentes de los anovulatorios ó sus distintas dosis,

no siempre ha sido del todo posible, pero sí que existen ciertas pruebas que justificarán la elección de un contraceptivo de forma científica.

El proceso que nos va a permitir llegar a la elección de cada preparado va a basarse en el estudio de sus componentes y de las dosis que contengan.

Los componentes de los preparados hormonales, con finalidad anticonceptiva, son los ESTROGENOS y los PROGESTAGENOS, utilizados conjuntamente o de forma individual.

Los ESTROGENOS utilizados en este tipo de contraceptivos son: el Etinilestradiol y el Mestranol.

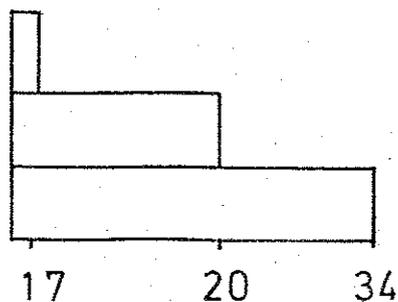
Recientes estudios como los de Flodgaard y Goldzieher demuestran que no existen diferencias significativas en cuanto a las ventajas o inconvenientes de uno u otro estrógeno. Lo que sí es evidente es que el Etinilestradiol es de una y media a dos veces más potente que el Mestranol. (Desaulles, Krahenbruhl).

POTENCIA RELATIVA DEDISTINTOS ESTROGENOS

Estradiol 1,7

Mestranol 20

Etinilestradiol 34



La mayoría de los efectos secundarios de los anovulatorios se imputan al estrógeno, y algunos de ellos están íntimamente relacionados con la dosis de este. Es por ello que en la elección de un preparado, en cuanto a su componente estrogénico, va a influir de modo determinante la dosis de estrógeno.

En 1968 Inman y colaboradores, demostraron que existía una diferencia estadísticamente significativa en el riesgo a padecer complicaciones tromboembólicas en relación con la dosis de estrógeno del preparado utilizado. Estos estudios han sido corroborados por posteriores investigaciones tales como las realizadas por el Royal College of General Practitioners en su trabajo "Oral Contraceptives and Health", al cual pertenece la siguiente tabla:

Table 7.5 Venous thrombosis in relation to oestrogen dose

| Oestrogen Dose | 50 µg | | 75 & 80 µg | | | 100 & 150 µg | | | |
|---|--------------------------|------|------------------------------|-------|------|--------------|-------|------|------|
| Superficial thrombosis of leg | 53 | 2.28 | 1.00 | 17 | 4.18 | 1.83 | 33 | 4.28 | 1.87 |
| Deep thrombosis of leg | 24 | 1.03 | 1.00 | 6 | 1.48 | 1.43 | 10 | 1.30 | 1.25 |
| Other and unspecified sites of thrombosis | 13 | 0.56 | 1.00 | 2 | 0.49 | 0.88 | 5 | 0.65 | 1.16 |
| TOTAL | 90 | 3.87 | 1.00 | 25 | 6.15 | 1.59 | 48 | 6.22 | 1.61 |
| Observation women-years | 23,230 | | | 4,063 | | | 7,718 | | |
| Observed numbers thus 53 | Observed rates thus 2.28 | | Ratios to low dose thus 1.00 | | | | | | |

De ella se deduce que si en lugar de tomar un anovulatorio conteniendo 100mcg. de estrógeno (0,1mg.), se utiliza uno que contenga 50mcg. (0,05mg.), se reduce el riesgo de procesos tromboembólicos, como mínimo en un 25%.

Es este un motivo suficiente para descartar preparados que contengan dosis superiores a 0,05 mg. de estrógeno.

Con el fin de disminuir aún más el riesgo tromboembólico ligado a la dosis de estrógeno, se están utilizando preparados conteniendo 0,03 mg. de estrógeno. Por el momento no parece se haya conseguido disminuir la incidencia de estos accidentes vasculares, aunque hará falta mayor tiempo de estudio con estos preparados pa-

ra poder hacer una justa valoración.

