

RELACIÓN ENTRE EL USO DE ANTICONCEPTIVOS ORALES Y ENFERMEDAD CORONARIA, EN PACIENTES ATENDIDAS EN UNA ENTIDAD DE 1º NIVEL. MANIZALES 2006

OLGA ELIZABETH AGUDELO NOREÑA*, ANA MARIA ARIAS GALEANO*, ALINA LEYDU DELGADO MELÉNDEZ*,
YANINSON SCOTT GÓMEZ PALACIO*, ALVARO JOSÉ HENAO CASTAÑO*, DIEGO MAURICIO LEAL RÍOS*,
BREHNER LIÑERO MAVISOY*, JOHANA ROLDÁN MEJÍA*, ALIRIO F. SOLARTE ESPAÑA*,
JOSÉ JAIME CASTAÑO CASTRILLÓN M.Sc.***, OSCAR CASTAÑO VALENCIA M.D.***

Resumen

El uso de anticonceptivos orales sin importar la generación no se ha correlacionado claramente como único factor para la producción de enfermedades del sistema circulatorio; cuando hay efectos adversos se encuentra relacionado con mayor edad, antecedente cardiovascular, diabetes mellitus, y cigarrillo.

Objetivo: *Identificar la relación entre el uso prolongado de anticonceptivos orales con enfermedad coronaria, en las Unidades Intermedias la Enea y Asunción de Manizales, desde el año 2002 al 2005.*

Materiales y métodos: *La presente investigación es de tipo descriptivo-correlacional. Para la selección de la población en estudio se tuvo en cuenta como criterio de inclusión: las mujeres entre los 15 y 45 años que consumen anticonceptivos orales, que consultan a las Unidades Intermedias la Enea y Asunción durante el 2002 al 2005.*

Resultados: *Se encontró una estadística significativa entre el grado de disnea de las pacientes con las cifras de tensión arterial ($p=0.007$) ; mediante un análisis de variancia se observó que la presión arterial sistólica es menor en las personas que consumen anticonceptivos de 3ª generación ($p=0.036$) y algo análogo ocurre con la presión arterial diastólica solo que esta vez la diferencia no es significativa.*

Conclusion: *Al realizar la investigación no se encontró relación, con el uso prolongado de anticonceptivos orales y enfermedad coronaria, aunque se recomienda efectuar otros estudios.*

Palabras clave: *anticonceptivos orales (ACO), infarto agudo del miocardio (IAM), enfermedad coronaria.*

* Estudiante X semestre, F. de Medicina, U. de Manizales.

** Profesor asociado, Director Centro de Investigaciones F. de Medicina, correo : cim@umanizales.edu.co.

*** Decano F. de Medicina, U. de Manizales correo : medicina@umanizales.edu.co.

Abstract

The use of oral contraceptives without taking into account the generation has not been clearly connected as factor for the development of diseases in the circulatory system; when adverse effects were found, were these related to older age, cardiovascular history, Diabetes Mellitus and smoking.

Objective: *To identify the relation between the continual use of oral contraceptives and coronary illnesses, in the intermediate unit of La Enea and Asunción, between the years 2002 and 2006.*

Materials and methods: *The present study is of descriptive co-relational type. To select the target population, it was kept in mind as an inclusion judgment: Women between 15 and 45 years old who consume ACO and consult in the Intermediate Unit of La Enea and Asunción, between the years 2002 and 2005.*

Results: *An statistically significant result was found in the relation between the dyspnea grade of the patients with arterial tension ($p=0.007$). By means of a variant analysis it was observed that the systolic arterial blood pressure is less in people who consume third generation contraceptives ($p=0.036$), something similar happens with the diastolic blood pressure but the difference here is not significant.*

Conclusion: *At the end of the research, it was not found any relation with the continual use of oral contraceptives and the coronary disease, although further study is necessary.*

Keywords: *oral contraceptive, vascular brain accident, acute myocardial infarction, coronary disease.*

(ARCH. MED. Manizales, 14, p.p. 42-62)

Introducción y objetivo

Los anticonceptivos orales, están compuestos por estrógenos, progestágenos, o combinados, cuyo mecanismo de acción principal es impedir la ovulación, al tiempo que modifican el moco cervical y el endometrio ^(1, 2).

