

Los contraceptivos orales y su efecto sobre el aparato cardiovascular

Dres. ALBERTO ACHAVAL, (1) y RICARDO SMITH (2)

La introducción de los contraceptivos orales (C.O.), tuvo una repercusión pocas veces igualada por la de otros medicamentos sobre la profesión médica, y sobre la sociedad a la que ésta sirve. El mero enunciado de que la administración sistemática de ciertas hormonas podía inhibir indefinidamente la ovulación, planteó a médicos y profanos por igual, significativos interrogantes religiosos, éticos y científicos. Entre estos últimos, uno de los más importantes se refería a la inocuidad del método en cuestión; en efecto, aun cuando sus consecuencias indeseables fueran mínimas, éstas se verían magnificadas por el solo hecho de ser utilizado en personas jóvenes y sanas, durante períodos muy prolongados.

En 1961 se observaron los primeros casos de complicaciones tromboembólicas en mujeres aparentemente sanas, que recibían C.O. (1, 2). Sin embargo, los resultados de los estudios estadísticos iniciales fueron negativos. Las conclusiones de un grupo de expertos convocado con tal fin en 1962 (3), las de la Food and Drug Administration (Estados Unidos) en 1963 (4), y las del Committee on Safety of Drugs (Inglaterra) en 1965 (5), coincidieron en que no se podía establecer una relación clara entre C.O. y complicaciones tromboembólicas. Se demostró posteriormente que tales conclusiones eran erróneas, y que la negatividad de los estudios sobre las que estuvieron basa-

das, probablemente haya sido debida a una metodología inadecuada (6).

Sin pretender hacer de ésta una revisión completa de la literatura, consideraremos a continuación parte de la evidencia acumulada desde entonces con respecto a: A) La asociación entre el uso de C.O. y la aparición de ciertas complicaciones tromboembólicas, venosas o arteriales; B) La posible influencia de estos medicamentos sobre la hipertensión arterial; C) Otros efectos secundarios; D) C.O. no convencionales.

A) COMPLICACIONES TROMBOEMBÓLICAS ARTERIALES O VENOSAS

En 1968 y 1969, Inman y Vessey (7) y Vessey y Doll (8, 9) publicaron los resultados de los estudios llevados a cabo en colaboración con el Committee on Safety of Drugs del British Research Council. Los autores concluyeron que el uso de C.O. aumenta nueve veces el riesgo de padecer una complicación tromboembólica venosa que requiera hospitalización, y seis veces el riesgo de padecer una trombosis arterial cerebral. Con respecto a accidentes vasculares coronarios, la incidencia parecía mayor en mujeres que estaban recibiendo C.O., pero la diferencia no fue significativa. Autores norteamericanos confirmaron pronto estas conclusiones (10, 11) y dos años más tarde investigadores suecos publicaron datos similares (12).

En 1965 se describieron trombosis letales de arterias encefálicas en mujeres jóvenes tratadas con C.O., en quienes no fue posible encontrar evidencia de alteraciones inflamatorias o degenerativas en ningún otro territorio vascular (13).

(1) Departamento de Medicina Interna, Hospital Privado, Córdoba.

(2) Médico Residente en Medicina Interna, Fundación para el Progreso de la Medicina y Hospital Privado, Córdoba.

Se publicaron en años posteriores múltiples observaciones confirmando la sospecha de que las mujeres que toman C.O., están expuestas a un mayor riesgo de padecer un accidente vascular cerebral, ataques isquémicos transitorios, síntomas oculares con o sin compromiso vascular evidente, pseudotumor de cerebro, aparición de cefaleas vasculares o exacerbación de una jaqueca preexistente (14, 15, 16, 17, 18, 19). Según estos estudios, muchas de las que quedaron con secuelas neurológicas significativas, tenían antecedentes de jaqueca, hipertensión, ataques isquémicos transitorios, síndrome de Raynaud u otros fenómenos vasoespásticos, enfermedad arterial oclusiva en otros territorios, epilepsia, u otras enfermedades neurológicas. La mayoría de las pacientes que sufrieron un déficit neurológico por isquemia encefálica en el curso de un tratamiento con C.O., tuvieron síndromes prodrómicos, como cefaleas vasculares, trastornos visuales o ataques isquémicos transitorios; cuando no se interrumpió la medicación en las que tuvieron ataques isquémicos transitorios, casi siempre se estableció un déficit neurológico permanente.

