

CUERPO EDITORIAL

DIRECTOR

- Dr. Esteban Sanchez Gaitan, Hospital San Vicente de Paúl, Heredia, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlin, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose Maria Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad Maria Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Traviezo Valles, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.
- Dr. Pablo Paúl Ulloa Ochoa, Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Guayaquil, Ecuador.

EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srta. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

EDITORIAL ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail: revistamedicasinergia@gmail.com



ENTIDAD EDITORA

SOMEA

SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA

Frente de la parada de buses Guácimo, Limón, Costa Rica
Teléfono: 8668002
Sociedadmedicosdeamerica@hotmail.com
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>



Depresión: relación con la terapia anticonceptiva hormonal

Depression: relationship with hormonal contraceptive therapy



¹**Dra. Stephanie María Ferllini Montealegre**
Investigadora independiente, San José, Costa Rica
 <https://orcid.org/0000-0002-9445-9730>

²**Dra. María Fernanda Miranda Muñoz**
Investigadora independiente, San José, Costa Rica
 <https://orcid.org/0000-0002-0981-3791>

³**Dr. Allan David Picado Álvarez**
Investigador independiente, San José, Costa Rica
 <https://orcid.org/0000-0002-8282-4219>

RECIBIDO
13/11/2019

CORREGIDO
20/11/2019

ACEPTADO
5/12/2019

RESUMEN

La anticoncepción hormonal es uno de los principales métodos de elección de las mujeres para prevenir embarazos no deseados. Esta terapia por su efecto farmacológico y sus múltiples formas de administración, ha supuesto una revolución en el área de la sexualidad y la planificación familiar. Actualmente, la depresión es una enfermedad común en la población femenina, por lo cual resulta de especial interés el estudio de los fenómenos que puedan ser sus precursores, debido a esto hay múltiples investigaciones que se han dado a la tarea de establecer la posible relación existente entre la anticoncepción y la depresión como efecto secundario.

PALABRAS CLAVE: anticoncepción; depresión; estrógenos; mujeres; conducta anticonceptiva; anticonceptivos

ABSTRACT

Hormonal contraception is one of the main methods of women's choice to prevent unwanted pregnancies. This therapy, due to its pharmacological effect and its multiple forms of administration, has led to a revolution in the area of sexuality and family planning. Currently, depression is a common disease in the female population, so it is of special interest to study the phenomena that may be its precursors, due to this there are multiple investigations that have been given to the task of establishing the possible existing relationship between contraception and depression as a side effect.

¹ Médico general, graduada de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE). cod. MED16000. stephi_956@hotmail.com

² Médico general, graduada de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE). cod. MED15979. marifermiranda2017@gmail.com

³ Médico general, graduado de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE). cod. MED15947. allanpic93@hotmail.com



KEYWORDS: contraception; depression; estrogens; women; contraception behavior; contraceptive agents.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, los métodos anticonceptivos hormonales son utilizados con mucha frecuencia por aquellas mujeres que desean evitar un embarazo, sin embargo, existen otros usos, especialmente para los anticonceptivos orales (ACO) como el tratamiento de la poliquistosis ovárica, hirsutismo, síndrome premenstrual, entre otros.

Cabe destacar que la depresión es 2 veces más frecuente en mujeres que en hombres. Se han reportado múltiples efectos adversos relacionados con estos medicamentos y una de las principales razones por las cuales las mujeres abandonan su uso son los trastornos del estado de ánimo, siendo la depresión el principal, donde se cree que los estrógenos y la progesterona juegan un papel importante en el desarrollo de dicha patología (1,2).

La depresión es por otra parte una de las enfermedades más prevalentes, especialmente en la población femenina, por lo que resulta de gran interés la relación que existe ante un método tan utilizado como la contracepción hormonal y esta alteración en el estado de ánimo. Desde antes de 1980, se describieron efectos adversos psicológicos al uso de anticonceptivos, pero se tiene que tomar en cuenta que, para esa época, las dosis de hormonas eran muy altas. Un estudio publicado en la Journals of American Medical Association (JAMA) en el año

2016, sobre el tema en discusión, logró despertar interés de dicha relación en múltiples investigadores y a partir de ahí se desarrollaron varias publicaciones al respecto (3,4).

El objetivo de esta revisión es determinar mediante evidencia científica actual la relación que existe entre terapia anticonceptiva hormonal y la depresión.