La píldora que se usa hoy ha cambiado considerablemente respecto al producto que se comercializó en 1960. La píldora original de "dosis alta" contenía hasta 150 micro-gramos (mcg) de estrógeno, comparada con la actual de "dosis baja", que contiene 35 mcg o menos. La cantidad de progestina también se ha reducido en forma considerable. Recientemente, se han elaborado nuevas progestinas para anticonceptivos orales de dosis bajas, que algunos denominan píldoras de "tercera generación" ⁽¹⁾

Las nuevas formulaciones se diseñaron para reducir los riesgos y los efectos secundarios, por ejemplo, tienen menos efectos en la presión arterial, menos enfermedad trombótica, mejor metabolismo de los hidratos de carbono y otros factores relacionados a las enfermedades cardiovasculares ⁽¹⁾. La mayoría de las mujeres pueden usar la píldora sin correr ningún riesgo, sin embargo algunas mujeres no deben tomarla bajo ninguna circunstancia, según la Organización Mundial de la Salud (OMS); entre éstas figuran las embarazadas, las que corren mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, las mayores de 35 años, las que fuman mucho (más de 20 cigarrillos diarios), y las que sufren de ciertas enfermedades preexistentes (cáncer de mama, tumores del hígado benignos, cáncer del hígado y hepatitis

vírica activa) que podrían empeorar con el uso de los anticonceptivos⁽²⁾.

Si la mujer no ha recibido buen asesoramiento, es posible que no pueda distinguir entre un efecto secundario previsto y un problema de carácter médico⁽²⁾.

Los anticonceptivos han sido divididos en tres grupos según la dosis incluida de estrógenos y progestágenos en:

1. Primera Generación: Macro dosis.
2. Segunda Generación: Normodosis.
3. Tercera Generación: Micro dosis. Rosendaal F. 2001 - 2002.)^(2, 3).

La enfermedad coronaria es causada por el bloqueo gradual de las arterias coronarias, donde se forman acumulaciones de tejido graso en el interior de las paredes de las arterias coronarias⁽⁴⁾.

Beral V. 1999, después de un estudio realizado en Boston, concluyó que el uso prolongado de anticonceptivos orales, producen un mayor riesgo cardiovascular y cerebrovascular^(5, 6); contrario a lo que indica Siritho S. y colaboradores en una investigación realizada en Australia (2003). En ella encontraron, que la duración del uso de anticonceptivos no afecta significativamente los riesgos de enfermedad cardiovascular isquémica^(7, 8, 9).

Tanis B. (2001 Boston) en relación con el infarto de miocardio, encontró que los usuarios de cualquier tipo de anticonceptivos orales presentaban un riesgo doble con relación al de no usuarios, presentándose un mayor riesgo en los que consumían anticonceptivos de primera y segunda generación, en comparación con los usuarios de tercera generación^(3, 10, 11, 12, 13, 14).

Diferente a como menciona Hoey J. (2002), que los pacientes que tomaban anticonceptivos orales de segunda generación (Levonogestrel) tenían menor riesgo de contraer IAM, que aquellos que tomaban anticonceptivos de tercera generación (Gestodene o Desogestrel),

los cuales aumentan el factor de riesgo de IAM^(15, 16).

Cabe anotar que las primeras formulaciones de anticonceptivos orales, traen un riesgo de movimiento isquémico y embolia pulmonar en mujeres jóvenes y sanas^(17, 18).

Chasan L, Busciazzi H, Lokegaard E, Pedersen AT demostraron que el factor de riesgo más importante y de mayor incidencia para el IAM fue el cigarrillo^(10, 21-24).