La circulación retiniana de mujeres sanas que recibían C.O. fue estudiada por Schenker (71): En dos de catorce que no sufrían síntoma alguno, la inyección de fluoresceína permitió detectar ensanchamiento de arteriolas, capilares y vénulas post-capilares. Anormalidades similares fueron observadas, particularmente en el área perimacular, en cuatro de diez pacientes que habían experimentado cefaleas. Al suspender los C.O. la circulación retiniana se normalizó, aunque ocasionalmente las mencionadas anormalidades fueron observadas hasta seis semanas después.

Algunos autores opinan que las mujeres que toman C.O. están expuestas a un mayor riesgo de sufrir infartos de miocardio (20, 76); otros consideran que los datos estadísticos no permiten confirmar tal sospecha (21). Ciertas observaciones sugieren que la fisiopatogenia de la enfermedad coronaria que se presenta en algunas de estas pacientes, difiere mucho de la habitual. Así, en una mujer de 32 años, las arterias coronarias de mayor calibre estaban indemnes, pero en las ramas más pequeñas se encontraron múl-

ples trombos en variadas etapas evolutivas, sin signos de lesión vascular primaria (22). Estudios angiográficos llevados a cabo en tres mujeres jóvenes que habían sufrido infartos de miocardio mientras tomaban C.O., permitieron demostrar estenosis u oclusiones segmentarias aisladas, de un solo vaso, lo que es raro en la aterosclerosis; además, las lesiones eran regulares y redondeadas, en contraste con las alteraciones irregulares de la pared arterial observadas en la aterosclerosis coronaria (23). Se trataba de fibrosis de la íntima con proliferación endotelial, alteraciones que nunca se ven en mujeres jóvenes que no han tomado C.O. (24).

Durante los últimos años se han descrito, en mujeres jóvenes tratadas con C.O., complicaciones vasculares que eran muy raras antes de difundirse el uso de estos medicamentos. Aunque su escaso número no permite establecer una relación de causa o efecto, es necesario tenerlas en cuenta para el diagnóstico de casos individuales, o para planear estudios prospectivos. Se puede mencionar entre otros: a) Obstrucción aortoiliaca en 2 mujeres de 29 y 44 años (25); b) Colitis isquémica en 3 mujeres de 29, 32 y 39 años (26; 27); c) Infartos de intestino delgado por trombosis venosa o arterial en 7 pacientes de edades similares (28, 29, 30); d) Un síndrome muy parecido o idéntico, con el síndrome urémico (73); en todos los casos en que se practicó biopsia renal, se observó una microangiopatía trombótica. En una paciente que presentó manifestaciones clínicas similares (74), la autopsia demostró necrosis arteriolar difusa con trombosis recientes, particularmente en hígado y páncreas.

Hasta ahora hemos hablado de "contraceptivos orales" sin discriminar entre la responsabilidad potencial de estrógenos o de agentes progestacionales en la génesis de complicaciones tromboembólicas.

Ya en 1961 se sabía que pacientes tratados con estrógenos por diversas indicaciones sufrieron una mayor incidencia de complicaciones tromboembólicas venosas y/o arteriales que los respectivos controles. Como ejemplo de estas indicaciones se pueden citar: a) Supresión de la lactancia (31); b) Profilaxis secundaria en pacientes que ya habían sufrido

un infarto de miocardio (32, 33, 34); c) Tratamiento del carcinoma de próstata (35). Tales datos incriminaban circunstancialmente a los estrógenos y se vieron confirmados por estudios que demostraron que en mujeres tratadas con C.O., el riesgo de padecer fenómenos tromboembólicos estaba relacionado con la dosis diaria de estrógenos (7, 36, 37). Así, el porcentaje de riesgo observado a riesgo previsto, oscilaba entre 199 % para una dosis diaria de 150 microgramos de estrógeno, y 108 % para una dosis diaria de 50 microgramos de esta hormona; para dosis diarias de 100 microgramos, el citado porcentaje oscilaba entre 131 y 174 %. No se han podido demostrar diferencias entre preparaciones secuenciales y no secuenciales, siempre que la dosis diaria de estrógenos sea la misma; tampoco se observaron diferencias entre los dos estrógenos más comúnmente utilizados, el etinil-estradiol y el mestranol (38).

En cuanto a los posibles mecanismos operativos en la facilitación de complicaciones tromboembólicas por los estrógenos, se puede mencionar: 1) Su efecto sobre la pared vascular: a) Directo; b) Indirecto, a través de perturbaciones metabólicas. 2) Su efecto sobre la coagulación de la sangre.

