

EFFECTOS COLATERALES DE USO DE ANOVULATORIOS EN MUJERES DE PUEBLOS JOVENES

Dr. HELI CANCINO IZAGUIRRE

OBJETIVO Y FUNDAMENTOS

Desde 1970 la Asociación de Trabajo Laico Familiar, una entidad particular sin fines de lucro, creada con el único fin de la promoción del núcleo familiar, lleva a cabo como uno de sus logros inmediatos, su Programa de Apostolado Laico Familiar, para la difusión de los conceptos de la Paternidad Responsable, desde el punto de vista de la moral cristiana; por tanto su acción está avalada por Convenios firmados con los Señores Obispos de cada una de las Diócesis en donde realizamos nuestra diaria labor.

Nuestro Programa tiene una labor dual: primordialmente Educativa y Médico Asistencial. En el Plan Educativo procuramos, por medio de charlas dialogadas, elevar el nivel de comprensión y entendimiento conyugal, transmitiendo conceptos para la mejor educación integral de los hijos; explicando el valor del respeto mutuo entre cónyuges, de padres a hijos y entre hermanos; prevención de la salud, especialmente de las enfermedades venéreas; charlas sobre drogas, alcoholismo y dos charlas médicas: una sobre cuidados de la madre gestante, evolución del embarazo y parto normal, y la segunda charla de reproducción humana, en la que tenemos oportunidad de informar sobre los distintos métodos de planificación familiar, sus ventajas, seguridad y efectos secundarios de cada uno de ellos. Estas charlas están motivadas, planificadas y llevadas a la práctica por un equipo de educadores que incluyen: abogado, médicos, psicólogo, profesores, educadoras familiares, trabajadoras sociales y matrimonios líderes de las comunidades en donde trabajamos, que por supuesto llegan a un número infinitamente mayor que lo que abarcamos en el Plan Médico Asistencial.

El Plan Médico se lleva a cabo en consultorios proporcionados por las mismas Parroquias o las Comunidades, y a las que denominamos Clínicas de Consulta Familiar y funcionan o funcionaron bajo nuestra dirección en los siguientes lugares:

Cuadro No. 1

UBICACION	LOCALIDAD	DIOCESIS
Parroquia Nuestra Señora de Guadalupe	La Perla	Callao
Casa Matriz del Obispado	Callao	Callao
Parroquia de los Sagrados Corazones de Jesús Y María	Reynoso	Callao
Parroquia María	Ricardo Palma	Prelat. Yauyos

Inmaculada Casa del Obispado	Huacho	Huacho
Parroquia Nuestra Señora del Rosario	Huarmey	Huaraz
Parroquia San Pedro Nolasco	Ventanilla	Callao
Consultorio de la Catedral	Tacna	Tacna
Centro de Salud Municipalidad	Acomayo	Ica
Local Comunal	La Tinguiña	Ica
Centro Salud Bonilla	San Joaquín	Ica
Centro Salud La Perla	Callao	Callao
Centro Salud Alberto Barton	La Perla	Callao
Centro Salud	Callao	Callao
Centro Salud	Puerto Nuevo	Callao
Centro de Salud Constitución	Callao	Callao
Hospital San José	Reynoso	Callao
Centro de Salud Playa Rímac	Callao	Callao
Centro Salud Santa Rosa	Santa Rosa	Callao
Club de Madres	Ciudad Naval	Callao
Local Comunal	Ciudad Pescador	Callao
Centro de Salud	Moyobamba	Chosica
Hogar de la Madre	Miraflores	Lima

MATERIAL Y METODO

En los 23 Centros de Consulta Familiar hemos atendido a 25,489 pacientes, que han completado 211,419 ciclos con anovulatorios, lo que nos da un promedio de 8.29 ciclos por paciente.

Cuadro No. 2

No. de Pacientes	Ciclos Consumidos	Promedio por Paciente
25,489	211,419	8.29

La condición para ser admitida en nuestro Programa de espaciamiento de embarazos es haber tenido un hijo recientemente, que tenga constituido un núcleo familiar y que se obligue a asistir con su cónyuge a las charlas educativas.