MÉTODO

Se realizó una revisión bibliográfica, donde se utilizaron artículos de los últimos cinco años seleccionados de bases de datos como American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), The New England Journal of Medicine (NEJM), The Journal of the American Medical Association (JAMA), International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), Elsevier, Organización Mundial de la Salud (OMS), Medline, PubMed, Medscape, Google Scholar, utilizando las palabras claves como “anticoncepción”, “depresión”, “estrógenos”, “mujeres”, “conducta anticonceptiva”, “anticonceptivos”. Se analizaron un total de 8 artículos originales con muestras poblacionales siendo la menor de 253 y la mayor 1061997 participantes para la discusión de este. Además, se utilizaron un total de 15 referencias bibliográficas.

DEFINICIONES DE ENFERMEDADES

De acuerdo al Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5) de la Asociación Americana de Psiquiatría, se define depresión mayor como la presencia de al menos 5 o más síntomas como: ánimo depresivo, pérdida del interés y placer, aumento o pérdida de peso, insomnio o hiperinsomnia, enlentecimiento o agitación psicomotor, sensación de pérdida de energía o fatiga, sentimientos de culpa e inutilidad, pérdida de la concentración e indecisión y pensamientos suicidas o de muerte recurrentes.

Estos síntomas deben encontrarse presentes la mayor parte del día durante al menos 2 semanas, representando un cambio funcional previo (5).

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que aproximadamente un millón de personas fallecen a causa de suicidio cada año, convirtiéndose en una de las principales causas de muerte en individuos con rangos etarios entre los 15 a 44 años de edad.

En el suicidio intervienen un conjunto de factores ambientales, sociales, biológicos, psicológicos y culturales (6). Con respecto al uso de fármacos anticonceptivos como método de control de la natalidad, el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) determinó que en los Estados Unidos durante el año 2015 al año 2017, 65% de las mujeres en edades entre 15 a 49 años practicaban alguna de estas terapias, donde el uso de la píldora se

estimó en un 12.6% de las usuarias, el cual es uno de los métodos de preferencia en mujeres jóvenes (7).

FISIOPATOLOGÍA

Los estrógenos y la progesterona han servido como hipótesis de desencadenantes de síntomas depresivos, ya que, existe actualmente evidencia de la importante influencia que presentan estas hormonas esteroideas sexuales en ciertas regiones de la corteza cerebral, relacionadas con el procesamiento de información cognitiva y emocional (3).

Además, se logró demostrar, en individuos con antecedentes de eventos adversos emocionales que utilizaban recientemente anticonceptivos orales combinados, un deterioro a nivel central de la reactividad emocional, así como del estado de ánimo. Otros mecanismos asociados con este proceso patológico, incluye la participación de metabolitos de progesterona con receptores del ácido gamma-aminobutírico (GABA) (neurotransmisor inhibitor), donde estos metabolitos se incrementan durante la fase lútea del ciclo menstrual, asociando síntomas negativos del estado de ánimo (3). Un mecanismo descrito y probablemente asociado aún más con este trastorno, es el incremento de la monoaminoxidasa por parte de las progestinas externas, propiciando un aumento en la degradación de las moléculas de serotonina, asociando episodios de irritabilidad y depresión (1).

Actividades cerebrales tales como el proceso de memoria, aprendizaje, comportamiento afectivo e incluso la expresión verbal, se han asociado con el proceso de regulación hormonal por parte de los estrógenos, al actuar de manera constante sobre el sistema límbico.

Además, esta hormona incide en la liberación de algunos neurotransmisores y neuromoduladores, donde niveles bajos de estradiol, se asocian con cuadros de depresión mayor en mujeres (3). Sin embargo, la idea de que el uso de anticonceptivos orales tenga relación alguna con el estado depresivo, es solo una teoría basada en estudios epidemiológicos y no como una teoría fisiológica que aun pueda explicar estos hallazgos (3).

EVIDENCIA ACTUAL

Anticonceptivos y depresión

Se realizó un estudio en Estados Unidos desde el 2008 hasta el 2015 con una población total de 349,697 mujeres de 34 años de edad o menores. Donde se obtuvo como resultado que el método más popular fue el uso de los anticonceptivos orales (82%), seguido del dispositivo intrauterino (7%), dentro de los cuales, los métodos que no eran los orales tuvieron más riesgo de causar depresión en las mujeres. Importante destacar que una limitación que tuvo el estudio, fue estudiar mujeres que se encontraban bajo presión académica, así como otros factores importantes para el desarrollo de la patología en estudio (8). Por otro lado, Wessel et al. Realizaron un estudio cohorte tipo prospectivo en Dinamarca con mujeres desde los 15 a

34 años, desde el 2000 al 2013 con un total de 1,061,997 mujeres. Se encontró que las adolescentes eran más propensas a sufrir depresión que las mujeres mayores. Comparado con las mujeres que no usaban métodos anticonceptivos, las que utilizaron métodos orales tuvieron un riesgo relativo del primer uso de antidepresivo menor que para los otros métodos contraceptivos, siendo el de mayor riesgo, el uso de parche (norgestrolim), seguido del anillo vaginal (etonogestrel), dispositivo intrauterino con levonorgestrel y progestágenos solos (1).