Sin embargo no se encontró relación entre IAM y enfermedad coronaria con el uso de anticonceptivos orales, ya que debe existir otro factor de riesgo predisponente. Tal como lo mencionaron otros autores Martins L. y colaboradores (1999),⁽²⁰⁾.

Se debe tener en cuenta que en Latinoamérica solo se encontraron dos investigaciones pertenecientes a Brasil, sobre el problema ya planteado^(6, 25). Además, en Colombia este tema no ha sido abordado. Es por esto, que se plantea un estudio retrospectivo para identificar datos relacionados con el riesgo coronario, en mujeres que consumen anticonceptivos orales^(2, 4, 6, 7, 15, 16, 19, 26).

En Colombia los métodos anticonceptivos son utilizados desde muy temprana edad; la mayoría de las veces, éstos son automedicados, sin tener en cuenta los factores asociados que pueden predisponer a: enfermedad coronaria, tromboembolismo venoso, hemorragia subaracnoidea, infarto del miocardio y accidente cerebrovascular (AVC)^(2, 3, 8, 10, 11, 16, 19-22, 27-31).

Materiales y métodos

El proyecto realizado se basó en un estudio descriptivo. Para la selección de la población en estudio se tuvo en cuenta como criterio de inclusión: Las mujeres entre los 15 y 45 años que consumen ACO que consultan a la Unidad Intermedia La Enea y La Asunción durante el

2002 al 2006. Y como criterios de exclusión se tomó: 1. Mujeres que antes de consumir ACO hayan presentado enfermedad coronaria. 2. Mujeres que presentan enfermedad coronaria sin tener antecedentes de consumo de ACO. 3. Mujeres cuya edad no esté comprendida en el rango de edad establecido.

Para la formulación de las variables se tuvieron en cuenta los datos que se podían extraer de las historias clínicas manejadas en el programa de planificación familiar en Assbasalud La Enea y La Asunción, que pudieran dar un enfoque más objetivo al proyecto a realizar sin salirse de los parámetros ya establecidos; adicionalmente fueron escogidas de acuerdo a la revisión bibliográfica.

Las variables fueron las siguientes: edad en años, raza ⁽³²⁾, peso en Kg., talla en mts. factores de riesgo: índice de masa corporal (IMC) ⁽³³⁾, hipertensión (HTA) clasificación según el Joint VII ⁽³⁴⁾, tabaquismo ⁽³⁵⁾, sedentarismo, hipercolesterolemia ⁽³⁶⁾, diabetes mellitus (DM) ⁽³⁷⁾, tipos de ACO: generación I, II y III. tiempo de consumo de anticonceptivos en años, grado de disnea.

Se revisaron un total de 156 historias clínicas de mujeres entre 15 y 45 años que consultan a la unidad intermedia La Enea y La Asunción durante el 2002 al 2005 y que tengan antecedentes de consumir ACO. Se extrajeron los datos de las variables propuestas, para establecer la relación existente entre el consumo de ACO y enfermedad coronaria. La información recolectada de las historias se consignó en una ficha técnica previamente elaborada; esto facilitará la tabulación de los resultados y posterior análisis.

Las variables proporción se describieron mediante tablas de frecuencia, y las variables razón mediante promedios y desviaciones estándar.

Para probar la relación entre variables se empleó la prueba de χ^2 para variables proporción, y la prueba t, y análisis de varianza para

variables proporción y razón, y coeficientes de correlación de Pearson para razón. Todos los análisis se efectuaron con una significancia $\alpha=0.05$. Las bases de datos se elaboraron empleando el programa Microsoft Excel 2003 (Microsoft Corporation), y los análisis estadísticos se efectuarán mediante el programa SPSS V. 13 (SPSS Inc.).

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de ASSBASALUD ESE.

Resultados

Como se mencionó, en total se revisaron 156 historias clínicas de pacientes que consultan normalmente a los servicios de salud de Assbasalud de La Enea y La Asunción, en la ciudad de Manizales.