1) Efecto de los estrógenos sobre la pared vascular: a) Directo: En ciertos animales de experimentación estas hormonas pueden producir una hiperplasia de la íntima (39). Además producen una pérdida de tono del músculo liso vascular y quizás alteraciones estructurales permanentes en el tejido conjuntivo de la pared vascular, con reducción de su elasticidad (40). Como consecuencia, para cada gradiente transmural de presión, el tamaño de las venas es mayor en quienes están recibiendo C.O.; como en los miembros inferiores el flujo no cambia en estas circunstancias, la velocidad de la corriente sanguínea es inferior a la normal (40), produciéndose una estasis que podría favorecer las trombosis.

b) Indirecto; a través de perturbaciones metabólicas: Ciertos C.O. producen alteraciones en el metabolismo intermedio de los carbohidratos y de los lípidos. Así, se ha demostrado (41) que en mujeres tratadas con C.O. no secuenciales, la prueba de tolerancia a la glucosa fue

anormal en el 18 % de los casos cuando se efectuó por vía oral, y en el 15 % cuando se utilizó la técnica endovenosa; los ácidos grasos no esterificados estaban elevados en condiciones basales y disminuyeron lentamente después de la administración de glucosa. En el estudio citado (41) lo más notable fue el aumento en la concentración basal de piruvato y/o concentraciones elevadas de este compuesto después de dar la glucosa, tal como ocurre en la diabetes inducida por esteroides. En otras investigaciones se ha observado un aumento muy significativo de la insulina circulante (42).

Di Paola y colaboradores (43) describieron una significativa reducción en la tolerancia a la glucosa en mujeres que recibieron mestranol, no así en las que recibieron etinil-estradiol o noresteroides.

En mujeres que recibían C.O. no secuenciales, se observaron alteraciones en las lipoproteínas plasmáticas que las alejaba del patrón femenino para acercarlas al observado en hombres: Disminución de las lipoproteínas de elevada densidad, con aumento en las de muy baja densidad, y poco cambio en las de baja densidad. El resultado es un aumento predominante de triglicéridos, con menor elevación en la concentración de colesterol (44).

El incremento observado en las lipoproteínas de muy baja densidad, con la consiguiente hipertrigliceridemia "endógena", probablemente puede ser atribuido al componente estrogénico de los C.O. (47). Estas observaciones han sido confirmadas por otros autores (42, 45, 46), siendo de interés una significativa disminución en la actividad de la lipoprotein-lipasa (42) observada en mujeres que tomaban C.O.

Al deslindar responsabilidades entre estrógenos y progestágenos con respecto a las mencionadas alteraciones del metabolismo intermedio, se debe recordar que: a) Modificaciones estructurales de la molécula, tal como alquilación en el carbono 17, pueden reforzar la actividad biológica de la hormona natural en ciertos aspectos, y modificarla profundamente en otros; b) La mayoría de los progestágenos utilizados en los C.O. son derivados de la 19-nortestosterona, alquilados en el carbono 17 (norethisterona, norethynodrel, ethynodiol, lynoestrol, etc.),

mientras que pocos son derivados de la progesterona.

La mayor parte de las alteraciones metabólicas citadas, han sido incriminadas en la génesis de aterosclerosis precoz, y hay consenso general acerca de que las hiperlipoproteinemias constituyen uno de los factores de riesgo más importantes en esta enfermedad. Si las anomalías inducidas por los C.O. en el metabolismo intermedio de los carbohidratos y de los lípidos, pudieran contribuir al desarrollo precoz de placas de ateroma, facilitarían la eventual aparición de complicaciones tromboembólicas arteriales.

La posible relación entre hiperlipoproteinemias y estados de hipercoagulabilidad ha sido objeto de una reciente revisión por uno de nosotros, y no insistiremos sobre este tema (48). Podría ser éste un mecanismo adicional que predispusiera a las mencionadas complicaciones.

2) Efecto de los estrógenos sobre la coagulación de la sangre: Tanto las preparaciones que contienen 50 microgramos, como las que contienen 100 microgramos de estrógenos como dosis diaria, producen los siguientes cambios sobre el mecanismo de coagulación de la sangre: a) Se acelera la generación de tromboplastina y se acortan el tiempo de pró-trombina y el de tromboplastina parcial; b) Aumenta la concentración de fibrinógeno y de factores VII, VIII, IX y X; c) La adhesividad y agregación plaquetarias también aumentan, mientras que la actividad de la antitrombina III y la actividad fibrinolítica están reducidas (49, 50, 51, 52). Algunas de las citadas alteraciones no han sido documentadas por todos los autores interesados en el tema, pero hay acuerdo general con respecto al aumento en la concentración de factores VII y X, particularmente a partir del tercer mes de tratamiento, y con respecto a las modificaciones en el comportamiento de las plaquetas, que pueden ser detectadas ya durante el primer ciclo.