Ciertos efectos secundarios, difíciles de objetivar, ya que pueden ser influidos por factores personales, extrínsecos a los anovulatorios, pueden ser corregidos, en algunas ocasiones, cambiando el tipo ó la dosis del estrógeno utilizado hasta aquel momento. Entre estos efectos desagradables, relacionados al componente estrogénico, se hallan: náuseas, cefaléas, sensación de tensión mamaria, hipersecreción vaginal y sangrado abundante.

Los PROGESTAGENOS utilizados son: los derivados de la 19 Nor-testosterona, que son los más activos como anticonceptivos y de todos ellos el de mayor efecto es el d-Norgestrel; y los derivados de la 17 α Hidroxiprogesterona; menos activos que los anteriores, y que se utilizan especialmente en los preparados secuenciales, de depósito y progestágenos continuos a bajas dosis.

TIPOS DE PROGESTAGENOS

DERIVADOS DE LA 19-NORTESTOSTERONA

Noretinodrel

Noretisterona

Diacetato de Etinodiol

Lynestrenol

Norgestrel

DERIVADOS DE LOS 17- α HIDROXIPROGESTERONA

Acetato de Medroxiprogesterona

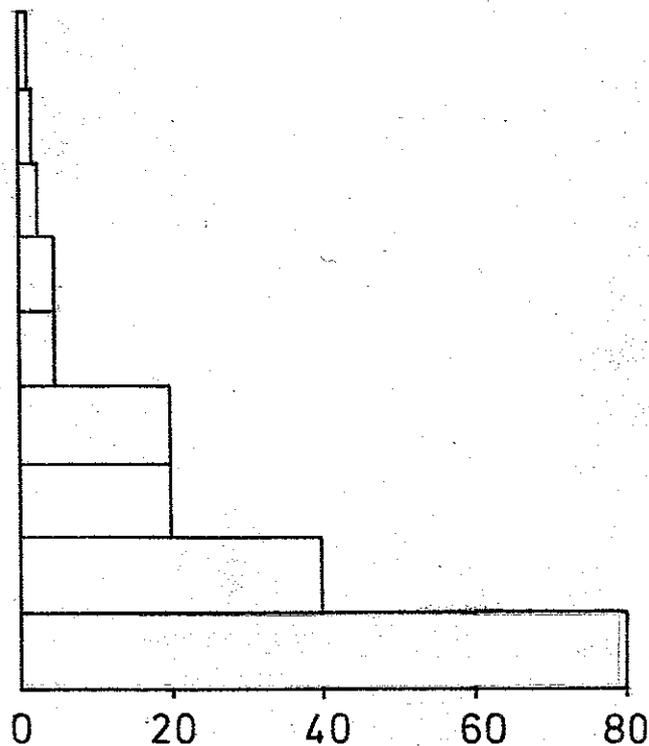
Acetato de Megestrol

Acétato de Clormadinona

La potencia de los diversos progestágenos, medida con la "prueba del retraso de la menstruación" de Greenblatt, se puede ver en la siguiente gráfica

POTENCIA RELATIVA DE LOS DISTINTOS PROGESTAGENOS

| | |
|-------------------------------|-----|
| Acetato de Medrxiprogesterona | 1 |
| Noretisterona | 1,3 |
| Acetato de Megestrol | 2 |
| Acetato de Noretisterona | 2,7 |
| Lynestrenol | 2,7 |
| Acetato de Clormadinona | 20 |
| Diacetato de Etinodiol | 20 |
| d,1-Norgestrel | 40 |
| d-Norgestrel | 80 |



Al ser más ventajoso utilizar la mínima dosis de cualquier preparado para conseguir un mismo efecto, ya que de esta forma se actúa con más selectividad, se utilizan de preferencia los progestágenos más potentes.

No ha sido posible establecer relaciones entre la dosis de progesterona y la incidencia de procesos tromboembólicos, por lo que el progestágeno jugará un papel secundario en la elección del preparado.

A los progestágenos se les considera responsables de: aumento de peso, menstruaciones escasas, acné, hirsutismo, reducción de la libido, decaimiento y depresión.

