

PAPEL DE LOS ANTICONCEPTIVOS CON PROGESTÁGENO SOLO EN MUJERES CON FACTORES DE RIESGO

Javier Haya P¹, Juan Enrique Blumel², Humberto Izaguirre L³, Camil Castelo-Branco⁴

RESUMEN

Existen condiciones clínicas en las cuales los anticonceptivos combinados orales podrían implicar riesgos, especialmente cardiovasculares. En estas situaciones el uso de anticonceptivos con progestágeno solo (APS) podría ser una buena alternativa. Así por ejemplo, en mujeres con mayor riesgo trombótico, tanto arterial como venoso, el uso de algunos anticonceptivos combinados puede aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o tromboembolismo venoso, lo que no se ha observado con la APS. Tampoco se ha descrito que su uso aumente el riesgo trombótico en fumadoras mayores de 35 años, como lo hacen los anticonceptivos combinados. La APS sería también una buena indicación en hipertrigliceridemia, ya que el etinilestradiol aumenta los niveles plasmáticos de triglicéridos. Por otra parte, como con la mayor edad y/o con la obesidad se incrementa la prevalencia de factores de riesgo, en ambas condiciones puede ser también adecuado el uso de APS. En hipertensas, dado la probabilidad de aumento de cifras tensionales inducidas por los estrógenos, es también recomendable su utilización. Su principal desventaja sería que no tienen un adecuado control de ciclos, como el dado por los anticonceptivos combinados. **CONCLUSIONES:** Los anticonceptivos con sólo progestágenos son una buena alternativa en mujeres con riesgos o con contraindicaciones.

Palabras clave: Anticoncepción; Progestágenos solos; Factores de riesgo; Trombosis; Hipertrigliceridemia; Hipertensión.

Rev Per Ginecol Obstet 2003; 49: 116-123

SUMMARY

There are some clinical conditions where combined oral contraceptives could imply risks, mainly cardiovascular. In these situations use of progestagen only pill (POP) contraceptives could be a good alternative. For example, in women with higher both arterial or venous thrombosis risk some combined contraceptives could increase cerebro-vascular accident, myocardial infarction or venous thromboembolism risks, not observed with POP.

Thrombosis risk is not increased in smokers over 35 year-old as with combined contraceptives. POP could also be indicated in hypertriglyceridemia, as ethynil estradiol increases tryglicerides plasma levels. On the other hand, as risk factors increase with older age and/or obesity, POP could be used in both conditions. It could also be used in hypertensive women in whom blood pressure could increase with estrogens. The disadvantage is inadequate cycle control as that given by combined contraceptives. **CONCLUSIONS:** Progestagen only pill is a good alternative for women with risk factors or contraindications.

Key words: Contraception; Progestagen only pill; Risk factors; Thrombosis; Hypertrygliceridemia; Arterial hypertension.

Rev Per Ginecol Obstet 2003; 49: 116-123

1. Hospital Universitario Santa Cristina. Madrid.

2. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

3. Instituto Materno Perinatal. Lima.

4. Hospital Clínic Barcelona. Universidad de Barcelona.



INTRODUCCIÓN

Los anticonceptivos orales han experimentado en los últimos años importantes avances. La disminución de la dosis de etinilestradiol y la introducción de nuevos gestágenos han mejorado la tolerancia y disminuido enormemente los efectos secundarios. Los anticonceptivos orales combinados son usados por millones de mujeres en todo el mundo por su eficacia, comodidad y magnífico control del ciclo¹. Sin embargo, existe un pequeño grupo de pacientes en quienes no están indicados los anticonceptivos orales, bien por los posibles riesgos, contraindicaciones o por la presencia de efectos indeseables. En ellas, las píldoras anticonceptivas con sólo gestágenos (APS; POP por sus siglas en inglés: *progestagen only pill*) permite una anticoncepción más segura, ya que la eliminación del etinilestradiol disminuye los riesgos. Las APS también serían una buena alternativa anticonceptiva válida para cualquier mujer que pudiera ser usuaria de los anticonceptivos combinados tradicionales, ya que son tan eficaces como éstos; sin embargo, raramente las APS serán una primera elección, ya que no consiguen un buen control de ciclos, a diferencia de las anticonceptivos orales combinados.