Puede llamar la atención que nuestro Programa, avalado por la Iglesia Católica, proporcione anovulatorios, pero dentro de los conceptos de Paternidad Responsable, se reconoce como un derecho de la pareja el determinar libremente el número de sus hijos de acuerdo a sus posibilidades, y al crearles una necesidad debemos proporcionarles la oportunidad de planificar el tamaño de su familia, y nosotros, como Programa de la Iglesia Católica, les ofrecemos los métodos naturales: ritmo y de Billings y en casos especiales tratamiento con anovulatorios en post parto inmediato y hasta un máximo de dos años del último parto, porque debemos proporcionar a la madre el reposo ovárico que por naturaleza debe corresponderle después de un parto, ayudado por el fenómeno de la lactancia, que hace más factible por el mecanismo hormonal que desencadena la persistencia por un tiempo variable en cada caso de la amenorrea y consiguiente falta de ovulación. Imitando a la naturaleza y basados en este concepto para evitar los escapes ovulatorios por un tiempo máximo como repito de dos años post parto.

Previo un examen clínico general para descartar probables enfermedades que contraíndican el uso de anovulatorios a saber: trastornos hepáticos graves, epilepsia,

diabetes, enfermedades tromboembólicas, várices muy acentuadas, hipertensión maligna, etc., se les efectúa un minucioso examen ginecológico y de senos, al mismo tiempo que se hace un despistaje de cáncer uterino por el método de Papanicolaou, aspecto interesante de nuestro Programa que llega a mujeres supuestamente sanas, en edad fértil y que no siempre tienen la oportunidad de concurrir a un centro hospitalario, menos a un consultorio particular, con este exclusivo fin.

DESPISTAJE DE CANCER GINECOLOGICO (PAPANICOLAOU)

Cuadro No. 3

Julio 1970 – Mayo 1975				
I – II	III	IV	V	TOTAL
9,750	132	41	9	9,932
98.17 ^o /o	1.33 ^o /o	0.41 ^o /o	0.09 ^o /o	100 ^o /o

Mayo 1975 – Diciembre 1977						
Normal	Inflamatorio	Sospechosos Displasias			Cáncer in Situ	TOTAL
		Leve	Moderada	Severa		
5,687 61.06 ^o /o	3,550 38.11 ^o /o	35 0.27 ^o /o	15 0.16 ^o /o	13 0.14 ^o /o	24 0.26 ^o /o	9,314 100 ^o /o

Como se ve en estos cuadros, hemos logrado, hacer en nuestras pacientes 19,246 Papanicolaous, encontrando un 1.35^o/o de sospechosos de neoplasia, cuyo análisis debe ser motivado de un trabajo especial.

Para asegurar la anovulación en estas pacientes, proporcionamos comprimidos cuya composición es la siguiente:

Diacetato de Etinodiol 1 mg. 21 comprimidos
 Mestranol 0.1 mg.
 y Fumarato Ferroso 75 mgs. 7 comprimidos

HISTORIA DE FECUNDIDAD

Estas 25,489 pacientes declararon 129,994 embarazos, que con una edad promedio de 26.9 años, le corresponde más de 5 embarazos por paciente a esta temprana edad, de allí la tremenda importancia de espaciar en estas pacientes los embarazos por lo menos.

HISTORIA DE EMBARAZOS

Cuadro No. 4

No. de Pacient.	Prom. Edad	No. de Embaraz.	Prom. Embar.	No.	Niños Vivos Prom.	o/o	Niños muertos		Abortos No.	o/o
							No.	o/o		
25,489	26.9	129,994	5.1	106,075	4.2	81.6	14,039	10.8	10,010	7.7

Es realmente llamativo, si nosotros observamos el siguiente cuadro, en el que vemos que al no existir una planificación razonable de la familia, actualmente nuestras pacientes llegan al final de su época reproductiva con un promedio de por lo menos 7 hijos vivos y que la:

3/4 partes del volumen de ingresadas se encuentran con edades que fluctúan entre los 25 y los 39 años de edad y que aproximadamente ya tienen un promedio de 6 niños vivos al ingresar a nuestro Programa.

