

PRUEBAS BIOLÓGICAS Y ANOVULACION IATROGÉNICA

Trabajo presentado por la Fundación para Investigaciones Hormonales al VII Congreso Colombiano de Obstetricia y Ginecología.

*Dr. Jaime Ramírez Sánchez**
*Dra. Laura Rojas Rodríguez***
*Dr. Armando Lozano Carrillo****
*Dr. Heliodoro Nájuez Burbano*****

Introducción

La comunicación, por parte de diversos autores, de severas afecciones hepáticas (5, 14, 6, 2, 8, 15, 30, 3, 29, 21, 1) y accidentes trombo-embólicos consecutivos a la administración de compuestos anovulatorios orales (19, 18, 24, 20) ha creado una controversia que, hasta el momento, parece no estar aún completamente dirimida, ya que otros investigadores, de diferentes países, apoyados en la observación de series grandes de pacientes, tratan de demostrar la inocuidad de la terapéutica anovulatoria oral sobre el hígado y su funcionalismo (4, 36, 26, 31, 35, 27, 16, 28, 9, 32, 22) así como sobre los sistemas vascular y de coagulación (9, 7, 11, 13, 33, 17, 10). Este desacuerdo nos ha estimulado a emprender y proseguir el estudio del efecto de este tipo de medicación en nuestro medio, en vista de que, en la producción de los trastornos anotados han sido involucrados factores diversos, llegando hasta los de carácter étnico (34).

En un informe preliminar presentado por nosotros con ocasión de la Tercera Reunión Anual de la Socie-

dad Colombiana de Endocrinología, que tuvo lugar en la ciudad de Popayán en diciembre de 1966 (23), nos referimos al estudio de la función hepática en un grupo de 24 pacientes sometidas a terapia anovulatoria en la Fundación para Investigaciones Hormonales. Estas pacientes recibieron dos tipos de asociaciones estrógeno-progestágeno: el compuesto SH-70840, que contiene 0.050 mgrs. de etinil-estradiol + 1 mgr. de acetato de etinil-nortestosterona, y el compuesto SH-70876, que contiene 0.075 mg.s. de etinil-estradiol + 1 mgr. de acetato de etinil-nortestosterona. En aquella oportunidad se informó sobre los resultados de las pruebas obtenidos al primer trimestre de tratamiento, comparándolos con los resultados preterapéuticos.

* Profesor Asociado, Dpto. Obst. y Ginecol. Fac. Med. Univ. Nal.

** Residente de IV año. Asistente de Investigación Dpto. Obst. y Ginecol. Fac. Med. Univ. Nal.

*** Residente de IV año. Asistente de Investigación. Dpto. Obst. y Ginecol. Fac. Med. Univ. Nal.

**** Instructor Asistente. Dpto. Obst. y Ginecol. Fac. Med. Univ. Nal.

En la presente comunicación damos cuenta de los resultados obtenidos en las pruebas de función hepática en las primeras 34 pacientes que han completado un año de tratamiento con los compuestos citados en nuestro informe preliminar. En estos 34 casos se realizaron estudios de coagulación, cuyos resultados nos permitimos también incluir en el presente trabajo. Los controles se efectuaron con intervalos trimestrales. En grupo aparte consignamos los datos correspondientes a los estudios de coagulación y función hepática de una serie de 17 pacientes sometidas a tratamiento anovulatorio con el compuesto SH-70850, que contiene 0.050 mgrs. de etinil-estradiol + 0.50 mgrs. de norgestrel, nuevo gestágeno resultante de la sustitución del grupo metilo, común a la mayoría de los progestágenos orales, por un grupo etilo angular en el carbono 13 del núcleo esteroide. Por haber comenzado el estudio de este compuesto con posterioridad a los dos primeros, los resultados que presentamos se refieren tan solo a los controles realizados al cabo del primer trimestre de tratamiento.