Anticonceptivos y depresión posparto

La depresión perinatal se define como un episodio depresivo mayor en el período de tiempo periparto, incluso durante el embarazo y doce meses después del parto. Afecta aproximadamente al 12% de las mujeres en todo el mundo, con picos en la incidencia a los 2 y 6 meses después del parto. La evidencia científica más fuerte, se inclina a que el momento en que las mujeres están en mayor riesgo de depresión posparto es entre los 3 a los 12 meses después del parto. La anticoncepción posparto facilita el espaciamiento óptimo del nacimiento entre un embarazo y otro, y además, mejora los resultados maternos y pediátricos, ya que, los intervalos cortos se asocian con resultados negativos del parto y en el recién nacido (9).

Varios estudios han examinado la influencia de las hormonas sexuales y la anticoncepción hormonal sobre los síntomas depresivos en mujeres sanas y en mujeres con diagnóstico de salud mental, pero los resultados de estos estudios han sido inconsistentes y no han logrado llegar a resultados claros en

relación a mujeres en periodo posparto. Estas mujeres pueden estar en mayor riesgo de depresión debido a su estado hormonal posterior al parto, debido a las fluctuaciones hormonales únicas para dicho período, junto con cambios drásticos como la privación del sueño, por lo cual se justifica que este periodo sea investigado de manera independiente en cuanto a su relación con la anticoncepción (9).

Se realizó un estudio retrospectivo que consultó el Panel Público del Sistema de Informes de Eventos Adversos (FAERS) de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), en donde se analizaron un total de 253 casos asociados con depresión posparto durante el año 2004 al 2015. Se estimó que 34 casos se asociaban con el uso de Levonorgestrel, 17 casos con el uso de Etonogestrel y 8 casos con Drospirenona, lo que destaca el uso de dispositivos hormonales intrauterinos como factor de riesgo y no solo aquellos de aplicación oral (10).

Anticonceptivos y depresión en adolescentes

Durante períodos de desarrollo importantes como la adolescencia, las hormonas gonadales pueden contribuir a la organización de las estructuras del cerebro y por lo tanto generar cambios duraderos. Estos cambios a largo plazo, inducidos por hormonas implican sistemas que se sabe que están mal regulados en la depresión tales como el hipotálamo - glándula pituitaria – el eje estrés adrenal y regiones límbicas. Dada la evidencia existente, respecto a la función de las hormonas gonadales en el comportamiento y la cognición relacionados con la depresión y los

efectos organizativos de las hormonas gonadales durante la adolescencia, se plantea la cuestión de si la adolescencia puede ser un período sensible durante el cual el uso de anticonceptivos podría producir un cambio duradero en el riesgo de una mujer para desarrollar depresión mediante la alteración de su entorno hormonal durante esta importante fase del desarrollo de la conducta y el cerebro. Por lo tanto, existen varios estudios que se han encargado de examinar a fondo dicha relación para intentar establecer la evidencia existente (11).

Se realizó un estudio derivado del ensayo TRIALS, tipo cohorte prospectivo con una población de 1010 mujeres entre edades de 16 a 25 años, con seguimiento desde el 1 de setiembre del 2005 hasta el 31 de diciembre del 2016 donde se documentó un incremento en el número de episodios de llanto e hipersomnía. Aquellas con edades que rondaron los 16 años obtuvieron puntajes mayores para síntomas depresivos con la utilización de anticonceptivos orales según la clasificación del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-V), en comparación con aquellas mujeres en este grupo de edad que no los utilizaron (12).

Por otra parte, se desarrolló un estudio que utilizó la encuesta nacional de comorbilidad-suplemento para adolescentes (NCS-A) del 2001 al 2004, que incluyó a mujeres de edades entre los 13 a los 18 años. De 4765 mujeres participantes sin antecedentes de embarazo, 671 utilizaron en alguna ocasión un anticonceptivo oral y solo 405 los utilizaban constantemente. Este estudio en contraste con otros