La tromboelastografía también ha documentado anomalías en mujeres que recibían C.O., tales como acortamiento de r y de K , aun cuando el efecto sobre K se observó recién después del 30º mes de tratamiento. La máxima amplitud ($Ma.$) fue normal para el grupo considerado en su conjunto, aun cuando en 12,6 % de quienes tomaban C.O. se

observó un acentuado aumento de este valor (52).

Se sabe que plaquetas de pacientes que sufren de aterosclerosis no se comportan normalmente in vitro: Está aumentada su sensibilidad a la acción de la adenosinadifosfato, mientras que la respuesta a la norepinefrina es normal. Hechos similares han sido observados en pacientes diabéticos o portadores de ciertas hiperlipidemias. Se puede conseguir que plaquetas de sujetos normales se comporten como las de pacientes con aterosclerosis, si se las pone en contacto in vitro con plasma pobre en plaquetas obtenido de estos últimos (53). Se ha demostrado también que las plaquetas de mujeres que reciben C.O., se comportan de manera muy similar a las de pacientes con aterosclerosis; se ha postulado que tal anomalía podría deberse a la presencia en circulación de una lipoproteína anormal, que liberaría lisolecitina con gran facilidad; este último lípido sería el responsable de la exagerada sensibilidad de las plaquetas de estas mujeres a la acción de la adenosinadifosfato (54).

Zuck y Bergin estudiaron la generación de trombina y la actividad de la anti-trombina III en mujeres que recibían C.O. En aquellas que no presentaban síntomas, la generación de trombina estaba en el límite superior de lo normal, pero se encontraba acelerada en las que describieron síntomas sugestivos de complicaciones tromboembólicas menores o mayores. La actividad de la antitrombina III estaba significativamente reducida en todos los casos, siendo más baja entre las pacientes sintomáticas. Los autores sugieren que tales investigaciones podrían ser útiles para detectar precozmente a las pacientes que más posibilidades tienen de sufrir complicaciones tromboembólicas (72).

B) HIPERTENSION ARTERIAL

En la mayoría de las mujeres que toman regularmente C.O. la presión arterial está comprendida dentro de límites normales; sin embargo, si se compara este universo con otro, idéntico en sus características, pero compuesto por mujeres que no toman C.O., se puede concluir que la presión arterial de las primeras es significativamente superior a la de las segundas (55, 56). Además, en un

número pequeño pero significativo, de pacientes que reciben C.O., puede aparecer hipertensión arterial, o puede agravarse una hipertensión preexistente (57, 68). Excepcionalmente se han observado casos de hipertensión maligna reversible en estas circunstancias (55). La complicación suele aparecer de 1 a 6 meses después de comenzar la administración de estas drogas, y el retorno a los niveles previos de presión arterial suele tener lugar de 3 a 6 meses después de suspenderlas. De no mediar otros factores, los C.O. no parecen ser capaces de causar hipertensión permanente (59, 60). El riesgo de que aparezca hipertensión arterial es mayor en mujeres que han sufrido toxemia en embarazos anteriores (69, 70).

La aparición de hipertensión arterial en mujeres que toman C.O., o su agravación en pacientes previamente hipertensos puede deberse a: a) Retención de sal y agua inducida directamente por los estrógenos, con aumento del volumen circulante y del volumen minuto; b) Sensibilización del músculo liso arteriolar al efecto vasoconstrictor de la angiotensina II; c) Activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (60, 61).

Se sabe que la concentración de angiotensinógeno limita normalmente la generación de angiotensina, ya que la máxima producción de ésta se obtiene con concentraciones de angiotensinógeno cinco veces superiores a los normales. Bajo el efecto de los C.O., el hígado acelera la síntesis de angiotensinógeno. En estas circunstancias, los niveles plasmáticos de renina son normales o están disminuidos, lo que podría deberse a un mecanismo compensador. Como resultado, aumenta la concentración plasmática de angiotensina II, y la secreción y excreción de aldosterona (61, 62, 63, 64).