DISTRIBUCION DE HIJOS POR EDAD DE PACIENTES

Cuadro No. 5

EDAD	PACIENTES		HIJOS VIVOS	
	No.	%	No.	Prom
19 ó menos	2,767	11.3	4,705	1.7
20 - 24	6,955	28.4	19,478	2.8
25 - 29	6,808	27.8	30,594	6.0
30 - 34	4,604	18.8	27,782	6.0
35 - 39	2,645	10.8	18,192	6.9
40 ó más	710	2.9	5,325	7.5

RESULTADOS

He querido presentar primero un bosquejo general de las pacientes que atendemos en los Pueblos Jóvenes, para entrar específicamente al tema que el Comité Científico de nuestra Sociedad me ha pedido para esta sesión. Me referiré estrictamente a lo que nosotros en nuestra práctica diaria en estos consultorios observamos y recolectamos de nuestras pacientes. Debemos declarar con honestidad personalmente las causas de cada uno de los efectos colaterales que el anovulatorio que usamos produce en nuestras pacientes y sólo nos referiremos a la frecuencia de su presentación y cuya fisiopatología en el mecanismo de su producción adaptamos, de acuerdo a trabajos de investigación más detallados e interesante efectuados en países desarrollados, y seguro estoy, es por todos ustedes conocido.

Los efectos colaterales de los estrogénicos que usamos lo dividimos en dos grandes capítulos: los que inciden en el ciclo menstrual propiamente dicho y lo denominamos efectos colaterales menstruales y aquellos que pueden afectar al organismo femenino en general y que en gran parte pueden ser atribuidos a los anovulatorios, aunque muchos de ellos también pueden ser producidos por otros fármacos tomados simultáneamente o afecciones orgánicas que no tienen relación con los anovulatorios, pero que cuando la mujer toma estrogénicos prefiere atribuirlos a ellos, así como también debemos dejar constancia que muchos síntomas son prácticamente inducidos mensualmente por tales manifestaciones, que de otra forma habrían pasado inadvertidos.

EFFECTOS COLATERALES MENSTRUALES

Como ya lo estableció Diczfalusy, el mecanismo de acción de las drogas anticonceptivas para inhibir principalmente la ovulación es por la vía del sistema hipotálamo-pituitario; pero la anovulación no es el único requisito indispensable, ya que los factores ováricos, tubarios, endometriales y cervicales pueden modificarse por la acción de estas drogas y ser capaces de impedir el embarazo. Así múltiples trabajos ya han dejado establecido que:

1º Existe inhibición de la ovulación por efecto antigónadotropo.

a) Así vemos que a dosis suficientes de estas combi-

naciones de estrógenos y gestágenos se frena la secreción de F.S.H., del lóbulo anterior de la hipófisis, retrasando así en forma indirecta el crecimiento y la maduración folicular e impidiendo con ello la ovulación.

b) El componente gestágeno parece bloquear fundamentalmente la formación o secreción de la hormona luteinizante (L.H.), por lo que en la segunda mitad del ciclo anovulatorio artificial no se encuentra por lo general cuerpos amarillos.

2º **Acción sobre los ovarios.**- Una acción directa sobre los ovarios que probablemente se produzca por modificación de la formación ovárica de esteroides a través de una acción sobre el metabolismo de la gónada; por este procedimiento quedaría disminuida la capacidad de respuesta del ovario frente a la gonadotropía. Goldziehr y col. encontraron que el 6.8% de pacientes tuvieron ovulación a pesar del tratamiento anti-concepcional, sin embargo no hubo embarazos, lo que habla en favor de la existencia de otros mecanismos complementarios que impedirían la concepción, con los que denominaron factor endometrial y factor cervical.

3º **Factor Endometrial.**- Parece no proporcionar circunstancias favorables para la nidación ovular. Al cuarto día del tratamiento hay una actividad secretora anticipada y el estroma posee una relativa riqueza nuclear y en la segunda mitad del ciclo permanecen las glándulas inactivas, sin experimentar una transformación secretora total y el estroma o bien conserva su riqueza nuclear, o bien se edematiza.

4º **Factor Cervical.**- Hay una falta de penetración espermática a partir del 7º al 10º día de tratamiento, por alteraciones en el moco, producidos especialmente por los gestágenos de los contraceptivos orales.

Estos cambios histoquímicos nos explican muchos de los signos y síntomas menstruales que a continuación exponemos.