Ante la presencia de cualquiera de estas alteraciones se sugiere cambiar de progestágeno. Al igual que en el caso de los estrógenos, no es posible dar unas normas concretas para estos cambios de preparados ya que las respuestas a los distintos componentes no son uniformes y están sujetas a grandes variaciones personales.

De todos modos no conviene cambiar demasiado a menudo de preparado, debería persistirse con el mismo anovulatorio por lo menos dos o tres ciclos y valorar detenidamente los efectos aparecidos antes de precipitarse a un cambio.

Con estas bases preliminares se pueden analizar los distintos preparados hormonales disponibles para elegir el más adecuado en cada caso

PREPARADOS HORMONALES

COMBINADOS

SECUENCIALES

LARGA DURACION

PROGESTAGENOS A BAJAS DOSIS

POST COITALES

Los preparados COMBINADOS son hoy por hoy los anovulatorios de elección.

La acción conjunta estro-progestágena desde el principio, los hace altamente eficaces.

La posibilidad de reducir en gran cantidad la dosis de estrógeno (0,05 mg. y 0,03 mg.) hace que el riesgo a enfermedades tromboembólicas sea mínimo.

La diversidad de preparados combinados permite los cambios necesarios, en caso de que se presenten algunos de los efectos secundarios menores, en busca de una perfecta tolerancia.

Los anovulatorios combinados que contienen Etilestradiol en dosis de 0,05 mg. y 0,03 mg. se han ordenado en forma decreciente según su dosis de progestágeno.

PREPARADOS CON ETINILESTRADIOL -

| <u>ETINILESTRADIOL</u> | <u>PROGESTAGENO</u> | <u>PREPARADO</u> |
|------------------------|-------------------------|------------------|
| 0,05 mg. | Lynestrenol 2,5mg | NEO LYNDIOL |
| 0,05 mg. | Norgestrel 0,5 mg | EUGYNON |
| 0,05 mg. | d-Norgestrel .. 0,25 mg | NEOGYNONA |
| | | OVOPLEX |
| 0,03 mg. | d-Norgestrel .. 0,15 mg | OVOPLEX 30/150 |
| | | MICROGYNON |

Este es el grupo de preparados que reúne el máximo de ventajas, por lo que se convierten en los anovulatorios de elección, de forma general.

La mayor experiencia acumulada hasta ahora se ha obtenido del

uso de los preparados que contienen 0,05 mg. de Etinilestradiol y 0,25 mg. de d-Norgestrel ó 0,05mg. de Etinilestradiol y 2,5 mg. de Lynestrenol. Con ellos parece haberse llegado a un nivel difícil de mejorar.

Los preparados con menor dosis en sus componentes: 0,03 mg. de Etinilestradiol y 0,15 mg. de d-Norgestrel, según algunos autores tales como Brat, Thiery, Apelo, Woutersz y otros, parecen ofrecer una buena protección frente al embarazo, con una disminución de los efectos colaterales menores, presentando no obstante una mayor frecuencia de sangrado intermenstrual. Cuando esto se presente no debe dudarse en cambiar a la paciente de preparado, pasando a uno de mayor dosis.

Con la dosis de 0,05 mg. de Etilestradiol se han asociado dosis mayores de progestágenos que pueden resultar útiles en aquellos casos que sea necesario una acción predominantemente progestogénica.

PREPARADOS CON ETINILESTRADIOL

| <u>ETINILESTRADIOL</u> | <u>ACETATO DE NORETISTERONA</u> | <u>PREPARADO</u> |
|------------------------|---------------------------------|------------------|
| 0,05 mg. | 4 mg. | ANOVIAL 21 |
| 0,05 mg. | 3 mg. | PROFINIX |

Los preparados con Mestranol han sido ordenados de forma decreciente según la dosis en este componente.