CONTRAINDICACIONES CARDIOVASCULARES DE LOS ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS

Desde el punto de vista vascular, las dos complicaciones más importantes son la trombosis arterial (infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular) y la trombosis venosa². Estas dos complicaciones se asocian con frecuencia a factores de riesgo (Tabla 1). Algunos de éstos constituyen una contraindicación formal para el uso de anticonceptivos orales combinados³; otros, por el contrario, lo serán únicamente cuando coinciden varios factores simultáneamente, teniendo gran importancia la edad mayor de 35 años³. Observamos que factores como el tabaquismo, la diabetes o la hipertensión arterial no influyen sobre el riesgo de sufrir una trombosis venosa. Ello radica en que el sistema venoso es de flujo lento, con estado de fibrinógeno alto y plaquetas bajas; en cambio, el sistema arterial es de flujo rápido, con fibrinógeno bajo y plaquetas altas. Por lo tanto, es comprensible que estos dos sistemas distintos respondan de manera diferente.

Tabla 1. Factores de riesgo de trombosis arterial y venosa

| |
|--|
| • Arterial |
| – Antecedentes personales y familiares |
| – Tabaquismo |
| – Hipertensión arterial |
| – Obesidad |
| – Diabetes |
| – Edad mayor de 35 años |
| • Venoso |
| – Antecedentes personales y familiares |
| – Obesidad |
| – Lupus eritematoso sistémico |
| – Traumatismos |
| – Postrados en cama |
| – Enfermedad varicosa severa |

ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS Y RIESGO DE TROMBOSIS ARTERIAL

Los primeros estudios prospectivos y caso-control, que datan de finales de los 70, puso de manifiesto un riesgo superior de cardiopatía coronaria^{4,6} y de accidentes vasculares cerebrales, tanto trombóticos como hemorrágicos⁷⁻¹⁰, en usuarias de anticonceptivos orales con etinilestradiol. En estos estudios se analizaba el efecto de anticonceptivos orales con dosis altas de etinilestradiol y progestágenos con una importante acción androgénica, que hoy están en desuso.

Los modernos anticonceptivos orales tienen de la tercera a la cuarta parte de la dosis de estrógenos y tan sólo la décima de progestágeno. Además, se ha introducido nuevos progestágenos sintéticos que han hecho desaparecer los efectos secundarios de índole androgénica; por lo tanto, los resultados de los primeros estudios no son extrapolables a las usuarias de los actuales anticonceptivos, que son claramente más seguros¹¹⁻¹².

El incremento de riesgo de sufrir patología vascular arterial está directamente relacionado con la dosis administrada de etinilestradiol. En este sentido, cuanto más alta sea la dosis estrogénica más se altera el sistema de la coagulación, favoreciendo un estado procoagulante y el metabolismo hidrocarbonado, aumentando la resistencia periférica a la insulina. Los gestágenos también inter-



vienen en el riesgo de trombosis arterial. Se ha visto que con la introducción de los progestágenos de tercera generación la frecuencia de infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular es inferior a los de preparados con levonorgestrel (RR: 0,36) y similares al de las mujeres no usuarias (RR:1,1)¹³⁻¹⁵. Esto ha sido explicado por el perfil androgénico: cuanto más androgénico sea el progestágeno, mayores serán las modificaciones del perfil lipídico proaterogénico (aumento de las lipoproteínas de baja densidad -LDL- y disminución de las lipoproteínas de alta densidad -HDL).

Los accidentes vasculares arteriales no están en relación con el desarrollo de lesiones ateromatosas. Por lo tanto, el mecanismo de las complicaciones cardiovasculares es independiente del desarrollo de lesiones ateromatosas, es agudo, y además, reversible. Las alteraciones de la coagulación serían las principales responsables de este tipo de accidentes, produciéndose además aumentos de la agregabilidad plaquetaria y de la viscosidad plasmática y una reducción de la anti-trombina III. Todo ello en conjunto contribuye a crear un estado de hipercoagulabilidad¹⁸⁻²⁰, que justifica el desarrollo de este tipo de accidentes vasculares. Sin embargo, y teniendo en cuenta la ausencia de efecto de los progestágenos sobre la coagulación, permanece sin explicar aún por qué los de tercera generación no modifican el riesgo, mientras que los de segunda generación, androgenizantes, como el levonorgestrel sí lo incrementan. En la actualidad ya disponemos de datos con preparados anticonceptivos microdosificados y con progestágenos de tercera generación no androgenizantes. La introducción de estos nuevos anticonceptivos ha supuesto un cambio radical en lo que respecta al riesgo de sufrir accidentes vasculares arteriales, alcanzándose una gran tasa de seguridad²¹.