EFFECTOS COLATERALES: MENSTRUALES

Cuadro No. 6

TOTAL	CICLOS 211,419	Porcentaje %
Hipomenorrea	49,176	23.26
Dismenorrea	18,605	8.80
Sangrado intermenstrual	12,727	6.02
Hipermenorrea	11,226	5.31
Amenorrea	7,505	3.55
Manchado intermenstrual	5,349	2.53
Menometrorragia	909	0.43
Hemorragia por supresión	275	0.13
Total Quejas y Ciclos	105,772	50.03

De los 211,419 ciclos tabulados se quejan de hipomenorrea casi en la cuarta parte de los ciclos (23.26%) debido al efecto que anotamos tienen los estrogénicos

sobre el endometrio; luego en proporción menor al 9^o/o de los ciclos las pacientes se quejan de dismenorrea (dolor abdominal intramenstrual, etc.); sangrado intermenstrual, e hipermenorrea en proporción similar de acuerdo al tenor hormonal de los anticonceptivos, la sensibilidad personal, y los caracteres hormonales de cada una de las pacientes; el llamado "spotting" de los ingleses o manchado intermenstrual en un 2 1/2^o/o de los ciclos. La amenorrea que suele producirse durante la contracepción oral es uno de los síntomas que preocupa mucho a las pacientes y se ha presentado en el 3.55^o/o de los ciclos. Este síntoma inclusive parece permanecer y aún aumentar al suspender la medicación oral contraceptiva hasta en un 9.3^o/o de las pacientes según Golditch y que paralelamente también encuentran aumento de la anovulación de 4 al 13^o/o en la "era de la píldora" post supresión anticoncepción oral (Grant).

Maqueo, ha podido comprobar que el endometrio se hace anormal tras una utilización prolongada de contraceptivos, constatando que después del uso de estos preparados durante 32 ciclos en endometrio es normal en un 62^o/o de los casos, mientras que a los 88 ciclos de tratamiento sólo lo es en el 41^o/o de las pacientes. En estos endometrios se comprueba la presencia de edema durante la totalidad del ciclo. Al cabo de muchos meses de tratamiento las glándulas se hace completamente atroficas, carentes de secreción y el estroma es más compacto, con un mayor grado de fibrosis. Las arteriolas espirales desaparecen; la fibrosis podrían extenderse hasta alcanzar todo el endometrio y de este modo las hormonas no tendrían ninguna influencia sobre el mismo. También cambios histológicos que se han observado en los ovarios semejantes al que se encuentran en el Síndrome de Stein-Leventhal (ovarios microquisticos, escleroquisticos, degeneración hialina de los vasos de primer o segundo grado, engrosamiento de la albugínea) (Steptoe), explicarían la amenorrea y anovulación en la contracepción oral. Ten Berge ha observado una degeneración promedio del 65^o/o de los vasos primarios y secundarios, frente aun 12 a 16^o/o en las pacientes de la misma edad que no utilizaban contraceptivos hormonales; afirmando también que los vasos uterinos se hacen fibrosos durante la utilización de contraceptivos orales. Todos estos cambios serían debidos a los progestágenos.

La transformación de los vasos podrían igualmente explicar la fibrosis de los ovarios, así como la hipertensión arterial que en ocasiones se produce al utilizar la contracepción oral. Afortunadamente al interrumpir la contracepción los vasos se vuelven hacer permeables y aparecen nuevas ramas colaterales.

Todos estos desórdenes menstruales son reversibles al suspender la contracepción oral y desde el punto de vista de una fertilidad futura quizá lo que más preocupe y constituye problema es justamente la amenorrea con anovulación en cuyo caso debemos tener la siguiente conducta:

- Una expectativa vigilante: ya que en la mayor parte de los casos se restablece el ciclo espontáneamente, con ovulación en el 14^o/o de amenorreas de un año de duración por ejemplo.
- Administración de LH-RH (GnRH: factor liberador

decapolipéptido. Doume: 25-50 gamas, los niveles de LH de plasma se elevan de 6 a 10 veces.)

- Administración de los derivados de la ergocriptina (3 a 9 mg. por día).
- Si no se desea un nuevo embarazo, tratamiento paliativo.

Es recomendable suspender los anovulatorios cada 2 ó 3 años, comprobar la aprición espontánea de ciclos ovulatorios, cuando se piensa en futuras gestaciones, aunque después se reanude la contracepción oral.

Asi mismo creemos que en mujeres jóvenes que previamente no hayan probado su fertilidad, que tenían irregularidades menstruales y entran en amenorrea al usar contraceptivos orales debe suprimirse este tratamiento.

EFFECTOS COLATERALES: SEGUNDARIOS

Es indudable que la cefalea es el síntoma secundario predominante en nuestras pacientes que toman anovulatorios orales, habiéndose presentado en casi el 17^o/o de los ciclos y es un síntoma persistente que no desaparece con la continuidad de la medicación, como sucede con otras manifestaciones y una de sus causas puede ser el aumento de la hipertensión arterial que suele producirse con la contracepción oral, subiéndose la presión sistólica en 5 a 7 mm. y de 1 a 3 mm. la diástolica. Las usuarias tienen una probabilidad 6 veces mayor de tener presión arterial elevada que las no usuarias y que desaparece a los 3 meses como máximo de suprimida la contracepción oral.