PREPARADOS CON MESTRANOL

| <u>MESTRANOL</u> | <u>PROGESTAGENO</u> | <u>PREPARADO</u> |
|------------------|------------------------------|------------------|
| 0,1 mg. | Diacetato de Etinodiol 1 mg. | METRULEN |
| 0,075 mg. | Lynestrenol 2,5 mg. | LYNDIOL |
| 0,050 mg. | Noretindrona 1 mg. | NORINYL |

Estos preparados son útiles como alternativa cuando se presentan efectos que pueden ser debidos al Etinilestradiol del preparado que se estaba utilizando. De este modo, mujeres que tenían molestias con el Etinilestradiol, pueden tolerar perfectamente un preparado con Mestranol. Sería ideal poder predecir que combinación va a ser la adecuada para cada mujer, pero esto es realmente difícil.

En los preparados SECUENCIALES es necesario usar una alta dosis de estrógeno, por lo que el riesgo de procesos tromboembólicos es mayor en este tipo de anovulatorios.

PREPARADOS SECUENCIALES

| <u>MESTRANOL</u> | <u>CLORMADINONA</u> | <u>PREPARADO</u> |
|------------------|---------------------|------------------|
| 0,08 mg. | | |
| 0,08 mg. | 2 mg. | OVOPAUSINE |
| 0,1 mg. | | |
| 0,1 mg. | 1,5 mg. | NORMOTONAL |

Al utilizar estrógeno solo, en la primera fase del ciclo, pueden producirse fugas que den lugar a ovulaciones, lo que hace a este método anticonceptivo menos eficaz.

Según los estudios de Lyon, Kelley y Silverberg, es probable una mayor incidencia de carcinoma de endometrio en mujeres que utilizan preparados secuenciales.

Los preparados de LARGA DURACION pueden ser elegidos más por motivos sociales que por motivos médicos, aunque es importante poder contar con ellos en algunos casos concretos. No deben utilizarse en nuliparas ya que la posibilidad de producir largos periodos de amenorrea es considerable.

ACCION PROLONGADA

| <u>ESTROGENOS</u> | <u>PROGESTAGENOS</u> | <u>PREPARADO</u> |
|---------------------|------------------------|------------------------|
| | A. Medroxiprogesterona | 150 mg. DEPO-PROGEVERA |
| E. Estradiol 10 mg. | A. Hidroxiprogesterona | 150 mg. TOPASEL |
| Quinestrol 5 mg. | D. Etinodiol | 8 mg. PLANOCOL |

El uso del Acetato de Medroxiprogesterona ya sea cada 3 ó cada 6 meses, puede estar indicado en mujeres que no pueden tomar estrógenos, en mujeres que lactan o en mujeres difíciles de autocontrolarse.

Los sangrados menstruales son irregulares, y son frecuentes las fases prolongadas de amenorrea.

Los preparados inyectables con estrógeno y progestageno, no ofrecen ventajas en relación a los contraceptivos orales y sí que producen con gran frecuencia polimenorreas, a parte de que el grado de eficacia es algo menor que el que ofrecen los preparados combinados.

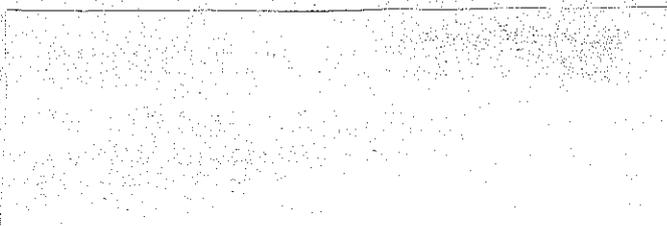
La píldora mensual ha sido prohibida en varios países, ya que los 5 mg. de Quinestrol mensuales equivalen a una dosis superior a 0,1 mg. de Etinilestradiol diaria.

Al no tener progestágeno (el que tiene es de acción rápida y solo actúa de forma inmediata sobre el sangrado menstrual) no tiene acción sobre el factor cervical. y además al actuar solo el estrógeno pueden producirse fugas que den lugar a una ovulación, por lo que disminuye considerablemente su eficacia anticonceptiva.

Y por ultimo, la potencia hiperplasiante del Quinestrol es mucho más alta que la del Etinilestradiol.

Los PROGESTAGENOS CONTINUOS DE BAJA DOSIS, no están comercializados en España. Su tasa de embarazo es relativamente alta y la razón más frecuente para interrumpir el método es la irregularidad en el ciclo menstrual. Las ventajas de estos anticonceptivos son los inherentes a no utilizar estrógenos.