Sin embargo, cambios similares han sido observados en mujeres que tomaban C.O. y cuya presión arterial no estaba elevada, de manera que ellos no resuelven satisfactoriamente este enigma. La diferencia entre ambos grupos podría deberse a una o más de las siguientes peculiaridades: a) Diferencias en el metabolismo de la angiotensina II; b) Exagerada sensibilidad a su efecto presor; c) Deficiente compensación por los mecanismos que habitualmente entran en juego

cuando la presión se eleva. Se ha demostrado (64) que los niveles plasmáticos de angiotensina II en mujeres que recibían contraceptivos orales, eran aproximadamente cuatro veces mayores que los del grupo control y dos veces menores que los de pacientes con hipertensión renovascular.

C) OTROS EFECTOS SECUNDARIOS

Ya que esta actualización trata acerca de los efectos de los C.O. sobre el aparato cardiovascular, no se mencionarán otros efectos secundarios, con excepción de algunos que interesan al internista y al cardiólogo por igual.

Por estimular la síntesis de las proteínas que transportan ciertas hormonas, los C.O. pueden afectar diversas investigaciones endocrinológicas, sin influir la función de estas glándulas, ni las respuestas tisulares a las hormonas por ellas segregadas. Así, bajo su influencia, aumentan el yodo proteico, el yodo proteico extraíble por el butanol, la captación in vitro de triiodotironina radioactiva por las resinas, y la concentración de cortisol plasmático. Las determinaciones de pregnanediol, la evaluación del eje diencefalo-pituitario-adrenal por medio de la metopirona, y varias investigaciones de función hepática (especialmente la retención de bromofenoltaleína), pueden verse alteradas en pacientes que reciben C.O.

D) CONTRACEPTIVOS ORALES NO CONVENCIONALES

Hemos designado así ciertos C.O. cuyo método de administración y/o mecanismo de acción difiere de los habituales.

Existe un C.O. que puede ser administrado como una sola tableta por ciclo, porque el componente estrogénico (quinestrol), se deposita en el tejido adiposo y actúa sobre los efectores durante un período prolongado. Cuando se introduce en la molécula de quinestrol un marcador radioactivo (^{14}C); se pueden detectar en la orina sus productos de degradación durante más de 4 meses (65). A igualdad de dosis, el efecto del quinestrol sobre el mucus cervical es tres veces más poderoso que el etinil-estradiol (66). La dosis mensual de quinestrol, administrada como contraceptivo, es 5 mg, lo que equivaldría farmacológicamente a

15 mg de etinil-estradiol. Si se compara esta cantidad con la contenida en 20 tabletas de algunos C.O. no secuenciales (1 mg), es fácil deducir que tal modalidad de contracepción dista de ser la más recomendable.

En un intento de evitar los efectos secundarios de los estrógenos, se ha experimentado con la administración continua de agentes progestacionales, como el norgestrel (75). No se conoce con exactitud el mecanismo de acción de tal modalidad de contracepción, que es algo menos efectiva que la convencional. Tampoco se sabe si la administración prolongada de agentes progestacionales puede o no asociarse con efectos secundarios similares a los causados por combinaciones de estrógenos y progestágenos. Se debe tener en cuenta que la mayoría de los agentes progestacionales son 19-nor esteroides substituidos en el carbono 17, más parecidos en su estructura química a los estrógenos y a los andrógenos que a la progesterona; se ha demostrado que poseen variable actividad estrogénica y/o androgénica. Por lo tanto, hasta que se disponga de más evidencia, deben regir para ellos las mismas contraindicaciones y precauciones que para los C. O. convencionales.

CONCLUSIONES

Existe acuerdo general acerca de que los C.O. no secuenciales que proveen 50 microgramos de estrógenos por día, constituyen un método efectivo de contracepción, desprovisto de riesgos para la mayoría de quienes los reciben. Los efectos secundarios, si bien potencialmente peligrosos, son poco frecuentes (67), y podrían ser prevenidos muchas veces, si se respetaran escrupulosamente las contraindicaciones y precauciones que se resumen a continuación.

Contraindicaciones: Pueden dividirse en absolutas y relativas:

A) Absolutas: 1) Fenómenos tromboembólicos pasados o presentes, arteriales o venosos; 2) Insuficiencia hepática significativa; 3) Neoplasia potencialmente hormono-dependiente; 4) Hemorragia genital de etiología no determinada.

B) Relativas: 1) Jaqueca; 2) Hipertensión arterial; 3) Edema premenstrual o idiopático; 4) Cardiopatías, particularmen-

te las que se acompañan de cianosis, insuficiencia cardíaca o hipertensión pulmonar (40); 5) Nefropatías parenquimatosas significativas; 6) Diabetes latente o evidente; 7) Hiperlipoproteinemias.