realizados, no determinó un riesgo incrementado de padecer depresión con el uso de anticonceptivos orales (13). Por otro lado, se realizó un estudio tipo cohorte en el cual se analizaron datos de mujeres en los Estados Unidos en la Encuesta de Salud y Nutrición (NHANES), la cual proporciona información sobre la salud mental y la edad al primer uso de anticonceptivos orales. Se incluyó un total de 1236 mujeres la cuales la mayoría había utilizado anticonceptivos orales antes de los 19 años, se evaluó a dichas participantes para determinar si habían tenido algún episodio de depresión en los últimos 12 meses. De las 1,236 mujeres elegibles, 561 usaron anticonceptivos orales desde la adolescencia, 353 habían usado por primera vez los anticonceptivos orales en la edad adulta y 322 nunca habían utilizado anticonceptivos. las mujeres adultas que habían usado. Aquellas mujeres que habían utilizado anticonceptivos orales durante la adolescencia mostraron una mayor prevalencia de 1 año del trastorno depresivo mayor en comparación con las mujeres adultas que nunca habían utilizado anticonceptivos orales (11).

Anticonceptivos y el comportamiento suicida

El suicidio es un problema de salud pública que ha sido y sigue siendo de gran preocupación. A nivel mundial, el suicidio es la causa principal de muerte en general y la segunda causa principal de muerte para las personas mayores de 15 a los 29 años según la OMS. Según las tendencias actuales, se estima que 1,53 millones de personas morirán por suicidio en el 2020. Está bien establecido que las ideaciones y los intentos suicidas

son aproximadamente dos veces más frecuentes en mujeres que en hombres, atribuyéndole a esto diversos factores hormonales femeninos tales como el ciclo menstrual, nivel sérico de estradiol y progesterona y los genes del receptor de estrógeno (14).

Además, la depresión es la condición más común asociada con el suicidio, teniendo en cuenta que existe aproximadamente 25 veces mayor riesgo de suicidio entre las personas que sufren de depresión en comparación con la población general (14).

Se realizó un estudio denominado KHANES en Korea entre el año 2007 al 2016, que se trataba sobre encuestas de salud que incluían temas como ciclo menstrual, métodos de anticoncepción, presencia de ideaciones suicidas y/o intentos de autoeliminación en las participantes que estuvieran con tratamiento anticonceptivo. Se recaudó una muestra de un total de 44501 mujeres de las cuales solamente fueron elegibles para el mismo 27067 mujeres, este estudio tenía como objetivo determinar la asociación entre los anticonceptivos orales y el comportamiento suicida. Además, se realizó un análisis estratificado de la historia del diagnóstico de depresión en mujeres con antecedentes de diagnóstico de depresión y se evaluó la asociación entre el uso de anticonceptivos orales e ideación suicida por edad al primer diagnóstico de depresión y estado de tratamiento de dicha patología. En este estudio, se determinó que el uso de anticonceptivos orales se asoció positivamente con la ideación y el intento suicida entre las mujeres coreanas. En comparación con las usuarias que no lo utilizaban, a tal punto que la probabilidad

de suicidio se incrementó aproximadamente 1,13 veces entre las usuarias de anticonceptivos orales después del ajuste. Sin embargo, dicha magnitud disminuyó después de 12 meses de su uso (14).

Un estudio realizado en Dinamarca tipo cohorte prospectivo realizado desde 1996 hasta 2013 tenía como objetivo evaluar el suicidio y riesgo de suicidio en usuarias que utilizaban anticoncepción hormonal. Se excluyeron a pacientes con intentos previos de suicidio, diagnósticos psiquiátricos, cáncer o trombosis venosa profunda. La población que se utilizó era de 475,802 mujeres desde los 15 años de edad, lo que se describió como un punto fuerte del estudio, ya que otros, incluían pacientes mayores de 25 años, las cuales ya habían iniciado algún tipo de anticoncepción hormonal previamente y no se esperaba una conducta suicida. El riesgo relativo fue de 1.97 (IC 95% = 1.85–2.10) por intento de suicidio y de 3.08 (IC 95% = 1.34–7.08) por suicidio en comparación con mujeres que nunca utilizaron anticonceptivos hormonales. Es importante resaltar que el método con riesgo relativo más alto fue para el parche, seguido del anillo vaginal, progestágenos solos y finalmente, el método con menos riesgo fue el de los anticonceptivos orales combinados. Finalmente, logró describir que las mujeres jóvenes eran las más propensas a tener conductas suicidas (15).

CONCLUSIÓN

A pesar de la evidencia obtenida a lo largo de muchos años, actualmente, no se ha logrado determinar con fortaleza la

relación causal fisiopatológica entre el uso de cualquier tipo de terapia anticonceptiva vs la depresión en las mujeres, pero gracias a la más novedosa información reclutada, se ha logrado afirmar que existe una fuerte asociación de los anticonceptivos hormonales con el posterior desarrollo de la depresión, sobre todo cuando son utilizados desde etapas tempranas como lo es la adolescencia, donde el ambiente hormonal de las mujeres se encuentra en constante cambio.