EFFECTOS COLATERALES: SEGUNDARIOS

Cuadro No. 7

TOTAL	Pacientes 25,489	Ciclos 211,419	Porcentaje 100 ^o /o
Cefalea		35,434	16.76
Intestinales		20,000	9.46
Molestias abdominales		15,116	7.15
Leucorrea		6,934	3.28
Mareos		5,581	2.64
Decaimiento		5,328	2.52
Nerviosismo		4,947	2.34
Varices		1,903	0.90
Cloasma		1,353	0.64
Visión Borrosa		1,205	0.57
Calambres		1,142	0.54
Ictericia		85	0.04
Otros		4,123	1.95
Total Quejas en Ciclos		103,152	48.79

La cefalea junto con el nerviosismo (2.34^o/o), mareos (2.64^o/o), visión borrosa (0.57^o/o), decaimiento (2.52^o/o), pueden atribuirse a transtornos en el sistema nervioso.

Luego en la proporción que vemos: intestinales (9.46 %), molestias abdominales (7.15%), ictericia (0.04 %), etc., como quejas gastrointestinales ya cobran menor importancia en cuanto a su frecuencia; destacándose los trastornos hepáticos y entre ellos la ictericia especialmente presente en mujeres que tienen una historia de ictericia anterior o prurito del embarazo. Aunque los anovulatorios orales modifican la función excretoria, concentraciones de enzimas y en alguna forma la estructura intracelular, estos cambios parecen ser reversible cuando las drogas se discontinúan. Ya que es teóricamente posible que las hormonas esteroideas puedan estimular el crecimiento de tumores, tanto como de otras anomalías al hígado, sería prudente para las mujeres con masas palpables en el abdomen no usar anticonceptivos orales.

Así mismo los anticonceptivos orales parecen estar asociados en una mayor incidencia de colecistitis y coledocitis (aproximadamente el doble: 158 por 100,000 mujeres que usan anticonceptivos orales, que aquellas que no usan, 79 por 100,000). Siempre los esteroides sexuales reducen la cantidad de la excreción de bilis por la vesícula biliar, es posible que en algunas usuarias la excreción de colesterol sea reducida y que se acumule y precipite en la vesícula. Dependería esto del lapso del uso del contraceptivo oral y la cantidad del progestágeno.

Entre nuestras pacientes no hemos podido detectar fenómenos tromboembólicos, frecuente en países desarrollados y que son atribuidos, generalmente, al factor estrogénico de los contraceptivos orales; de allí la tendencia y la recomendación de usar cada vez menos cantidad de los mismos en los contraceptivos orales. Se cree que las usuarias de anovulatorias tienen riesgos de desarrollar desórdenes tromboembólicos, con una frecuencia de 5 a 10 veces mayor que las no usuarias, agravándose esto por la edad, raza y hábito de fumar. Las mujeres que atendemos no fuman, la mayoría tienen edades entre los 20 y 34 años y son de raza mestiza. Tenemos entre nuestras pacientes, incluso con grandes várices que no presentan trastornos de este orden, pero son controladas muy de cerca.

En nuestras mujeres humildes de Pueblos Jóvenes, poco podemos investigar sobre la repercusión psicológica de la anticoncepción hormonal, ya que ellas sólo buscan espaciar sus embarazos, dada la presión económica, especialmente, a que están sometidas. Por lo mismo, también es difícil valorar el estado de la libido mientras usan contraceptivos orales, pues para casi la totalidad de ellas la relación sexual es una actividad tomada como obligación para satisfacer al marido.

Sabemos que en países desarrollados, las mujeres que tienen una actitud negativa hacia el sexo, son las que tuvieron mayores problemas con la píldora, reportaron un mayor grado de sentimientos negativos, depresión, disminución de la libido, etc., mientras que aquellas que aceptan la sexualidad fueron las usuarias más satisfechas.

Rose dice, la toma de estrógenos contenidos en la píldora y la que se administra durante la menopausia puede conducir a una alteración del metabolismo del triptófano, el cual se considera que es producido por una insu-

ficiencia de Vitamina B6. Esta insuficiencia a su vez daría lugar a depresión, inestabilidad 250 miligramos diarios de piridoxina (B6) durante cierto período de tiempo.