Precauciones: Antes de prescribir un C.O. se debe llevar a cabo un examen clínico y ginecológico completo, incluyendo citología cervical; tal examen se debe repetir a intervalos no mayores de seis meses mientras se administren estos medicamentos.

La paciente debe ser instruida acerca de la necesidad de consultar en el acto si aparecieran efectos secundarios de cualquier naturaleza, o a intervalos no mayores de seis meses si éstos no se presentaran. El médico debe prestar particular atención a síntomas o signos de complicaciones tromboembólicas, particularmente tromboflebitis, embolia de pulmón, aparición o exacerbación de cefaleas vasculares, alteraciones visuales de cualquier naturaleza, o síntomas sugestivos de ataques isquémicos transitorios.

La aparición o exacerbación de manifestaciones depresivas debe ser tenida particularmente en cuenta. Es conveniente suspender la administración de los C.O. por lo menos un ciclo y preferiblemente dos, antes de una operación electiva, y tan pronto un paciente quede absoluta o relativamente inmovilizado por cualquier motivo. En tales casos conviene prestar particular atención a la profilaxis de las trombosis venosas por las medidas habituales.

Corolario obligado de lo ya dicho es imponer la prohibición absoluta de expender contraceptivos orales sin prescripción médica, debiendo esta prescripción estar limitada a la cantidad necesaria para el período previsto entre una y otra consulta. La comparación entre estas normas elementales y la realidad que nos circunda, debe inducirnos a la reflexión, y a una acción tan enérgica, como las circunstancias lo requieran.

BIBLIOGRAFIA

1. Jordan, W. M.: "Pulmonary embolism". *Lancet*, 2: 1146, 1961.
2. Tyler, E. T.: "Oral contraception and venous thrombosis". *J.A.M.A.*, 185: 131, 1963.
3. "Thromboembolic phenomena in women". Chicago Conference, 1962, G. D. Searle and Co.
4. "Final report on Enovid by the ad-hoc Committee for the evaluation of a possible etiologic