En los casos en los cuales no sea aconsejable la prescripción de anticonceptivos orales combinados por la presencia de factores de riesgo de accidente vascular arterial, las APS pueden ser una buena alternativa, siempre y cuando el progestágeno empleado sea de tercera generación no androgenizante. Hasta el momento no se ha encontrado relación entre su uso y la producción de trombosis arterial.

ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS Y RIESGO DE TROMBOSIS VENOSA

Los accidentes vasculares venosos (las trombosis venosas) se les considera de forma diferente a los accidentes vasculares arteriales, ya que intervienen mecanismos fisiopatológicos diferentes y tienen también distinto pronóstico, siendo mucho más graves los primeros que los segundos. Aunque, con los modernos preparados anticonceptivos con dosis bajas de etinilestradiol prácticamente ha desaparecido la trombosis arterial en pacientes con bajo riesgo, aún persiste un cierto aumento en la incidencia de trombosis venosa periférica²². El mínimo riesgo de trombosis venosa asociado con el uso de anticonceptivos orales no justifica la investigación de rutina de deficiencias en el sistema de coagulación, a causa de su costo, siempre y cuando no haya antecedentes familiares o personales²³⁻²⁵.

La introducción de los progestágenos de tercera generación redujo la tasa de trombosis arterial. No obstante, y de forma paradójica, en los mismos estudios se evidencia que el riesgo relativo de trombosis venosa profunda no sólo es superior al de la población no usuaria, sino que también lo es respecto a las usuarias de preparados con levonorgestrel²⁶, lo que es aproximadamente el doble de riesgo²⁷ (Tabla 2).

Estos resultados plantearon un problema importante de interpretación, ya que la trombosis venosa clásicamente ha sido atribuida a las modificaciones que los estrógenos inducen sobre la coagulación, sin que se haya involucrado a los progestágenos²⁸. De hecho, no se ha podido detectar al-

Tabla 2. Incidencia de trombosis venosa según progestágeno

| Progestágeno | Usuaria | No usuaria |
|----------------------|------------|------------|
| • Segunda generación | 15/100,000 | 5/100,000 |
| • Tercera generación | 30/100,000 | 5/100,000 |



gún efecto de los progestágenos sobre el sistema de coagulación^{29,30}. Sin embargo, todos los estudios parecen mostrar una tendencia hacia un aumento del riesgo, especialmente en los tres primeros meses de uso, por lo que es posible el efecto trombogénico de los progestágenos de tercera generación, aunque sea pequeño. Además, es interesante destacar que pese al aumento de trombosis, no se ha encontrado diferencias entre la tasa de embolismo pulmonar entre los progestágenos de II y III generación³¹⁻³⁵.

En cualquier caso, el riesgo es pequeño y siempre es inferior al que se presenta en el curso del embarazo (60/100 000). Además hay que tener en cuenta que, aun cuando el riesgo aumenta levemente, los episodios trombóticos venosos siguen siendo relativamente raros y la tasa de mortalidad de éstos es de aproximadamente 1%. No se ha apreciado cambio alguno en la mortalidad por tromboembolismo pulmonar cuando se sustituye los progestágenos de II generación por los de la III³⁶.

Los datos de mayor riesgo de trombosis venosa de los progestágenos de tercera generación podrían hacernos pensar que las APS que los contienen, tendrían también un riesgo incrementado de producir trombosis venosa. En este sentido, es interesante considerar que la APS tendría un menor riesgo en comparación con los anticonceptivos orales combinados, sobre la base de la ausencia del efecto modificador de los factores de coagulación producida por el etinilestradiol; por lo tanto, es probable que el aumento de riesgo de trombosis venosa de los progestágenos de tercera generación requiera previamente la alteración de los factores de coagulación inducida por el etinilestradiol. Además, hay que considerar la menor dosis de progestágeno que lleva la APS en relación con los anticonceptivos orales tradicionales. Los estudios sobre el tema no son muchos, dado que la APS no es un método anticonceptivo utilizado por gran número de mujeres. Sin embargo, los datos publicados parecen avalar las ideas anteriormente expuestas, en el sentido de que no existe un incremento en el riesgo^{37,38}. En un estudio de caso-control de la OMS no halló evidencias de aumento del riesgo de accidente cerebro vascular, infarto de miocardio ni tromboembolismo venoso con anticonceptivos que contienen progestá-

geno sólo³⁹. Similares resultados han sido obtenidos en otros trabajos que han investigado en este tema⁴⁰. En los Estados Unidos se ha revisado el prospecto incluido en el envase de las APS y se ha eliminado los antecedentes de enfermedad trombótica como contraindicación. En España, el Ministerio de Sanidad únicamente contraindica las APS en el caso de trombosis activa.