Las preparaciones POST COITALES por sus elevadas dosis de estrógenos, conllevan la aparición de náuseas y vómitos, trastornos del ciclo menstrual y riesgo de tromboembolia. Si se utiliza el Dietiestilbestrol, hay que recordar la relación de este preparado y la mayor incidencia de Adenocarcinoma de Celulas Claras en mujeres cuyas madres recibieron Dietilestilbestrol durante su embarazo.



POST COITALES

ETINILESTRADIOL 5 mg. al dia durante 5 dias.

DIETILESTILBESTROL 50 mg. al dia durante 5 dias.

NORGESTREL 350 mcg. a/d del coito.

Estos preparados deben emplearse antes de 24 a 36 horas después del coito sin protección y su uso debe limitarse a casos excepcionales.

Los progestágenos como píldoras post coito parecen tener menos efectos secundarios y se estan obteniendo buenos resultados si se toman inmediatamente antes ó después de cada coito.

CONTROLES PERIODICOS

Existen grandes discrepancias entre las pautas a seguir para controlar a las mujeres antes y durante la toma de preparados hormonales.

Desde aceptar que los anovulatorios sean de venta libre, y se considere que siempre es mejor cualquier estado patológico y anovulatorios, que el mismo estado patológico y un embarazo, a obligar a toda mujer a unos controles completísimos antes de iniciar el tratamiento y cada 6 meses durante la toma de anovulatorios, tal como aconsejan Lauritzen y Flamigni, entre otros, hay una serie de posibilidades intermedias dignas de tener en cuenta.

Se ha de contar con las posibilidades sanitarias del lugar donde se trabaja, para poder llegar a un equilibrio entre lo estrictamente necesario y lo ideal.

Está probada la ventaja que supone que toda mujer, tome o no anticonceptivos, se someta a una revisión ginecológica completa una vez al año.

Antes de iniciar el tratamiento con anticoncepción hormonal ó cualquier otro tipo de anticoncepción y una vez al año, es aconsejable una exploración ginecológica completa que incluya:

EXPLORACION MAMARIA: Educación para la autoexploración.

EXPLORACION ABDOMINAL

EXPLORACION GENITAL: Citología, Colposcopia.

La citología y la colposcopia se complementan, pero si no se dispone de un colposcopio, la citología sistemática cubre ya un gran campo en la detección precoz de lesiones pre-cancerosas.

Además es importante un control de la tensión arterial, el peso y la glucosuria. Aunque esta última se podría discutir.

En cuanto a los estudios de laboratorio es donde se hacen evidentes las discrepancias.

No cabe duda de que si se dispone de una situación sanitaria ideal, es posible permitirse el lujo de controles amplios y sistemáticos, pero si contamos con la realidad, deberemos ceñirnos a lo estrictamente necesario.

En relación a los posibles efectos secundarios de los anticonceptivos hormonales podría tener interés comprobar la función hepática, detectar estados de hipercoagulabilidad, estudiar los lípidos plasmáticos y estudiar el metabolismo de los hidratos de carbono.

Los fines que podrían indicar estos estudios serían:

- Comprobar la curación de procesos patológicos anteriores
- Descubrir personas con riesgo, por sus antecedentes familiares
- Descubrir alteraciones subclínicas
- Predicción de futuros accidentes
- Investigación

Los análisis sistemáticos para la detección de procesos subclínicos no son justificados desde el punto de vista epidemiológico.

De momento no disponemos de pruebas con capacidad predictiva

suficiente, aunque se está investigando en este terreno y las perspectivas de éxito parecen no estar demasiado lejos.

Por tanto es razonable limitarse a un estudio analítico cuando sea necesario comprobar la curación de procesos patológicos anteriores y de la detección de alteraciones subclínicas en pacientes con antecedentes familiares.

El estudio del metabolismo de los hidratos de carbono se realizará en mujeres con antecedentes familiares de diabetes ó con curvas patológicas durante el embarazo. A través de una determinación basal después de un desayuno estandar ó mediante una curva de glicemia.