Material y métodos

El criterio de selección de las pacientes de este estudio fue expuesto en nuestro informe preliminar (23) y, hasta la fecha, no se ha modificado. Se han elegido pacientes entre 20 y 35 años de edad, hospitalizadas en el Instituto Materno Infantil de Bogotá y en puerperio inmediato, descartándose todos aquellos casos con antecedentes de patología hepato-biliar, toxemia gravídica y enfermedad trombo-embólica o várices prominentes. En el curso del primer mes del puerperio se elabora la historia clínica especializada y se realizan los exámenes de laboratorio previos a la medica-

ción. Estos exámenes son: Colpocitología tumoral, cuadro hemático completo, examen parcial de orina, estudio de coagulación sanguínea, velocidad de eritrosedimentación, curva de tolerancia a la glucosa, proteinemia y yodoproteinemia. Como pruebas de función hepática se han efectuado las siguientes: bilirrubina directa, bilirrubina total, turbidez al timol, transaminasa glutámica oxalacética (S. G. O. T.), transaminasa glutámica pirúvica (S. G. P. T.), fosfatasa alcalina y retención de bromosulfaleína.

Las pruebas efectuadas en el estudio de la coagulación sanguínea fueron las siguientes:

1º Tiempo de coagulación, en vidrio, como medida global de la coagulación.

2º Tiempo de sangría, para estudio del factor vascular y funcionamiento plaquetario.

3º Tiempo parcial de tromboplastina (cefalina), para estudio de los factores que intervienen en la generación endógena de protrombinasa (XII, XI, X, IX, VIII y V).

4º Tiempo y porcentaje de protrombina, para estudio de los factores X, VII, V y II.

5º Se observó la retracción del coágulo, su forma y tamaño, como prueba para funcionamiento de plaquetas y estimación cualitativa de fibrinógeno y fibrinolisinasa.

Tanto las pruebas de función hepática como los estudios de coagulación han sido hechos en la Unidad de Hematología del Hospital San Juan de Dios, de Bogotá, a cargo del Profesor César Mendoza Posada, a quien manifestamos nuestro agradecimiento por su decidida y valiosa colaboración.

Al día vigésimo-octavo del puerperio, y tratando de eliminar la posibilidad de un nuevo embarazo antes de la iniciación de la medicación, inducimos la menstruación por medio de la administración de dos tabletas de un compuesto que contiene 10 mgrs. de acetato de noretisterona + 0.02 mgrs. de etinil-estradiol (Duogynon). Al primer día del sangrado obtenido por este medio iniciamos la terapéutica, para la cual constituimos inicialmente dos grupos de pacientes: uno recibió el compuesto SH-70840, a la dosis de un comprimido diario durante 21 días; el segundo grupo recibió el preparado SH-70876, siguiendo el mismo esquema terapéutico del compuesto anterior. A partir del segundo ciclo las pacientes continuaron el esquema 21-7-21, es decir, tres semanas de tratamiento por una semana de descanso. El grupo de 17 pacientes que ha recibido el compuesto SH-70850 ha sido sometido a las mismas normas de estudio y tratamiento de los grupos anteriores pero, por haber comenzado las observaciones con este último compuesto hace apenas pocos meses, incluimos únicamente los datos obtenidos al primer trimestre de control, comparándolos con los valores iniciales pre-terapéuticos.

Resultados

Los resultados obtenidos en las diferentes pruebas, tanto de función hepática como de coagulación, han sido condensados en las gráficas que a continuación incluimos. Estas han sido, a su vez, agrupadas por pruebas para facilitar su comparación. Las curvas representan los promedios de los valores hallados en los distintos controles, habiéndose eliminado de las ilustraciones las desviaciones típicas, las cuales, por la baja casuística y la considerable dispersión de los

datos, restarían claridad a las gráficas además de ser poco representativas estadísticamente. Por otra parte, los resultados obtenidos en casi todas las pruebas fluctuaron dentro de los límites establecidos como normales, a excepción de la prueba de turbidez al timol, a la cual nos referiremos en forma especial.

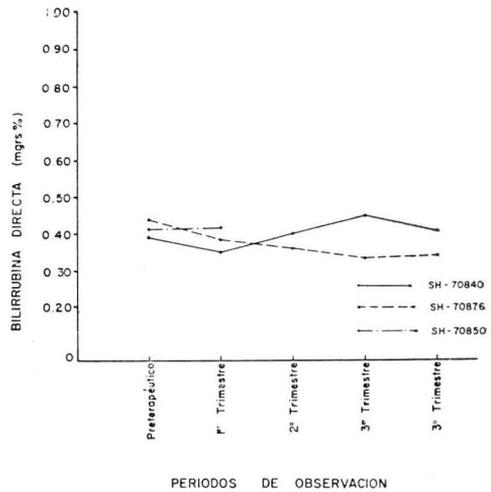


FIGURA Nº 1

Bilirrubina directa: En la gráfica comparativa de los tres compuestos empleados en este estudio no se observan valores fuera de los límites normales. Se anota que con el compuesto SH-70840 hubo un discreto ascenso en relación con el valor inicial, en tanto que con el compuesto SH-70876 el comportamiento fue inverso al anterior. Con el compuesto SH-70850 no se obtuvo modificación alguna.