ANTECEDENTES FAMILIARES Y PERSONALES DE TROMBOSIS VASCULAR

Los antecedentes personales y familiares constituyen un factor de riesgo tanto para la trombosis arterial como la venosa. Por ello, los anticonceptivos orales combinados están contraindicados en mujeres con antecedentes personales de tromboembolismo venoso idiopático o de trombosis arterial, infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular. Lo mismo ocurre cuando hay antecedentes familiares floridos, especialmente en parientes jóvenes. En estas mujeres es frecuente la presencia hereditaria de alguna alteración en los mecanismos fisiológicos de coagulación y anticoagulación⁴¹. Por lo tanto, las mujeres con antecedentes trombóticos que deseen utilizar anticonceptivos orales combinados deberán hacerse previamente exámenes que permitan descartar estas patologías. Sin embargo, a pesar de resultados normales, parece prudente no utilizar anticonceptivos orales combinados en este grupo de mujeres⁴². Una alternativa para estas mujeres son los preparados que únicamente llevan progestágenos (APS), ya que conocemos la ausencia de efecto de éstos sobre la coagulación.

TABAQUISMO

Es uno de los factores de riesgo más importantes de sufrir un accidente vascular arterial, especialmente en mayores de 35 años o el uso de anticonceptivos combinados con dosis de 50 microgramos de etinilestradiol. En este sentido, ya en 1979, Shapiro comunicó un riesgo relativo de 39 veces más entre las mujeres que fumaban 25 ó más cigarrillos al día, en comparación con las usuarias que no fumaban^{42, 43}. Del mismo modo, Rosenberg encontró un riesgo de treinta veces mayor en comparación con las mujeres no fumadoras y que no habían usado anticonceptivos orales⁴⁴. Este ries-



go tan elevado contrasta con el que tienen las fumadoras que no toman anticonceptivos orales (riesgo relativo que oscila entre 4 y 8) y el muchísimo menor riesgo que tienen las usuarias de anticonceptivos orales que no fuman. El riesgo entre las fumadoras es proporcional a la dosis de etinilestradiol: cuanto menor cantidad de éste, mayor seguridad⁴⁵. Actualmente, debe considerarse como contraindicación formal en mujeres mayores de 35 años el consumo de más de quince cigarrillos al día y la toma de anticonceptivos orales combinados^{46,47}. Esto no ocurre con las APS, que sí que pueden ser utilizadas en estas circunstancias.

METABOLISMO LIPÍDICO Y ANTICONCEPTIVOS ORALES

Desde hace ya muchos años conocemos la importancia que tiene el perfil lipídico en el desarrollo de la placa de aterosclerosis y, por lo tanto, de la enfermedad vascular arterial. Los estrógenos producen una reducción del colesterol LDL, como resultado de la estimulación de la síntesis de receptores para esta lipoproteína en el hígado. Al mismo tiempo, también producen un incremento de las HDL. Estos dos hechos hablan a favor de una mejoría del perfil lipídico por parte de los estrógenos.

El balance de estrógenos y progestágenos en un anticonceptivo oral determinado puede influir sobre el nivel de lipoproteínas. Los anticonceptivos orales con dosis bajas de etinilestradiol, pero relativamente altas de progestágenos antiguos, fundamentalmente levonorgestrel, producen cambios lipoproteicos desfavorables, por su acción androgénica: por un lado tienden a aumentar el colesterol LDL y la apoproteína B y, por el otro, a disminuir el colesterol HDL y la apoproteína A⁴⁸. El desogestrel monofásico y las píldoras de desogestrel producen un efecto favorable sobre el perfil lipoproteico⁴⁹. En general, los anticonceptivos combinados modernos no tienen una repercusión negativa sobre el perfil lipoproteico.

Un hecho poco comentado es que el etinilestradiol frecuentemente incrementa las cifras de triglicéridos⁵⁰. Este efecto es menos evidente con los preparados modernos, con menores dosis de estrógeno, y no está claro aún cuál es el papel de los triglicéridos en el desarrollo de la enfermedad

vascular arterial. En el caso de que una mujer con triglicéridos elevados deseara utilizar anticoncepción oral, la APS sería una buena opción, dado que la ausencia del estrógeno puede hacer posible que no se modifiquen éstos. Es conveniente recordar que las APS con progestágenos androgenizantes, como por ejemplo el levonorgestrel, producen un deterioro de las lipoproteínas. Por ello será de elección un preparado que contenga un progestágeno no androgenizante, como por ejemplo el desogestrel.