Los datos más actuales, establecen que hay anticonceptivos no orales como lo son los parches, anillos vaginales o aquellos que poseen levonorgestrel, que tienen una mayor capacidad de provocar depresión o incluso comportamientos suicidas en mujeres tanto jóvenes como aquellas de mayor edad.

Dentro de las limitantes se podría establecer que se deben de clasificar mejor las muestras etarias y los factores que puedan alterar los resultados, por ejemplo, la menarquia, la edad de inicio de las relaciones sexuales, mujeres sexualmente activas, antecedentes familiares o personales de trastornos mentales, antecedentes de autoeliminación y excluir a todas aquellas pacientes que tengan patologías de tipo hormonal como el síndrome de poliquistosis ovárica, o bien agruparlas individualmente en un estudio que se encargue de valorar a todas estas mujeres según sus condiciones, patologías hormonales presentes y su factor de riesgo de desarrollar depresión y/o un comportamiento suicida para así evitar los sesgos no deseados.

REFERENCIAS

1. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lidegaard Ø. Association of Hormonal Contraception With Depression. *JAMA Psychiatry*. 2016 Nov 01;73(11):1154. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2387>
2. Niño C, Ospina J, Abril F. Episodios de ansiedad y depresión en universitarias de Tunja (Colombia): probable asociación con uso de anticoncepción hormonal. p [Internet]. 2012 [cited 12 November 2019];16(29):150. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/inan/v16n29/v16n29a06.pdf>
3. Olano Á. Depresión: ¿un efecto secundario de los anticonceptivos hormonales orales?. [Internet]. 2017 [cited 12 November 2019];. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/f942/4be3507012ec97448df77fdf536b9f9683c5.pdf>
4. Schaffir J, Worly BL, Gur TL. Combined hormonal contraception and its effects on mood: a critical review. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 2016 08 15;21(5):347-355. <https://doi.org/10.1080/13625187.2016.1217327>
5. Sadock B, Sadock V, Ruiz P, Kaplan H. Kaplan-Sadock sinopsis de psiquiatria. 11th ... L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona: Wolters Kluwer; 2015.
6. Prevención del suicidio (SUPRE) [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2012 [cited 11 November 2019]. Available from: https://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/suicideprevent/es/
7. Daniels K, Abma J. Current Contraceptive Status Among Women Aged 15–49: United States, 2015–2017 [Internet]. Cdc.gov. 2018 [cited 12 November 2019]. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db327-h.pdf>
8. Gregory ST, Hall K, Quast T, Gatto A, Bleck J, Storch EA, DeBate R. Hormonal Contraception, depression, and Academic Performance among females attending college in the United States. *Psychiatry Research*. 2018 Dec;270:111-116. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.09.029>
9. Ti A, Curtis KM. Postpartum hormonal contraception use and incidence of postpartum depression: a systematic review. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 2019 03 04;24(2):109-116. <https://doi.org/10.1080/13625187.2019.1569610>
10. Horibe M, Hane Y, Abe J, Matsui T, Kato Y, Ueda N, Sasaoka S, Motooka Y, Hatahira H, Hasegawa S, Kinoshada Y, Hara H, Nakamura M. Contraceptives as possible risk factors for postpartum depression: A retrospective study of the food and drug administration adverse event reporting system, 2004-2015. *Nursing Open*. 2018 01 17;5(2):131-138. <https://doi.org/10.1002/nop2.121>
11. Anderl C, Li G, Chen FS. Oral contraceptive use in adolescence predicts lasting vulnerability to depression in adulthood. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2019 08 28;. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13115>
12. de Wit AE, Booij SH, Giltay EJ, Joffe H, Schoevers RA, Oldehinkel AJ. Association of Use of Oral Contraceptives With Depressive Symptoms Among Adolescents and Young Women. *JAMA Psychiatry*. 2019 Oct 02;. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.2838>
13. McKetta S, Keyes KM. Oral contraceptive use and depression among adolescents. *Annals of Epidemiology*. 2019 01;29:46-51. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2018.10.002>
14. Jung SJ, Cho SMJ, Kim HC. Association of oral contraceptive use with suicidal behavior among representative Korean population: Results from Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2007–2016). *Journal of Affective Disorders*. 2019 01;243:8-15. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.09.004>

15. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lange T, Lidegaard Ø. Association of Hormonal Contraception With Suicide Attempts and Suicides. American Journal of Psychiatry. 2018 04;175(4):336-342. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17060616>