Bilirrubina total: (Fig. 2). No se observan en los valores promedios de esta prueba hallazgos patológicos. Llama la atención sin embargo, que en la serie de pacientes que recibió el compuesto SH-70876 se encontraron cifras en el examen pre-terapéu-

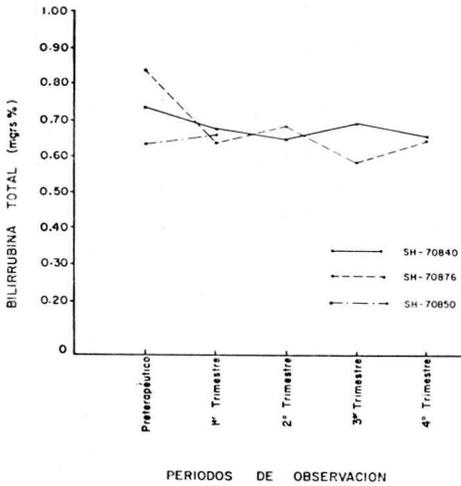


FIGURA Nº 2

tico que oscilaron entre 1.25 y 1.60 mgrs.% para normalizarse a partir del segundo trimestre de tratamiento.

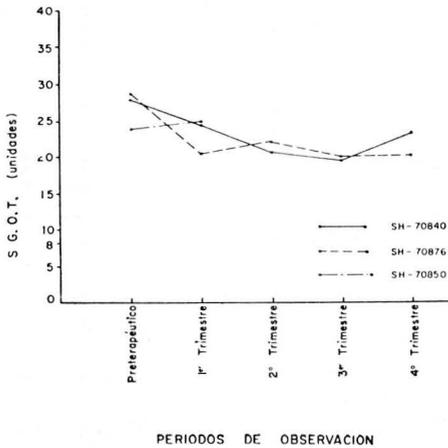


FIGURA Nº 3

Transaminasas glutámico - oxalacética y pirúvica (S.G.O.T. y S.G.P.T.). (Figs. 3 y 4). Las cifras promedio halladas están todas dentro de los límites de la normalidad en los tres compuestos estudiados.

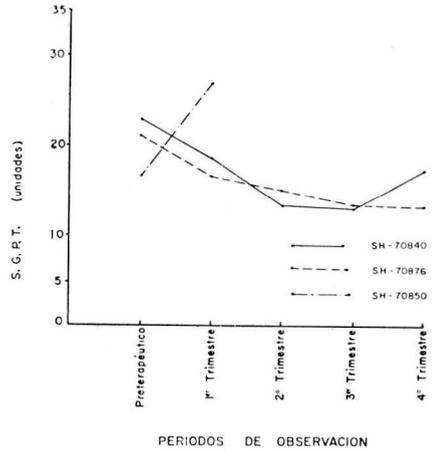


FIGURA Nº 4

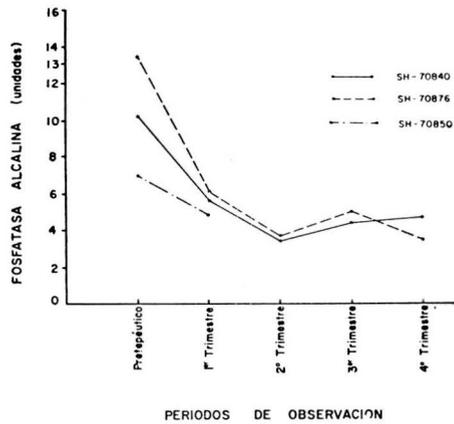


FIGURA Nº 5

Fosfatasa alcalina: (Fig. 5). Como era de esperar por tratarse de mujeres en puerperio, los niveles de fosfatasa alcalina encontrados en los exámenes preterapéuticos registraron cifras considerablemente elevadas, aún por encima de los límites normales, las cuales descendieron al cabo del primer trimestre de ingestión de las sustancias en estudio.