La Tabla 1 resume los resultados en cuanto a raza, sedentarismo, diabetes, disnea. Allí resalta el hecho de que la mayor parte de la población pertenece a la raza mestiza, en su mayoría (92.1%) son sedentarios, muy pocos presentan Diabetes Mellitus II (2.3%) y el 5.4% presentan disnea grado 2. Aproximadamente el 20% presentan el hábito de fumar.

La Tabla 2 muestra que la edad promedio de la población es de 26 años, con un mínimo de 15, el índice de masa corporal promedio es de 23, correspondiendo a un IMC normal. La presión arterial promedio es de 113/72 mmHg, igualmente correspondiendo a población normotensa. El consumo de ACO es en promedio 35 meses, con un máximo de 252 meses. También se observan datos para talla y peso.

La Tabla 3 despliega los tipos de ACO empleados, junto con la información sobre la generación del anticonceptivo; se observa que aproximadamente un 26% consumen microgynon, y los anticonceptivos empleados más frecuentemente son los de 2º generación

(46.2%). El 98.6% no han suspendido el uso del ACO.

Tabla 1. Frecuencia de raza, sedentarismo, diabetes, y disnea en la población consumidora de ACO participante en el Estudio

Variable	N	%
RAZA		
Mestizo	111	94.9
Blanco	6	5.1
TOTAL	117	100
Faltantes	39	
SEDENTARISMO		
Si	76	92.1
No	6	7.3
Total	82	100
Faltantes	74	
DIABETES MELLITUS II		
Si	3	2.3
No	125	97.7
Total	82	100
Faltantes	74	
DISNEA		
Grado 1	87	94.6
Grado 2	5	5.4
Total	92	100
Faltantes	64	
TABAQUISMO		
No fumador	101	78.3
Fumador severo	1	0.8
Fumador moderado	11	8.5
Fumador leve	16	12.4
Total	129	100
Faltantes	27	

Tabla 3. Tipo de anticonceptivos orales y generación empleados por la población en estudio

Tipo de Anticonceptivo		N	%
Microgy	2G	40	25.6%
Microfem	2G	27	17.3%
Depaprov	Inyec	22	14.1%
ACONN	0	14	9.0%
Ciclofen	Inyec	13	8.3%
Norvetal	3G	12	7.7%
Neogynon	1G	6	3.8%
Mesigina	Inyec	6	3.8%
Provera	0	3	1.9%
Nofertyl	Inyec	3	1.9%
Generacion2	2G	2	1.3%
Pomeroy	Cx	1	.6%
Neogynon + óvulos	1G	1	.6%
Miravelle	2G	1	.6%
Marvelon	2G	1	.6%
Levonoge	0	1	.6%
Diane	2G	1	.6%
ACIV	Inyec	1	.6%
	0	1	.6%
	0	19	12.2%
	1G	7	4.5%
Totales por	2G	72	46.2%
Generación	3G	12	7.7%
	Cx	1	.6%
	Inyec	45	28.8%

La Tabla 4 muestra que en los pacientes encontrados dentro del estudio son normotensos 84,4% y el IMC se encuentra en la mayoría un rango saludable 69,1%

Tabla 2. Datos generales de la población participante en el estudio

	EDAD	PESO	PAS	PAD	TMPO ACO	TALLA	IMC
Nº Da-tos	156	152	154	154	107	94	94
Faltan-tes	0	4	2	2	49	62	62
$\bar{x}$	25,89	56,45	112,99	71,19	35,28	1,5483	23,2620
σ	6,088	9,352	10,791	8,358	33,560	,05359	3,60475
Valor Mínimo	15	40	90	50	6	1,42	17,19
Valor Máximo	43	83	160	100	252	1,68	34,58

PAS : Presión Arterial Sistólica

PAD : Presión Arterial Diastólica

IMC : Índice de Masa Corporal

TMPO ACO : Tiempo de Consumo (meses)

Tabla 4. Frecuencia de Índice de Masa Corporal (IMC) y de Hipertensión Arterial (HTA)