METABOLISMO HIDROCARBONADO Y ANTICONCEPTIVOS ORALES

Los anticonceptivos poseen la capacidad de modificar el metabolismo glucídico. Su administración genera en mujeres sanas aumentos de las concentraciones basales y estimuladas tanto de la insulina como de la glucosa plasmática^{51,52}. Sin embargo, no se ha constatado que el uso de anticonceptivos orales aumente la incidencia de diabetes gestacional, intolerancia a la glucosa o diabetes de adulto⁵³. En principio se pensó que habría un efecto diabetogénico directamente relacionado con el progestágeno y, en particular, con su potencia androgénica, pero se ha podido comprobar que la resistencia a la insulina es debida en su mayor parte al estrógeno con efecto dosis dependiente. De hecho, con los progestágenos de tercera generación los cambios que se aprecia en el metabolismo glucídico son mínimos y, si los hay, se encuentran dentro del rango de la normalidad. En mujeres diabéticas, los datos disponibles apuntan a la inocuidad de los anticonceptivos orales, al menos en las pacientes menores de 35 años y con buen control metabólico. En estos casos, con el uso de anticonceptivos orales no se ha detectado una incidencia superior de retinopatía diabética o de complicaciones vasculares.

En base a lo comentado, los anticonceptivos orales combinados, pueden ser un buen método anticonceptivo en pacientes diabéticas no fumadoras, dependientes de la insulina o no, menores de 35 años, con un buen control de glicemia y que no tengan complicaciones asociadas^{54,55}. En las demás, posiblemente otros métodos como la APS sean más seguros.



HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y ANTICONCEPTIVOS ORALES

La hipertensión arterial aparece en aproximadamente 5% de las mujeres usuarias de anticonceptivos orales combinados, generalmente en los seis primeros meses de uso⁵⁶. Con los preparados de baja dosis esta cifra es menor: en el estudio de salud de las enfermeras se observó un aumento del riesgo de hipertensión clínica en usuarias de anticonceptivos con bajas dosis, que representaba una incidencia de 41,5 casos por 10 000 mujeres año (0,41%)^{57,58}. Los cambios en la presión arterial afectan tanto a la presión sistólica como a la diastólica y están relacionados a la dosis de estrógeno. Teniendo esto en cuenta, parece acertado controlar periódicamente la tensión arterial en las mujeres usuarias de anticonceptivos orales. Existen diversos estudios en los cuales se ha comprobado que las píldoras con sólo progestágenos no incrementan la presión sanguínea⁵⁹⁻⁶¹. En las mujeres hipertensas, algunos autores creen que se puede utilizar un anticonceptivo con bajas dosis de etinilestradiol si se garantiza el control médico de la presión arterial y el seguimiento, por lo menos cada tres meses. De todos modos, dado el efecto que los estrógenos tienen sobre la tensión arterial, quizá sería más oportuno en estos casos elegir un método alternativo, como la APS, que no tiene efecto sobre la presión arterial.

OBESIDAD

La obesidad es un factor de riesgo independiente de desarrollar complicaciones trombóticas, tanto arteriales como venosas⁶². Pero, además, frecuentemente se asocia a otros factores de riesgo, como son la hipertensión y la diabetes. Por ello es aconsejable no utilizar anticonceptivos orales combinados en pacientes obesas. El uso de APS es una alternativa teóricamente válida.

EDAD Y ANTICONCEPTIVOS ORALES

Realmente nadie ha establecido una edad a partir de la cual aumente claramente el riesgo de sufrir un accidente vascular arterial relacionado con el uso de anticonceptivos orales combinados. Pero, en todos los trabajos se habla de los 35 años como «cifra de corte». Lo evidente es que, en mujeres por

encima de esa edad, el riesgo de trombosis arterial se multiplica claramente, aunque únicamente cuando se asocia a otros factores de riesgo, especialmente el tabaquismo⁶³. Esto es importante, ya que la edad, de manera aislada, sin otros factores de riesgo, no constituye una contraindicación de los anticonceptivos orales tradicionales.

ENFERMEDAD VARICOSA

La insuficiencia venosa periférica es una situación relativamente frecuente en mujeres mayores y multíparas, afectando fundamentalmente a los miembros inferiores y a las venas superficiales. Su principal consecuencia, el enlentecimiento de la circulación, es un factor predisponente para la coagulación sanguínea. Si a esto añadimos las modificaciones que producen en la coagulación los anticonceptivos orales combinados, no parece muy oportuno su uso en pacientes con várices severas⁶⁴. Nuevamente, la APS constituye una alternativa interesante, en el caso de que consideremos oportuno la utilización de anticoncepción hormonal.