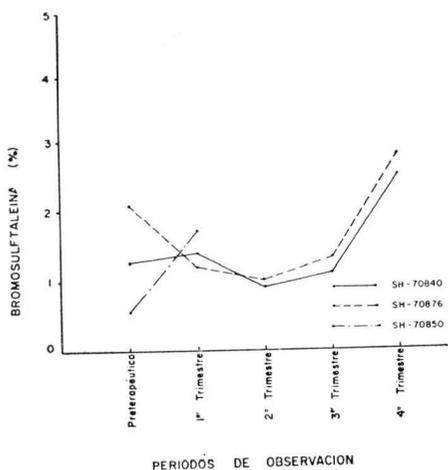


FIGURA Nº 6

Bromosulfaleína: (Fig. 6). Si bien los niveles de retención de bromosulfaleína no sobrepasaron los límites normales, se puede observar en los tres preparados una moderada tendencia al aumento en relación con el valor inicial.

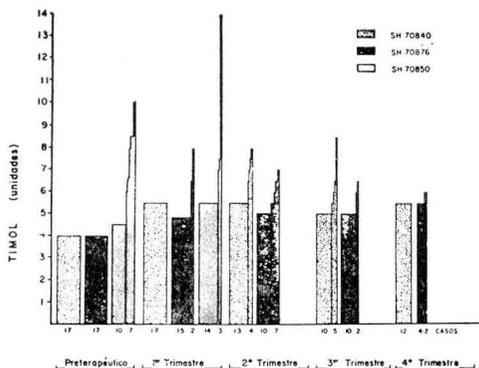


FIGURA Nº 7

Turbidez al timol: (Fig. 7). Se observa aumento marcado especialmente al segundo trimestre de medicación en los compuestos SH-70840 y SH-70876. Con el primero se notó elevación por encima de los niveles normales en el 23% de los casos contro-

lados; con el segundo el ascenso ocurrió en el 41% de los casos.

Es de anotarse que esta es la única prueba de función hepática que ha revelado variaciones patológicas en el curso de la medicación con compuestos anovulatorios de asociación es-

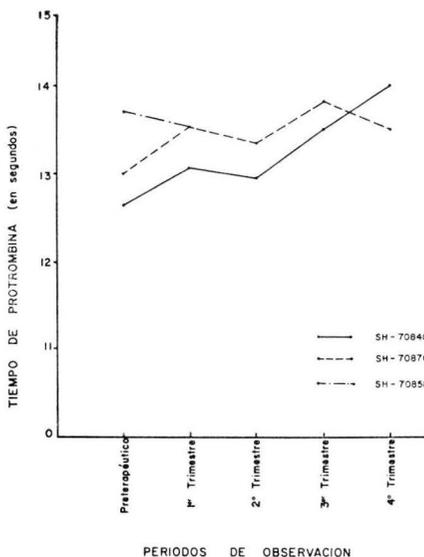


FIGURA Nº 8

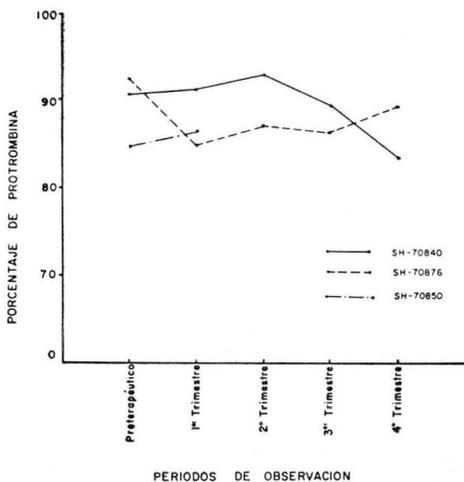


FIGURA Nº 9

trógeno-progestágeno, razón por la cual consideramos de interés tener en cuenta este hecho en estudios ulteriores.

Tiempo y actividad de protrombina (%). (Figs. 8 y 9). En las curvas de los valores promedios correspondientes a estas pruebas se puede observar un discreto descenso en la actividad y ascenso en el tiempo de protrombina con el preparado SH-70840, hallazgo que concuerda con las experiencias de Ludwig (17). Con los compuestos SH-70876 y SH-70850 no se obtuvieron alteraciones significativas.