Índice de Masa Corporal		
	N	%
SOBRE PESO	22	23,4
NORMAL	65	69,1
OBESO	5	5,3
BAJO PESO	2	2,1
Total	94	100,0
Faltantes	62	
Total	156	
Tensión Arterial		
	N	%
PRE HTA	21	13,6
NORMAL	130	84,4
HTA2	1	,6
HTA1	2	1,3
Total	154	100,0
Faltantes	2	
Total	156	

Relaciones entre variables

No se encontró asociación entre grado de disnea y edad, tabaquismo, diabetes, sedentarismo e índice de masa corporal. Tampoco entre el tiempo de consumo de anticonceptivos orales y disnea.

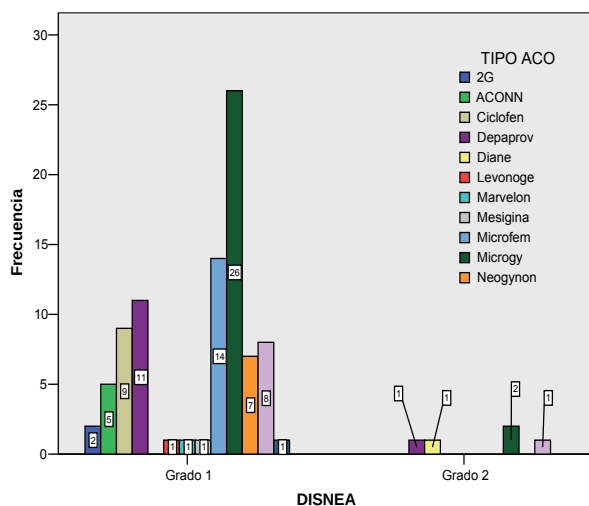


Figura 1. Tipo de ACO consumido contra disnea en la población estudiada

Se encontró una asociación significativa al nivel $\alpha=0.1$ ($p=0.059$) entre disnea y tipo de anticonceptivo oral como indica la Figura 1. En esta figura se observa que las personas que muestran disnea consumen Diane, Depaprob, Microgy y Norbetal. Según prueba de χ^2 cuadrado se encontró relación entre el grado de disnea de los pacientes con sus niveles de hipertensión arterial ($p=0.007$) (Ver Figura 2)

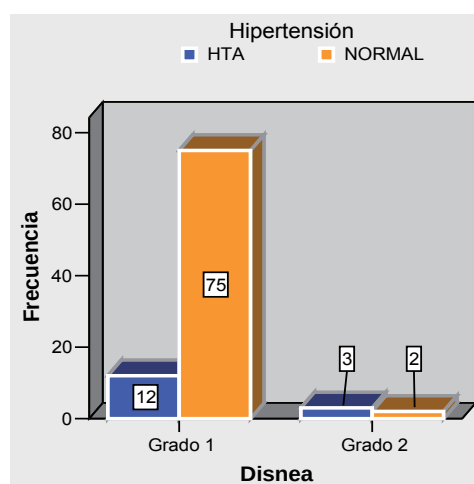


Figura 2. Niveles de hipertensión arterial de los pacientes, comparado con sus niveles de disnea.

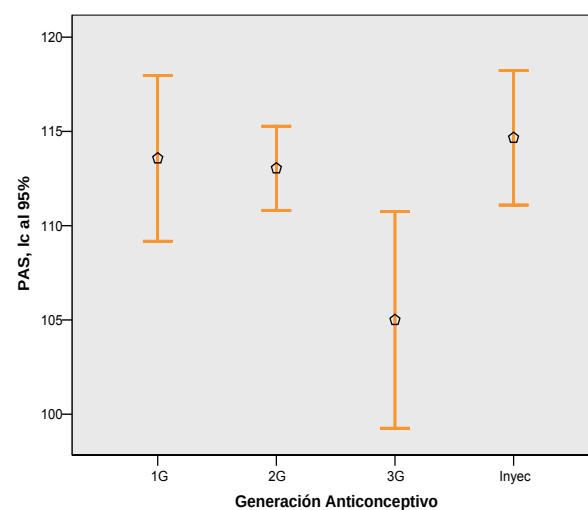


Figura 3. Presión arterial sistólica contra generación del anticonceptivo en la población participante en el estudio.