- retation with thromboembolic conditions". Washington, 1963, Food and Drug Administration.
5. Cahal, D. A.: "Safety of oral contraceptives". *Brit. Med. J.*, 2: 1180, 1965.
 6. Vessey, M. P.: "Oral contraceptives and thromboembolic disease". Editorial, *Am. Heart J.*, 77: 153, 1969.
 7. Inman, W. H. W. y Vessey, M. P.: "Investigation of deaths from pulmonary, coronary and cerebral thrombosis and embolism in women of childbearing age". *Brit. Med. J.*, 2: 193, 1968.
 8. Vessey, M. P. y Doll, R.: "Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease". *Brit. Med. J.*, 2: 199, 1968.
 9. Vessey, M. P. y Doll, R.: "Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. A further report". *Brit. Med. J.*, 2: 651, 1969.
 10. Markush, R. E. and Siegel, D. G.: "Oral contraceptives and mortality trends from thromboembolism in the United States". *Am. J. Public Health*, 59: 418, 1969.
 11. Sartwell, P. E. et al.: "Thromboembolism and oral contraceptives: an epidemiologic case-control study". *Amer. J. Epidemiol.*, 90: 365, 1969.
 12. Böttiger, L. E. y Westerholm, B.: "Oral contraceptives and thromboembolic disease". *Acta Med. Scand.*, 190: 455, 1971.
 13. Ehtishamuddin, M.: "Vertebral artery thrombosis and oral contraceptives". *Brit. Med. J.*, 1: 924, 1965.
 14. Walsh, F. B.: "Oral contraceptives and neuro-ophthalmological complications". *Arch. Ophthalmol.*, 74: 628, 1965.
 15. Bickerstaff, E. R. y Holmes, J. M.: "Cerebral arterial insufficiency and oral contraceptives". *Brit. Med. J.*, 1: 726, 1967.
 16. Salmon, M. L.: "Neuro-ophthalmic sequelae in users of oral contraceptives". *J.A.M.A.*, 206: 85, 1968.
 17. Bergeron, R. T. y Wood, E. H.: "Oral contraceptives and cerebro-vascular complications". *Radiology*, 92: 231, 1969.
 18. Shafey, S. y Scheinberg, P.: "Neurological syndromes occurring in patients receiving synthetic steroids". *Neurology*, 16: 205, 1966.
 19. Phillips, B. M.: "Oral contraceptives drugs and migraine". *Brit. Med. J.*, 2: 99, 1968.
 20. Doll, R. y Vessey, M. P.: "Evaluation of rare adverse effects of systemic contraceptives". *Brit. Med. Bull.*, 26: 33, 1970.
 21. Oliver, M. F.: "Oral contraceptives and myocardial infarction". *Brit. Med. J.*, 2: 210, 1970.
 22. Hartvelt, F.: "Complications of oral contraception". *Brit. Med. J.*, 1: 160, 1965 (correspondence).
 23. Waxler, E. B. et al.: "Myocardial infarction and oral contraceptive agents". *Amer. J. Cardiol.*, 28: 96, 1971.
 24. Davis, D. H. y Jones, W. B.: "Myocardial infarction associated with the use of oral contraceptives". *Ann. Int. Med.*, 74: 236, 1971.
 25. Hall, R. y Nunch, G. A.: "Aortoiliac occlusion in women using oral contraceptives". *Brit. J. Surg.*, 58: 508, 1970.
 26. Kilpatrick et al.: "Vascular occlusion of the colon and oral contraceptives". *New Eng. J. Med.*, 278: 438, 1968.
 27. Cotton, P. B. y Thomas, M. L.: "Ischaemic colitis and the contraceptive pill". *Brit. Med. J.*, 3: 27, 1971.
 28. Cyetta, J. M. y Kolodny, M.: "Mesenteric venous thrombosis associated with oral contraceptives". *Gastroenterol.*, 58: 713, 1970.
 29. Brennan et al.: "Infarction of the mid gut associated with oral contraceptives. Report of two cases". *New Eng. J. Med.*, 279: 1213, 1968.
 30. Hurwitz, R. L. et al.: "Oral contraceptives and gastrointestinal disorders". *Ann. Surg.*, 172: 892, 1970.
 31. Daniel, D. G. et al.: "Puerperal thromboembolism and suppression of lactation". *Lancet*, 2: 287, 1967.
 32. Oliver, M. F. y Boyd, G. S.: "Influence of reduction of serum lipids on prognosis of coronary heart disease. A five-year study using oestrogen". *Lancet*, 2: 499, 1961.
 33. Stamler, J. et al.: "Effectiveness of estrogens for therapy of myocardial infarction in middle age men". *J.A.M.A.*, 183: 632, 1963.
 34. Oliver, M. F. en "Cartas al Editor". *Lancet*, 510, 1967.
 35. Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: "Treatment and survival of patients with cancer of the prostate". *Surg. Gyn. Obst.*, 124: 1011, 1967.
 36. British Committee on Safety of Drugs: "Oral contraception and thromboembolic disease". *J. Coll. Gen. Pract.*, 13: 267, 1967.
 37. "Blood clotting and the pill". Editorial, *Brit. Med. J.*, 4: 378, 1972.
 38. Inman, W. H. W. et al.: "Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives". *Brit. Med. J.*, 2: 203, 1970.
 39. Goodrich, S. M. and Wood, J. E.: "Peripheral venous distensibility and velocity of venous blood flow during pregnancy or during oral contraceptive therapy". *Am. J. Obst. Gynec.*, 90: 740, 1964.
 40. Wood, J. E.: "The cardiovascular effects of oral contraceptives". *Modern Concepts of Cardiovascular Disease*, 41: 37, 1972.
 41. Wynn, V. and Doar, J. W.: "Some effects of oral contraceptives on carbohydrate metabolism". *Lancet*, 2: 715, 1966.
 42. Hazzard, W. R. et al.: "Studies on mechanism of increased plasma triglyceride levels induced by oral contraceptives". *New Eng. J. Med.*, 280: 471, 1969.
 43. Di Paola, G. et al.: "Oral contraceptives and carbohydrate metabolism". *Am. J. Obst. Gynec.*, 101: 206, 1968.
 44. Wynn, V. and Doar, J. W.: "Some effects of oral contraceptives on serum-lipid and lipoprotein levels". *Lancet*, 2: 720, 1966.
 45. Wynn, V. et al.: "Fasting serum triglycerides cholesterol and lipoprotein levels during oral contraceptive therapy". *Lancet*, 2: 756, 1969.
 46. Osman, M. M.: "The effect of an oral contraceptive on serum lipids". *Obstet. Gynec. Survey*, 27: 691, 1972.