Se estudiará la función hepática cuando existan antecedentes de hepatitis ó de procesos hepáticos que no llegan a contraindicar los anovulatorios.

Las pruebas de laboratorio que se realizarán serán las siguientes:

TRANSAMINASAS (GOT y GPT)

FOSFATASAS ALCALINAS

BILIRRUBINA TOTAL

GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA

PROTROMBINA

La gamma glutamil transpeptidasa esta siendo discutida, por su labilidad.

El estudio de los lípidos plasmáticos al igual que la detección de hipercoagulabilidad va dirigido a la prevención de los procesos tromboembólicos por su estrecha relación. El aumento de los lípidos

y de los ácidos grasos saturados de cadena larga están relacionados con un aumento de la incidencia de accidentes tromboembólicos y de arteriosclerosis.

Se estudiarán los lípidos plasmáticos y la coagulación cuando existan antecedentes familiares ó personales de:

HIPERLIPEMIAS

PROCESOS VASCULARES

PROCESOS TROMBOEMBOLICOS

El estudio del metabolismo lipídico consistirá en la determinación de:

COLESTEROL

TRIGLICERIDOS

LIPIDOGRAMA

LIPIDOS TOTALES

ACIDOS GRASOS SATURADOS DE CADENA LARGA

Esta última determinación aún no es posible realizarla de forma rutinaria en los laboratorios habituales.

Las pruebas de coagulación de que disponemos en estos momentos son muy poco específicas, tan poco que a veces no se modifican ni durante un proceso tromboembólico. Por tanto es inútil pedirles que sirvan como pruebas predictivas de un posible accidente tromboembólico al tomar anticoncepción hormonal.

Se están realizando estudios encaminados a hallar un tipo de pruebas más sutiles, más específicas capaces de cumplir el cometido que se desea.

En todo caso, pueden ser útiles las determinaciones de:

PRODUCTOS DE DEGRADACION DEL FIBRINOGENO (PDF)

FIBRINOGENO

ANTITROMBINA III

En estos momentos en el Hospital de San Pablo en colaboración con el departamento de coagulación, estamos llevando a cabo un estudio en el que se determinan:

SULFATO DE PROTAMINA

PDF

PLASMINOGENO

PLASMINA

α_1 ANTITRIPSINA

α_2 MACROGLOBULINA

INHIBIDORES DE LA ACTIVACION DEL PLASMINOGENO

PLACAS DE FIBRINA

CROMATOGRAFIA DEL FIBRINOGENO

ADHESIVIDAD PLAQUETAR

AGRGABILIDAD

ANTITROMBINA III

FACTOR 4 PLAQUETAR

Pero hasta que las técnicas de laboratorio no esten más sistematizadas y adecuadas, y las hipótesis más comprobadas es importante tener claro que no se debe malgastar el tiempo ni el dinero en pruebas inútiles que no hacen más que entorpecer la difusión y la utilización de la anticoncepción especialmente en las áreas más necesitadas de ella.

Una buena anamnesis y exploración, una correcta información a la mujer y un claro planteamiento de la problemática sexual de la pareja, son realmente los elementos fundamentales para poder realizar una buena anticoncepción.