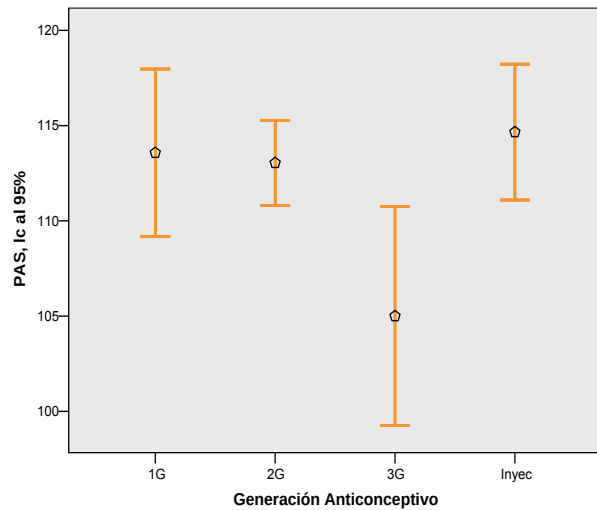


Figura 4. Presión arterial diastólica contra generaciones de anticonceptivos en la población participante en el estudio.

Mediante un análisis de varianza se estudió la dependencia entre la generación del anticonceptivo y la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), se encontró una asociación significativa con PAS ($p=0.036$), y no significativa con PAD, como muestra la Figura 3. En esta figura se observa que la presión arterial sistólica es menor en las personas que consumen anticonceptivos de tercera generación. Como muestra la Figura 4, algo análogo sucede con PAD, solo que esta vez la diferencia no es significativa.

Discusión

Los anticonceptivos orales son bien tolerados por la mayoría de las mujeres; algunos efectos secundarios son la razón para discontinuarlos. Un porcentaje escaso de mujeres presenta náuseas, vómitos, mareos, sensibilidad en los senos, cefalea, retención de líquidos o ganancia de peso, síntomas que tienden a desaparecer con el tiempo y son menos frecuentes con los preparados de bajas dosis.

El uso de anticonceptivos orales sin importar la generación no se ha relacionado como único factor para la producción de enfermedades del sistema circulatorio (IAM, ACV, tromboembolismo venoso); cuando hay efectos adversos se encuentra relacionado con mayor edad, antecedente cardiovascular, DM, y el cigarrillo.

Cohen, (1999) EEUU realizó un estudio donde publicó la seguridad relativa de ACO tanto de segunda como de tercera generación, concluyendo que los ACO por sí solo no producen enfermedades cardíacas (4); de igual manera Siritho S. y Cols, Australia (2003) (7,8, 9).

En oposición, Beral V (1999) Boston, concluyó que el uso prolongado de ACO produce un mayor riesgo cardiovascular^(5,6) resultado no confirmado en el presente estudio. Al igual que Tanis (2001), Boston concluyó que el uso de ACO aumenta el riesgo de enfermedad coronaria al doble con relación a las no usuarias, y que el doble de riesgo era especialmente para las usuarias de ACO de 1ª y 2ª generación, en comparación con los de 3ª generación^(3,10-14). En el presente estudio se encontró que las usuarias de anticonceptivos de tercera generación presentaban menores presiones arteriales tanto sistólicas como diastólicas.

Como limitante general en la presente investigación se encuentra que la muestra fue muy pequeña, y el promedio de edad bajo, lo que limita y distorsiona en gran medida los resultados obtenidos. Otro limitante fue que los datos extraídos de las historias clínicas están incompletos para el propósito del presente trabajo, no encontrándose sino en uno o dos casos variables como HDL, LDL, colesterol, triglicéridos, diabetes. Todo lo anterior sucedió debido a la negativa de algunas entidades, con bases de datos más completas, a proporcionar el acceso a ellas, argumentando discutibles consideraciones éticas.