La variabilidad de peso en nuestras pacientes no es significativa y no sobrepasan de 1 a 2 kilos en más o menos, generalmente.

No tenemos tabulado tampoco, malformaciones fetales en quienes se quedaron embarazadas tomando anovulatorios o inmediatamente después de suspenderlos. Sin embargo, últimamente, se hace mucho hincapié en que una mujer usuaria de anticonceptivos hormonales por cierto tiempo que no debe gestar antes del tercer mes de suspender los anovulatorios, parecería que existe alteraciones cromosómicas en los primeros óvulos que emite y que la exposición de esteroides sexuales durante el embarazo puede aumentar la incidencia de reducción de miembros (incluyendo la ausencia de brazos, piernas, dedos de las manos y de los pies) y otras anomalías vertebrales, anales, cardíacas, traquiales y del recto, particularmente asociado a los progestágenos administrados como prueba del embarazo. Como los investigadores han señalado, estas madres han podido tener un sistema reproductivo hiperactivo a alguna clase de desequilibrio hormonal, que fue afectado adicionalmente por hormonas exógenas. En cualquier caso parece prudente discontinuar las pruebas hormonales del embarazo (7 nacimientos con tales anomalías, entre los 10,000 embarazos accidentales que ocurrieron por un millón de usuarias de anticonceptivos orales por año).

ABANDONOS

El 28.13% de nuestras pacientes abandonaron el Programa en los 6 primeros meses, siendo la mayor incidencia las que no regresaron después del primer ciclo (19.53%), haciendo notar que solamente menos del 1.0% de ellas es por síntomas o efectos secundarios a la toma anovulatoria. Los embarazos que figuran no es por falla del método sino que al visitarlas para averiguar la causa de su inasistencia a la consulta nos encontramos que ya están embarazadas, porque no siguieron tomando los anticonceptivos orales.

CUADRO DE ABANDONOS

Cuadro No. 8

En los primeros seis meses:	28.13%
CAUSAS	%
No regresan	19.53
Inconvenientes	3.81
Embarazo (No toman Ov. 28)	2.83
Síntomas	0.86
Temor	0.49
Oposición del esposo	0.49
Desea tener otro hijo	0.12
	28.13

A pesar de estos inconvenientes, al igual que en el resto del mundo la contracepción oral sigue siendo en nuestro medio la de mayor aceptación, considerándose que

en el mundo actualmente deben tomar anovulatorios unos 60 millones de mujeres.

Es indudable que la contracepción oral tiene muy grandes ventajas; rebasan con largueza los efectos secundarios: la seguridad del método, el mayor de todos; lo que permite a nuestras pacientes espaciar sus embarazos, dándole la oportunidad a recuperarse de su maternidad anterior y estar en mejores condiciones para cumplir a cabalidad su papel de madre, cuidando al recién nacido y como mujer con su esposo, sin el temor de otro embarazo inmediato. Además sabemos que se obtiene un gran beneficio en las irregularidades de la menstruación, tanto en su presentación, como en los casos de hipermenorrea, en la disminución de los casos de dismenorrea, en la mejoría de los casos de endometriosis, de algunos neoplasmas benignos de útero y ovarios. El ahorro de sangre por las menstruaciones menos abundantes, favorece los casos de anemia crónica tan frecuente en nuestra gente.

BIBIOGRAFIA

1. Jacqueline Saulany y Col. ANTICONCEPTIVOS INYECTABLES MENSUALMENTE, Revista Obstetricia y Ginecología. Venezuela Vol. XXXV - No. 1, 1975, Pág. 85.
2. Pedro Guzmán LI. Revista de Obstetricia y Ginecología, Venezuela, Vol. XXX, No. 3, 1970, Pág. 371.
3. Fanard, A. y Picazzo, J.S. AMENORREA y ANOVULACION TRAS EL EMPLEO DE CONTRACEPTIVOS HORMONALES: Reproducción Vol. 3 No. 1 y 2, Pág. 57, 1976.
4. Informes Médicos, Serie A, Número 2, 1976. Centro Médico de la Univerisdad de George Washigton.
5. Helí Cancino I., Guillermo Tagliabue M., Uso de Anovulatorios Orales en los Pueblos Jóvenes de la Gran Lima, 1968. Congreso Nor Peruano de Gineco-Obstetricia 1969. Trujillo.