47. Wynn, V. and Doar, J. W. H. en "Metabolic effects of gonadal hormones and contraceptive steroids". H. A. Salhanick, Editor. Boston, 1969.
48. Achával, A.: "Hiperlipidemias e hipercoagulabilidad". Rev. Argent. Cardiol., 41 (2): 83-89, marzo-abril 1973.
49. "Blood clotting and the pill". Editorial, Brit Med. J., 4: 378, 1972.
50. Poller, L. y Thompson, J. M.: "Clotting factors during oral contraception: Further report". Brit. Med. J., 2: 23, 1965.
51. Poller, L. et al.: "Effects of pregestogen oral contraception with norethisterone on blood clotting and platelets". Brit. Med. J., 4: 391, 1972.
52. Poller, L.; Thompson, J. M. and Thomas, W.: "Oestrogen-progestogen oral contraception and blood clotting: A long term follow up". Brit. Med. J., 4: 648, 1971.
53. Hampton, J. R. and Mitchell, J. R. A.: "A transferable factor causing abnormal platelet behaviour in vascular disease". Lancet, 2: 764, 1966.
54. Bolton, C. H. et al.: "Effect of oral contraceptive agents on platelets and plasma phospholipids". Lancet, 1: 1336, 1968.
55. Kunin, C. M. et al.: "Oral contraceptives and blood pressure". Arch. Int. Med., 123: 362, 1969.
56. N. I. H. Conference "Problems in contraception". M. B. Lipsett, Moderator. Ann. Int. Med., 74: 251, 1971.
57. Woods, J. W.: "Oral contraceptives and hypertension". Lancet, 2: 653, 1967.
58. Harris, P. W.: "Malignant hypertension associated with oral contraceptives". Lancet, 2: 446, 1969.
59. Weinberger, M. H. et al.: "Hypertension induced by oral contraceptives containing estrogen and gestagen: effects on plasma renin activity and aldosterone excretion". Ann. Int. Med., 71: 891, 1969.
60. Woods, J. W.: "Oral contraceptives and hypertension". Lancet, 2: 653, 1967.
61. Laragh, J. H. et al.: "Oral contraceptives: renin, aldosterone and high blood pressure". J.A.M.A., 201: 918, 1967.
62. Laragh, J. H. et al.: "Renin, angiotensin and aldosterone system in the pathogenesis and management of hypertensive vascular disease". Am. J. Med., 52: 633, 1972.
63. Weinberger, M. H. et al.: "Hypertension induced by oral contraceptives containing estrogen and gestagen: effects on plasma renin activity and aldosterone excretion". Ann. Int. Med., 71: 891, 1969.
64. N. I. H. Conference "Problems in contraception". M. B. Lipsett, Moderator. Ann. Int. Med., 74: 251, 1971.
65. "The pharmacological basis of therapeutics". Goodman L. S. y Gilman A., Editors, The Mac Millan Co. 4ª Edición, 1970, pág. 1561.
66. Laboratorio Elea, Literatura Descriptiva.
67. Andrews, W. C.: "Oral contraception: A review of physiological and pathological effects". Obst. Gynaecol. Surv., 26: 477, 1971.
68. Mackay, E. V. et al.: "Reproductive steroids and the circulatory system, with particular reference hypertension. A review". Obstet. Gynec. Survey, 28: 155, 1973.
69. Carmichael, S. M. et al.: "Oral contraceptives, hypertension and toxemia". Obstet. Gynec., 35: 371, 1970.
70. Mac Intosh, A. M.: "Oral contraceptives and hypertension". Brit. Med. J., 3: 346, 1970 (Correspondence).
71. Schenker, J. G. et al.: "The effect of oral contraceptives on the microcirculation". Obstet. Gynec., 30: 909, 1972.
72. Zuck, T. F. and Bergin, J. J.: "Thrombotic predisposition associated with oral contraceptives". Obstet. Gynec., 41: 427, 1973.
73. Brown, C. B. et al.: "Haemolytic uremic syndrome in women taking oral contraceptives". Lancet, 1: 1479, 1973.
74. Tolson, H.: "Malignant hypertension, uremia and hemolytic anemia in a patient on oral contraceptives". Obstet. Gynec., 40: 681, 1972.
75. Eckstein, P. et al.: "Clinical and laboratory findings in a trial of norgestrel, a low dose progestogen-only contraceptive". Brit. Med. J., 3: 195, 1972.
76. Maleki, M. and Lange, R. L.: "Coronary thrombosis in young women on oral contraceptives: report of two cases and review of the literature". Amer. Heart J., 85: 749, 1973.