Se puede afirmar que el presente estudio es solo una primera aproximación al análisis

del consumo de anticonceptivos orales en Colombia, y que los grandes estudios en este campo continúan aún sin efectuarse. Igualmente se recomienda para próximos estudios que se tome en cuenta los ACO, no como factor de riesgo único sino como un factor asociado.

Agradecimientos

Al Dr. José Fernando Giraldo, y al Dr. Jaime Gómez directores de las unidades intermedias de La Enea y La Asunción respectivamente, de ASSBASALUD ESE por su gran colaboración en la realización de la presente investigación.

Literatura citada

- 1) Gruber C, Tschugguel, Schneeberger C, Huber J. Production and actions of estrogens. *N Engl J Med* 2002; 346 (5) :340 – 353.
- 2) Rosendal FR, Helmerhorst FM, Vendenbroucke JP. Female Hormones and Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 201-210.
- 3) Tanis B, Bosch den van AM, Kemmere MJ, Cats MV. Oral contraceptives and risk of myocardial infarction. *N Engl J Med Boston* 2001; 345 (25): 1787-1794.
- 4) Cohen J, Edwards R. Conclusions: the relative safety of modern oral contraceptives. *Hum Reprod Update* 1999; 5, (6): 756-771.
- 5) Beral V, Hermon C, Kay C, Hannaford P, Reeves G, Reeves SD. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46000 women from Royal College of General Practitioner's oral contraception study *BMJ* 1999; 318: 96 – 100.
- 6) Martins L, Duarte A, Pasini U. NIVEIS LIPEMICOS E ALGUNS FATORES DE RISCO DE DOENCAS CARDIOVASCULARES EM POPULACAO DO MUNICIPIO DE SAO PAULO, SP (BRASIL) *Rev. Saúde Púb. S. Paulo* 1999; (23):26-38.
- 7) Hollander D Pill Related Stroke Risk is Low, Especially if Users Lack Other Risk Factors. *Fam Plann Perspect* 1997; 29 (2) : 95 – 96.
- 8) Sidney S, Siscovick D, Petitti D, Shwartz S, Quesenberry C, Psaty B, Raghunathan T, Kelaghan J, Koepsell T. Myocardial Infarction and use of LOW-Dose Oral Contraceptives. *N Engl J Med* 1998; 98: 1058-1063.
- 9) Sirithos, Thrift a. Risk of ischemic among users of oral contraceptives pill. *Stroke* 2003; 34: 1575 – 1580.
- 10) Chasan L, ScD Meir JS Epidemiology of Oral Contraceptives and Cardiovascular Disease. *Ann Intern Med* 1998; 128: 467-477.
- 11) Spitzer W, Falt J, MacReae K. Myocardial infarction and third generation oral contraceptives: agregation of recent studies. *Hum Reprod* 2002; 17 (9): 2.307-2.314.
- 12) Dunn N, Thorogood M, Faragher B, Caestecker L. Oral contraceptives and myocardial infarction: Results of the MICA case-control study/commentary. *BMJ* 1999; 318 (7198): 1579-1584.
- 13) Hollander D. Newest pills carry lower heart attack risk than previous formulations. *Fam Plann Perspect* 1998; 30 (2) : 98 – 100.
- 14) Spitzer W, Faith J. Miocardial infarction and third generation oral contraceptives: agregation of recent studies. *Hum Reprod* 2002; 17 (9): 2307 – 2314.
- 15) Seibert C, Barbouche E, Fagan J, Myint E, Wetterneck T, Wittemyer M. Prescribing Oral Contraceptives for Women Older Than 35 Years of Age. *Annals of Internal Medicine* 2003; (138): 54-64.
- 16) Kemmeren J, Tanis B, Bollen E, Vander Graaf Y. Risk of arterial thrombosis in relation to oral contraceptives (RATIO) study. *Stroke* 2002; 33: 1202-1208.
- 17) Petitti D. Combination estrogen – progestin oral contraceptives. *N Engl J Med* 2003; 349 (15): 1443.
- 18) Vandenbroucke J, Bloemenkamp K, Middeldorp S. Oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2001; 344 (20): 1527 – 1536.
- 19) Hoey J. Oral contraceptive and myocardial infarction. *Can Med Assoc J* 2002; 166 (7):1254.
- 20) Hoey J. Oral contraceptives and myocardial infarction. *Can Med Assoc J* 2002; 166: 931.
- 21) Busciazio H, Cañas M. Anticonceptivos orales, infarto de miocardio y consumo de cigarrillos. *Femeba* 2001; 6 (72) : 8-9.
- 22) Farley T, Meirik O, Chang C, Poulter N Combined Oral Contraceptives, Smoking and Cardiovascular Risk. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52: 775-785.
- 23) Poulter N, Chang C, Farley T, Meirik O, Marmot M Venous Thromboembolic disease and combined oral contraceptive: Results of international multicenter case – control study. *The Lancet* 1995; 346 (8990): 1575 – 1583.
- 24) Lokegaard E, Pedersen AT, Heitmann BI Relation between hormone replacement therapy and ischaemic heart disease in women: prospective observational study. *BMJ* 2003; 326 (7386): 426-429.