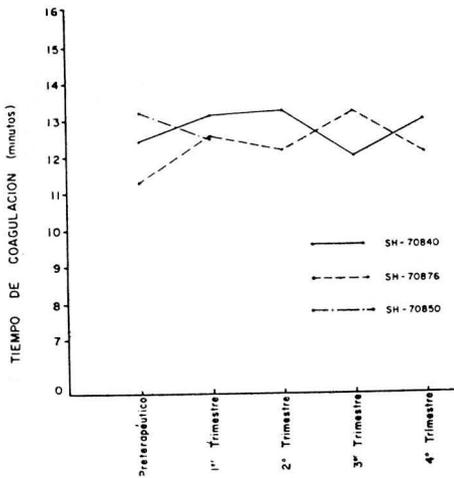


FIGURA Nº 10

Tiempos de coagulación y sangría: (Figs. 10 y 11). El tiempo de coagulación no presenta alteraciones en la gráfica de sus niveles promedios con ninguno de los tres compuestos. Al discriminar, sin embargo, los casos estudiados, se observan valores que fluctúa nentre 15 y 20 minutos, tanto en los exámenes preterapéuticos como en los controles posteriores. En cuanto al tiempo de sangría, se nota un acortamiento en sus valores pro-

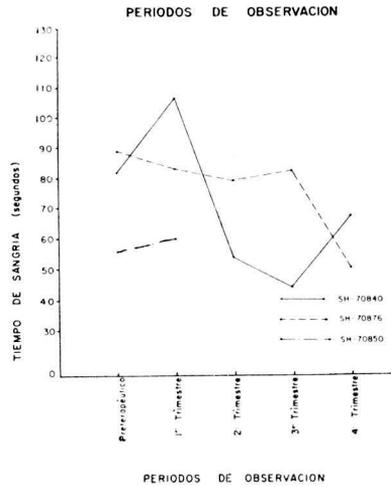


FIGURA Nº 11

medios hasta alcanzar los treinta segundos.

Tiempo de cefalina (Tiempo parcial de tromboplastina): (Fig. 12). Solamente con el producto SH-70876 se observaron modificaciones en los valores promedios del tiempo de cefalina, alcanzándose cifras de 40 segundos (Normal de 40-80 segundos).

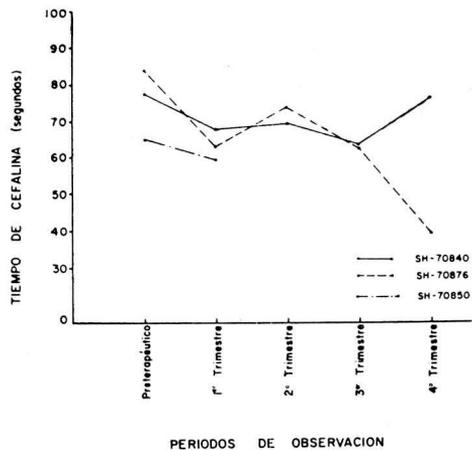


FIGURA Nº 12

En el análisis discriminado de los casos se encontraron valores preterapéuticos superiores a lo normal en el 52,9% de los casos; al segundo trimestre esta proporción se había reducido al 17,6% para llegar al 5,9% en el tercero y cuarto trimestres de control. En un caso el tiempo de cefalina descendió al cuarto trimestre a 18 segundos, con un tiempo de sangría de 45 segundos y demás pruebas de coagulación dentro de la normalidad.

Comentarios

Hasta la fecha de elaboración de la presente comunicación han terminado un año de tratamiento 131 pacientes, 63 con el compuesto SH-70840 y 68 con el compuesto SH-70876. De acuerdo con el plan inicial de este estudio, la tercera parte de estas pacientes deberían tener exámenes completos de función hepática y coagulación, pero por factores tales como molestias ocasionadas por los exámenes repetidos, dificultades de índole socio-económica y doméstica, etc., únicamente podemos presentar 34 casos con los preparados arriba mencionados.

Respecto de la función hepática, no hemos observado con la prueba de retención de bromosulfaleína, para algunos la más sensible (15), alteraciones significativas por encima de los valores normales aunque si una tendencia discreta a su ascenso con los tres compuestos estudiados. Las transaminasas en nuestras series, a diferencia de lo observado por los autores escandinavos, no mostraron modificaciones sugestivas de lesión parenquimatosa hepática. La prueba de turbidez al timol, inespecífica pero indicadora también de lesión hepatocelular y parenquimatosa, se reveló como la más sensible en nuestro es-

tudio, mostrando niveles superiores a lo normal en el 23% de los casos tratados con el compuesto SH-70840 y en el 51% de los casos correspondientes al compuesto SH-70876. Lamentamos no haber complementado estas observaciones con biopsias hepáticas, pero consideramos este procedimiento demasiado agresivo para ser empleado en pacientes asintomáticas. El comportamiento de la prueba de fosfatasa alcalina y la función de regeneración que ella entraña, no parecen estar influenciados por la medicación estrógeno — progestágeno; tampoco se observaron niveles altos que nos induzcan a pensar en la producción de trastornos de tipo colestático (29, 3). Los valores registrados con la titulación de bilirrubina directa y total fueron normales, lo cual está de acuerdo con los datos obtenidos con la prueba de la fosfatasa alcalina en cuanto a colestasis se refiere.