OTRAS ENFERMEDADES CRÓNICAS

En el lupus eritematoso sistémico, el peligro está en la producción de un factor procoagulante: el anticoagulante lúpico. Además, las enfermedades malignas, inmovilidad o traumatismo son factores de riesgo trombótico. En estas circunstancias no se debe utilizar anticonceptivos orales combinados, dado el riesgo de sufrir accidentes trombóticos venosos. Sí es posible utilizar APS, ya que no incrementan ese riesgo.

ANTICONCEPCIÓN EN MUJERES PREMENOPÁUSICAS

La anticoncepción en las mujeres cercanas a la edad de la menopausia es difícil. En ellas está contraindicado el uso de anticonceptivos orales combinados, si son fumadoras, dada la posibilidad de desarrollar una trombosis arterial⁶⁵. Únicamente cuando la mujer no fuma ni tiene factores de riesgo, los anticonceptivos orales combinados con baja dosis de etinilestradiol pueden ser una opción^{66,67}, sirviendo incluso como profilaxis de las molestias climatéricas, por la disminución de es-



trógenos de esta edad⁶⁸. El estradiol, aunque sea en poca cantidad, suele ser mantenido en el tiempo, lo cual unido a la ausencia de progestágenos endógenos propicia el desarrollo desordenado del endometrio. Este endometrio sometido a la acción prolongada de los estrógenos sin la contraposición de los progestágenos se descama por disrupción, produciendo el cuadro de menometrorragias⁶⁹. El uso de la APS de sólo progestágenos puede ser útil a las mujeres perimenopáusicas, en el sentido de que les garantizaría una anticoncepción eficaz y segura y, al mismo tiempo, serviría de inhibidor de la proliferación desordenada del endometrio, por la falta de la progesterona endógena⁷⁰⁻⁷². Y esto, con la enorme seguridad de las APS⁷³.