- 25) Ardí E, De Morales T, Faúdes A, Vera S, Pinotti J. Adequacao do uso de pílula anticoncepcional entre mulheres unidas. Revista de Saúde Pública 1991; 25 (2).
- 26) Petitti DB, Sidney S, Bernstein A, Wolf S, Quesenberry C, Ziel HK. N Engl J Med 1996; 335(1): 8-15.
- 27) Lewis M, Spitzer W, Heinemann L, MacRae K, Bruppacher R. Third Generation Oral Contraceptives And Risk of Myocardial Infarction: An Internacional Case-Control Study. N Engl J Med 1996; 312: 1787-1793.
- 28) Ferley TMM, Meirik O, Chang CL, Marmot MG, Poulter NR. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. The Lancet London 1995; 346 (8990): 1582 – 1589.
- 29) Farmer RDT, Lawrenson RA, Thompson CR, Kenney JG, Hambleton IR. Population-based study of venous thromboembolism associated with various oral conytraceptives. The Lancet London 1997; 349 (9045) 83-88.
- 30) Hannaford P.C, Vicci O. Using epidemiological data to guide clinical practice: Review of studies on cardiovascular disease and use of combined oral contraceptives. British medical Jr London 1998; 316 (7136): 984 – 987.
- 31) Kemmeren J, Algra A, Grobbee D. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: Meta – analysis. Papers 2001; 323 (7305): 131 – 134.
- 32) Montenegro G Augusto, Civilización 7º, nueva edición. Colombia Santa fe de Bogotá: Norma Educativa; 1995
- 33) Lozano B Jorge E y otros, Semiología General, sexta edición. Manizales Colombia: editorial Andina; 2001
- 34) Chobaiam AV, Green LA, y otros. The Nacional High Blood Pressure Education Program Coordinating Commitee. The seven report of the Joint National Commitee on prevention, detection, evaluetion and treatment of the high blood pressure. The JNC 7 Report. JAMA 2001; 289: 2560-2572
- 35) Jornadas Internacionales Tabaco o Salud Córdoba, Argentina. Jornadas Internacionales Tabaco o Salud; 2000
- 36) Harrison T R, Resnick W R, Wintrobe M M, Thorn G W, Adams R D, Beeson P B, Bennett I L y otros. Principios de Medicina Interna, 16ª edición. España: McGraw-Hill; 2005
- 37) Asociación Latinoamérica de la Diabetes (ALAD), Latinoamérica, ALAD; 2000.