Comentario especial nos merece el caso correspondiente a la historia A-308. En esta paciente, por deficiencia involuntaria en la anamnesis, se inició la medicación con el preparado SH-70850 a pesar de registrar valores preterapéuticos en la prueba de turbidez al timol y en la transaminasa glutámico-pirúvica superiores a lo normal. Al cabo del primer trimestre de tratamiento se notó aumento de las cifras en las pruebas mencionadas así: Turbidez al timol 14 U. y S. G. P. T. 104 U., razón por la cual se suspendió la medicación anovulatoria. Profundizando la anamnesis se obtuvo el dato de que esta mujer había padecido de hepatitis, al parecer de tipo viral. Esta observación está en total desacuerdo con la opinión de Wildhirt (cit. por Haller 12), para quien algunos casos aislados de hepatitis crónica y cirrosis rebeldes al tratamiento constituyen indicación para

el empleo de preparados ovulistáticos.

En relación con los accidentes tromboembólicos publicados por varios autores (18, 19, 24, 20), asociados a la ingestión de compuestos hormonales estrógeno-progestágeno ha surgido también una controversia que hasta la fecha no ha podido ser completamente aclarada. Informes estadísticos (11) revelan una incidencia de tromboflebitis de 915 casos por millón de mujeres al año en una población femenina no gestante pero en edad reproductiva, en tanto que durante tratamiento con Enovid únicamente se presentaron 167 casos anuales de la afección por millón de mujeres (33). La producción de estos accidentes ha sido atribuida a los progestágenos contenidos en los compuestos de asociación (24, 18, 20). La mayor parte de los autores que se han ocupado de este punto (7, 17, 11) ha podido establecer una tendencia al aumento de la actividad de los factores de coagulación, fenómeno que parece compensarse por un aumento simultáneo de la fibrinolisis; esto ha sido también observado en la segunda fase del ciclo menstrual normal (7). Otros autores han buscado la causa de estos accidentes en el efecto de los estrógenos sobre la pared vascular (13), pero sin resultados concluyentes. Especial consideración nos merece la opinión de Ludwig (17), quien sostiene que con el solo análisis de laboratorio del sistema de coagulación de una mujer no es posible establecer su tendencia a desarrollar trombosis, ya que en la producción de ésta intervienen lesiones de la íntima vascular y trastornos en la circulación de retorno los cuales escapan a los métodos para-clínicos.

En nuestras series no hemos tenido hasta el momento pacientes con

manifestaciones clínicas de trombosis, lo cual puede ser debido al hecho de haber eliminado en nuestro plan de trabajo todos aquellos casos con antecedentes de enfermedad trombo-embólica o várices prominentes. No nos parece improbable que factores de tipo étnico intervengan directamente en la baja frecuencia con que se observan estos trastornos trombóticos entre nosotros. De los resultados obtenidos en el grupo de pacientes, motivo de este estudio, destacamos solamente el descenso observado en el tiempo de sangría con todos los tres compuestos empleados, lo cual podría sugerir una influencia de la medicación sobre el factor vascular y el funcionamiento plaquetario. En cuanto al tiempo de cefalina, nuestras observaciones concuerdan con las de Egeberg y Oyren (cit. Haller 11) quienes hallaron también un descenso en esta prueba, hallazgo sobre cuya significación patogénica no hay acuerdo unánime.