Podríamos concluir señalando que el uso de APS es una buena alternativa de anticoncepción en mujeres que presentan un riesgo aumentado de enfermedades crónicas o que tienen contraindicaciones al uso de los anticonceptivos combinados de estrógenos y progestágenos. Sus bajos efectos secundarios lo posicionan como una buena alternativa en las mujeres de edad media.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hannafoord P. Health consequences of combined oral contraceptives. *Br Med Bull* 2000; 56: 749-60.
2. Wiseman RA, MacRae KD. Oral contraceptives and the decline in mortality from circulatory disease. *Fertil Steril* 1981; 35: 277-83.
3. Godsland IF, Winkler U, Lidegaard O, Crook D. Occlusive vascular diseases in oral contraceptive users. *Epidemiology, pathology and mechanisms*. *Drugs* 2000; 60: 721-869.
4. Mann JI, Thorogood M, Waters WE, Powell C. Oral contraceptives and myocardial infarction in young women: a further report. *Br Med J* 1975; 3: 631-2.
5. Mann JI, Inman WH. Oral contraceptives and death from myocardial infarction. *Br Med J* 1975; 2: 245-8.
6. Mann JI, Vessey MP, Thorogood M, Doll SR. Myocardial infarction in young women with special reference to oral contraceptive practice. *Br Med J* 1975; 2: 241-5.
7. Vessey MP. Oral contraceptives and stroke. *N Engl J Med* 1973; 288: 906-7.
8. Vessey MP, Lawless M, Yeates D. Oral contraceptives and stroke: findings in a large prospective study. *Br Med J* 1984; 289: 530-1.
9. Lidegaard O. Oral contraception and risk of a cerebral thromboembolic attack: results of a case-control study. *BMJ* 1993; 306: 956-63.
10. Thorogood M, Mann J, et al. Fatal stroke and use of oral contraceptives: findings from a case-control study. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 35-45.
11. Chasan-Taber L, Stampfer MJ. Epidemiology of oral contraceptives and cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 1998; 128: 467-77.
12. Carr BR, Ory H. Estrogen and progestin components of oral contraceptives: relationship to vascular disease. *Contraception* 1997; 55: 267-72.
13. Hannafoord PC, Croft PR, Kay CR. Oral contraception and stroke. Evidence from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Stroke* 1994; 25: 935-42.
14. Lewis MA, Spitzer WO, Heinemann LA, MacRae KD, Bruppacher R. Lowered risk of dying of heart attack with third generation pill may offset risk of dying of thromboembolism. *BMJ* 1997; 315: 679-80.
15. Lewis MA, Heinemann LA, Spitzer WO, MacRae KD, Bruppacher R. The use of oral contraceptives and the occurrence of acute myocardial infarction in young women. Results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Contraception* 1997; 56: 129-40.
16. Lewis MA, Spitzer WO, Heinemann LA, MacRae KD, Bruppacher R, Thorogood M. Third generation oral contraceptives and risk of myocardial infarction: an international case-control study. Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *BMJ* 1996; 312: 88-90.
17. Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, Speizer FE, Hennekens CH. Past use of oral contraceptives and cardiovascular disease: a meta-analysis in the context of the Nurses' Health Study. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 285-91.
18. Notelovitz M, Kitchens CS, Coone L, McKenzie L, Carter R. Low-dose oral contraceptive usage and coagulation. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 71-5.
19. Notelovitz M, Kitchens CS, Khan FY. Changes in coagulation and anticoagulation in women taking low-dose triphasic oral contraceptives: a controlled comparative 12-month clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1255-61.
20. Samsioe G. Coagulation and anticoagulation effects of contraceptive steroids. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1523-7.
21. Lewis MA. Myocardial infarction and stroke in young women: what is the impact of oral contraceptives? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 568-77.
22. Porter JB, Hunter JR, Jick H, Stergachis A. Oral contraceptives and nonfatal vascular disease. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 1-4.
23. Martinelli I, Taioli E, Palli D, Mannucci PM. Risk of cerebral vein thrombosis and oral contraceptives. *Lancet* 1998; 352: 326.
24. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med*. 1998; 338: 1840-1.
25. De Bruijn SF, Stam J, Koopman MM, Vandenbroucke JP. Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users and in [correction of who are] carriers of hereditary prothrombotic conditions. The Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. *BMJ* 1998; 316: 589-92.
26. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Buller HR, Vandenbroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* 1995; 346: 1593-6.
27. Jick H, Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza C, Jick SS. Risk of venous thromboembolism among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonorgestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis. *BMJ* 2000; 321: 1190-5.
28. Vandenbroucke JP, Helmerhorst FM, Bloemenkamp KW, Rosendaal FR. Third-generation oral contraceptive and deep venous thrombosis: from epidemiologic controversy to new insight in coagulation. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 178: 1105-7.
29. Kuhl H. Effects of progestogens on haemostasis. *Maturitas* 1996; 24: 1-19.
30. Blomback M, Landgren BM, Stiernholm Y, Andersson O. The effect of progesterone on the haemostatic mechanism. *Thromb Haemost* 1997; 77: 105-8.
31. Farmer RD, Lawrenson RA, Thompson CR, Kennedy JG, Hambleton IR. Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet* 1997; 349: 83-8.
32. Farmer RD, Lawrenson RA, Hambleton IR. Oral contraceptive switching patterns in the United Kingdom: an important potential confounding variable in studies of venous thromboembolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1996; 1: 31-7.