BIBLIOGRAFIA SELECCIONADA

1. APELO, R.; VELOSO, J. (1975): Clinical experiences with ethinyl estradiol and d-norgestrel as an oral contraceptive. Fertil. Steril. 26/3 (283-288).
2. BEDOVA HEVIA, M. et al. (1977): Clinical experience with Norgestrel 0,15 mg. and Ethinyl Estradiol 0,03 mg. a new low dose oral contraceptive. Fertil. Steril. 28 (381)
3. BRAT, Th. (1974): Clinical trial with a new low oestrogen combined oral contraceptive. Curr. Med. Res. Opin. 2/8. (465-470)
4. DESAULLES, P.A.; KRAHENBRUHL, C. (1964): Comparison of the anti-fertility and sex hormones and their derivatives. Acta Endocr. 47 (444-456).
5. FAGERHOL, M. K.; ABILDAGAARDU, U. (1972): Concentration of Anti-trombin III during combined and progestogen-only oral contraceptive treatment. Obstet. Gynec. Scand. 51/4 (315-317)
6. FLAMIGNI, C.; JASONNI, V.M.; MELGA, C. (1974): La tecnica Anticoncezionale ormonale. Riv. Ital. Ginec. 55/1 (3-65).
7. FLODGAARD, D.; HELLEA, A.; JACOBSEN, M. (1975): Two oral contraceptives with the same gestagen and different estrogen: a controlled clinical trial. Contraception 12/1 (77-88).
8. GENNES, J.L.; TURPIN, G.; TRUFFERT, J. (1976): Vascular Disease and oral contraceptives: Familial hyperlipoproteinemias as predisposing factor. Diabetes and Metabolisme. 2 (81-86).
9. GOLDZIEHER, J. W. (1975): Comparative studies of ethinyl estrogens used in oral contraceptives I. Endometrial response. Amer. J. Obstet. Gynec. 122/5 (615-618).
10. GOLDZIEHER, J. W. (1977): Perspectives on the safety of steroidal contraceptives. Fertil. Steril. 28, (319).
11. GOLDZIEHER, J. W. et al. (1975): Comparative studies of the ethinyl estrogens used in oral contraceptives. II Antioviulatory potency. Amer. J. Obstet. Gynec. 122/5, (619-626).
12. GREENBLATT, R. B. (1967): Progestational agents in clinical practice. Med. Sci. 18, (37-49).

13. HOCHSTADT, B.; KOHANE, E. S. (1977): The effect of estrogens on Antitrombin III activity. Fertil. Steril. 28, (387).
14. INMAN, W. H. W.; et al (1970): Thromboembolic Disease and the steroidal content of oral contraceptives. A Report to the Committee on Safety of Drugs. British. Med. Jour. 2, (203-209).
15. INMAN, W. H. W.; VESSEY, M. P. (1969): Oral contraceptives and prophylaxis of thromboembolism. Lancet, 2, (699).
16. LAURITZEN, Ch. (1975): Ergebnisse auf dem gebiet der hormonellen Kontrazeptiva. Med. Welt., 26/11 (486-493).
17. LYON, F. A.; FRISCH, M. J. (1976): Endometrial Abnormalities occurring in young women on Long-Term Sequential oral contraception. J. Obst. Gynecol. 47, (639-643).
18. KELLEY, H. W.; et al. (1976): Adenocarcinoma of the Endometrium in women taking sequential oral contraceptives. J. Obst. Gynecol. 47/2, (1976).
19. KLEINMAN, R.L. Anticoncepción Sistémica. IPPF. Londres. 1974.
20. OBER, W. B.; BROSTEIN, S. B. (1967): Morfología Endometrial siguiendo la administración oral de Quinestrol: Reporte preliminar. Internat. J. Fertil. 12, (210-220).
21. ORAL CONTRACEPTIVES AND HEALTH. The Royal College of General Practitioners. Pitman Medical. London 1974.
22. PEEL, J.; POTTS, M. (1970): Textbook of Contraceptive Practice. Cambridge University Press.
23. ROLAND, M. et al. (1976): Estudio clinico de quinestrol en mujeres no fértiles. Fertil. Steril., 12, (4-7).
24. Segundo Simposio internacional sobre norgestrel. Consideraciones metabólicas acerca del uso de los anticonceptivos orales. Excerpta Médica.(1975).
25. SILVERBERG, S. G.; MAKOWSKI, E. L. (1975): Endometrial Carcinoma in women taking oral contraceptive agents. J. Obst. Gynecol., 46. (503-06).

26. THIERY, M.; et al. (1975): Clinical trial of a new oral contraceptive with a low oestrogen dosage. J. Int. Med. Res., 3/4. (279-283).
27. VESSEY, M. P.; DOLL, R. (1969): Investigation of relation between use of oral contraceptives and tromboembolic disease. A further report. British. Medical Journal, 2, (651-657).
28. WOUTERSZ, T.B.; (1975): Profile of a new low dose combination estrogen and progestogen oral contraceptives: a review of clinical studies. J. Reprod. Med. 15/3, (87-92).