Resumen

Se presenta un estudio de función hepática y coagulación en 51 pacientes sometidas a terapia anovulatoria con tres compuestos, así: 17 pacientes con el preparado SH-70840 (1 mg. de acetato de etinil-nortestosterona + 0.050 mgrs. de etinil estradiol), durante un año de medicación; 17 pacientes con el preparado SH-70876 (1 mg. de acetato de etinil-nortestosterona + 0.075 mgrs. de etinil estradiol), durante un año; 17 pacientes con el preparado SH-70850 (0.50 mgrs. de norgestrel + 0.050 mgrs. de etinil-estradiol) durante tres meses de medicación. Se realizaron pruebas preterapéuticas en todas las pacientes para tener valores basales de comparación. Resaltamos los resultados obtenidos con la prueba de turbidez al timol, la cual registró va-

lores patológicos aún en pacientes sin antecedentes de hepatopatía. La significación clínica de este hecho no puede ser aún interpretada por nosotros. Se cita un caso con antecedentes de lesión hepática, en el cual se observaron alteraciones paraclínicas sugestivas de reactivación de la afección. No se comprobaron trastornos significativos de la coagulación en ninguna de las pacientes estudiadas.

Conclusiones

1º En la serie de 51 pacientes de este estudio no se observaron manifestaciones clínicas o paraclínicas que autoricen a pensar en trastornos de la función hepática ni de la coagulación, con ninguno de los tres preparados empleados, exceptuando el caso correspondiente a la Historia A 308, el cual fue comentado separadamente.

2º Con base en el caso correspondiente a la historia A 308 y a los valores obtenidos en el mismo en las pruebas de turbidez al timol y transaminasa glutámico-pirúvica, sugerimos abstenerse de emplear este tipo de medicación en pacientes con antecedentes de hepatopatía.

3º La prueba de la turbidez al timol será para nosotros motivo de nuevos estudios.

4º No se observaron trastornos de tipo trombo-embólico en nuestras pacientes, las cuales carecen de antecedentes de naturaleza vascular.

5º Hacemos notar que las mayores alteraciones en el tiempo parcial de tromboplastina se presentaron en el grupo de mujeres tratadas con el preparado SH-70876, el cual contiene una dosis de etinil-estradiol superior a la de los otros dos compuestos estudiados.

Nota: Los cuadros con el material discriminado, correspondientes a las gráficas presentadas, se hallan a disposición de los interesados.

Presentamos nuestro agradecimiento al Dr. Silvio Gómez Arango, de la División de Estudios de Población de la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina por su asesoría bioestadística en la realización del presente trabajo, así como a Schering A. G. - Berlin por el suministro de los compuestos utilizados.

BIBLIOGRAFIA

- 1 ADLERCREUTZ, H.; IKONEN, E. Brit. Med. J., 2: 1133 (Oct. 31) 1964.
- 2 BAINES, G. F. Jaundice in Patient Taking Norethisterone Tablets. Lancet, 1: 108-109, (jan. 9) 1965.
- 3 CULBERG, C.; LUNDSTROM, R.; STENRAM, U. Jaundice during Treatment with Oral Contraceptive, Lyndiol. Brit. med. J., 1: 695-697 (March 13) 1965.
- 4 DUARTE-CONTRERAS, A.; ZUÑIGA GAMBOA, R.; URIBE BOTERO, G. Terapia Secuencial. Rev. Col. Obst. Gin., XVII: 255-271, 1966.
- 5 EISALO, A.; JARVINEN, P. A.; P. A.; LUUKKAINEN, T. Brit. med. J., 2: 426 (Agosto 15), 1964).
- 6 EISALO, A.; JARVINEN, P. A.; LUUKKAINEN, T. Liver-Function Tests during Intake of Contraceptive Tablets in Premenopausal Women. Brit. med. J., 1: 1416-1417 (May 29) 1965.
- 7 ERB, H.; KELLER, M. Klinische und experimentelle Erfahrungen mit hormonales Ovulationshemmern. Gynaecologia 158: 1-17, 1964.
- 8 FAWCETT, J. W.; PEDERSEN, D. L. Oral Contraceptives and Liver Damage. Brit. med. J., 2: 755 (Sept. 19) 1964.
- 9 GARCIA, C. R.; PINCUS, G. Clinical Considerations of Oral Hormonal Control of Human Fertility. Clin. Obstet. Gynec. 7: 844-856, 1964.
- 10 HALLER, J., KONIG, H.; POLIWODA, H. Hormonausscheidungen und Blutgerinnungsfaktoren unter oraler Gestagen. Ostrogen-