33. Farmer RD, Lawrenson RA. Oral contraceptives and venous thromboembolic disease: the findings from database studies in the United Kingdom and Germany. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 78-86.
34. Farmer RD, Todd JC, Lewis MA, MacRae KD, Williams TJ. The risks of venous thromboembolic disease among German women using oral contraceptives: a database study. *Contraception* 1998; 57: 67-70.
36. Farmer RD, Newson RB, MacRae K, Lawrenson RA, Tyrer F. Mortality from venous thromboembolism among young women in Europe: no evidence for any effect of third generation oral contraceptives. *J Epidemiol Community Health* 1997; 51: 630-5.
37. Vasilakis C, Jick H, del Mar Melero-Montes M. Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestagens alone. *Lancet* 1999; 354: 1610-1.
38. Vasilakis C, Jick SS, Jick H. The risk of venous thromboembolism in users of postcoital contraceptive pills. *Contraception* 1999; 59: 79-83.
39. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international, multicenter, case-control study. *Contraception* 1998; 57: 315-24.
40. Farley TM, Collins J, Schlesselman JJ. Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease. An international perspective. *Contraception* 1998; 57: 211-30.
41. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Higher risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects. *Arch Intern Med* 2000; 160: 49-52.
42. Bates SM, Ginsberg JS, Straus SE, Rekers H, Sackett DL. Criteria for evaluating evidence that laboratory abnormalities are associated with the development of venous thromboembolism. *CMAJ* 2000; 163: 1016-21.
43. Shapiro S, Slone D, Rosenberg L, Kaufman DW, Stolley PD, Miettinen OS. Oral-contraceptive use in relation to myocardial infarction. *Lancet* 1979; 1: 743-7.
44. Shapiro S, Slone D, Miettinen OS. Risk of myocardial infarction in oral-contraceptive users. *Lancet* 1979; 2: 194.
45. Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Miller DR, Stolley PD, Shapiro S. Myocardial infarction and cigarette smoking in women younger than 50 years of age. *JAMA* 1985; 253: 2965-9.
46. Lidegaard O. Smoking and use of oral contraceptives: impact on thrombotic diseases. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 357-63.
47. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. *Lancet*. 1999; 354: 1610.
48. Wahl P, Walden C, Knopp R, Hoover J, Wallace R, Heiss G, Rifkind B. Effect of estrogen/progestin potency on lipid/lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1983; 308: 862-7.
49. Kloosterboer HJ, Rekers H. Effects of three combined oral contraceptive preparations containing desogestrel plus ethinyl estradiol on lipid metabolism in comparison with two levonorgestrel preparations. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 370-3.
50. Knopp RH, Walden CE, Wahl PW, Hoover JJ. Effects of oral contraceptives on lipoprotein triglyceride and cholesterol: relationships to estrogen and progestin potency. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 725-31.
51. Wingrave SJ, Kay CR, Vessey MP. Oral contraceptives and diabetes mellitus. *Br Med J* 1979; 1: 23-5.
52. Hannaford PC, Kay CR. Oral contraceptives and diabetes mellitus. *BMJ* 1989; 299: 1315-6.
53. Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Oral contraceptive use and the risk of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a large prospective study of women. *Diabetologia* 1992; 35: 967-72.
54. Briggs M. *Biochemical effects of oral contraceptives*. London: Academic Press. 1976.
55. Garg SK, Chase HP, Marshall G, et al. Oral contraceptives and renal and retinal complications in young women with insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1994; 271: 1099-102.
56. Petersen KR, Skouby SO, Sidelmann J, Molsted-Pedersen L, Jespersen J. Effects of contraceptive steroids on cardiovascular risk factors in women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 400-5.
57. Laragh JH. Oral contraceptive hypertension. *Postgrad Med* 1972; 52: 98-105.
58. Kovacs L, Bartfai G, Apro G, Annus J, Bulpitt C, Belsey E, Pinol A. The effect of the contraceptive pill on blood pressure: a randomized controlled trial of three progestogen-oestrogen combinations in Szeged, Hungary. *Contraception* 1986; 33: 69-77.
59. Nichols M, Robinson G, Bounds W, Newman B, Guillebaud J. Effect of four combined oral contraceptives on blood pressure in the pill-free interval. *Contraception* 1993; 47: 367-76.
60. Hawkins DF, Benster B. A comparative study of three low dose progestogens, chlormadinone acetate, megestrol acetate and norethisterone, as oral contraceptives. *Br J Obstet Gynaecol* 1977; 84: 708-13.
61. Hall WD, Douglas MB, Blumenstein BA, Hatcher RA. Blood pressure and oral progestational agents. A prospective study of 119 black women. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 344-8.
62. Nightingale AL, Lawrenson RA, Simpson EL, et al. The effects of age, body mass index, smoking and general health on the risk of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5: 265-74.
63. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet* 1996; 348: 505-10.
65. Cerel-Suhl SL, Yeager BF. Update on oral contraceptive pills. *Am Fam Physician* 1999; 60: 2073-84.
66. Kaunitz AM. Oral contraceptive use in perimenopause. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 32-7.
67. Van Winter JT, Bernard ME. Oral contraceptive use during the perimenopausal years. *Am Fam Physician* 1998; 58: 1373-7, 1381-2.
68. Blumel JE, Castelo-Branco C, Binfa L, Aparicio R, Mamani L. A scheme of combined oral contraceptives for women more than 40 years old. *Menopause* 2001; 8: 286-9.
69. Wathen PI, Henderson MC, Witz CA. Abnormal uterine bleeding. *Med Clin North Am* 1995; 79: 329-44.
70. Apgar BS, Greenberg G. Using progestins in clinical practice. *Am Fam Physician* 2000; 62: 1839-46, 1849-50.
71. Rosenfeld JA. Treatment Decisions in the Management of Menorrhagia. *Medscape Womens Health* 1997; 2: 6.
72. Chuong CJ, Brenner PF. Management of abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 787-92.
73. Kaunitz AM. Injectable depot medroxyprogesterone acetate contraception: an update for U.S. clinicians. *Int J Fertil Womens Med* 1998; 43: 73-83.