- behandlung (Beurteilung des Thrombophlebitisrisikos). Geburtsh. und Frauenheilk. 25: 215, 1965.
- 11 HALLER, J. Ovulistas Hormonal. Ed. Alhambra, Madrid, 1a. Ed., 1966. Pág. 155.
 - 12 HALLER, J. Ovulistas Hormonal. Ed. Alhambra, Madrid, 1a. Ed., 1966, Pág. 159.
 - 13 KIRCHHOFF, H.; POLIWODA, H. Observations of the blood coagulation mechanism in patients treated with an oral fertility controlling agent (Anovlar-Schering). Excerpta med. Int. Congr. Ser. 72: 341, 1963.
 - 14 LARSSOHN-COHN, U. Oral Contraception and Liver-Function Tests. Brit. med. J., 1: 1414-1415, (may 29) 1965.
 - 15 LARSSOHN-COHN, U.; STENRAM, U. Jaundice during treatment with Oral Contraceptive Agents. J.A.M.A. 193: 422-426, 1965.
 - 16 LINTHORST, G. Brit. med. J., 2: 920 (Oct. 10), 1964.
 - 17 LUDWIG, H. Gerinnungsphysiologische Untersuchungen im Zyklus der geschlechtsreifen Frau und unter Kontrazeptiver Medikation (Anovlar). Beitr. Fert. Steril. (4. Folge): 116-121, 1964).
 - 18 MCGOWAN, L. Venous Thrombophlebitis associated with the use of norethynodrel. Amer. J. Obstet. Gynec. 86: 923, 1963.
 - 19 MCINTYRE, N.; PHILLIPS, M. J.; VOIGT, J. C. Two cases of thromboembolic disease associated with oral contraceptives. Brit. med. J., 1029, 1962.
 - 20 McWILLIAM, R. S.; MACDONALD, A. J.; LINDSAY, I. Thrombophlebitis following the use of Norethynodrel (Enovid). Canad. med. Ass. J., 88: 1032, 1963.
 - 21 PALVA, I. P.; MUSTALA, O. O. Brit. med. J., 2: 688 (Sept. 12), 1964.
 - 22 PINCUS, G.; ROCK, J.; CHANG, M. C.; GARCIA C. R. Effects of certain 19-norsteroids on reproductive processes and fertility. Fed. Proc. 18: 1051, 1959.
 - 23 RAMIREZ-SANCHEZ, J.; ROJAS-RODRIGUEZ, L.; VELASCO-LANDAZURI, G. Función Hepática y Anovulación Iatrogénica. Rev. Soc. Colomb. Endocrinol. IV: 295-305, 1967.
 - 24 REED, D. L.; COON, W. W. Thromboembolism in patients receiving progestational drugs. New Engl. J. Med., 269: 622, 1963.
 - 25 RICE-WRAY, E.; SCHULZ-CONTRERAS, M.; GUERRERO, I.; ARANDA-ROSELL, A. Long-term administration of norethindrone in fertility control. J.A.M.A., 180: 355, 1962.
 - 26 RICE-WRAY, E. Brit. med. 2: 1011 (Oct. 17), 1964.
 - 27 RICE-WRAY, E.; GONZALEZ, O.; FERRER, S.; ARANDA-ROSELL, A.; MAQUEO, M.; MUNGUÍA, H. Clinical evaluation of Norethindrone Acetate in Fertility Control. Amer. J. Obstet. Gynec. 93: 115-121, 1965.
 - 28 RICE-WRAY, E.; CORREN, S.; GASTELUM, H. Erfahrungen mit dem oralen Kontrazeptivum Anovlar. Medizinische Klinik, 61: 959-964, 1966.
 - 29 SOTANIEMI, E.; KREUS, K. E.; SCHEININ, T. M. Oral Contraceptives and Liver Damage. Brit. med. J., 2: 1264-1265, 1964.
 - 30 STOLL, B. A.; ANDREWS, J. T.; MOTTERAM, R.; UPFILL, J. Oral Contraceptives and Liver Damage. Brit. med. J., 1: 723, 1965.
 - 31 SWAAB, L. I. Oral Contraceptives and Liver Damage. Brit. med. J., 2: 755, 1964.
 - 32 SWAAB, L. A field Trial with Lyndiol and Conovid. Int. J. Fert. 9: 107, 1964.
 - 33 SWYER, G.I.M. Oral Contraceptives. Practitioner, 190: 155, 1963.
 - 34 SWYER, G.I.M.; LITTLE, V. Absence of Hepatic Impairment in Long-term Oral Contraceptive Users. Brit. med. J., 1: 1412-1414, 1965.
 - 35 TYLER, E. T. Brit. med. J., 2: 843-847, 1964.
 - 36 TYLER, E. T. Brit. med. J., 2: 1264, 1964.