

Expertos Invitados

FACTORES DE RIESGO Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN PACIENTES SIN CARDIOPATÍA PREDISPONENTE

Columnista Experto de SIIC

Dr. Juan Carlos Castillo Domínguez

Facultativo especialista de área. Campo de especialización: Cardiólogo Hospitalario.

La endocarditis infecciosa (EI) ha experimentado numerosos cambios desde que fue descrita por vez primera por William Osler en 1885. La patogenia de la EI incluía clásicamente la formación de un trombo plaquetario estéril sobre una lesión endocárdica generalmente ocasionada por cardiopatía subyacente (endocarditis trombótica no bacteriana).¹ Sin embargo, tanto los cambios sociales como los médicos ocurridos en las últimas décadas han contribuido a modificar la patogenia de esta enfermedad.²⁻⁴ La incidencia de EI sin cardiopatía subyacente ha aumentado debido a numerosos factores, entre otros a la desaparición de la fiebre reumática en países desarrollados, al incremento en el abuso de drogas por vía parenteral y a la inmunosupresión, aunque su magnitud real en nuestro medio, con la excepción de la drogadicción no ha sido estudiada.⁶

Con el objetivo de evaluar los posibles factores de riesgo para la infección y las características diferenciales de la EI sin cardiopatía predisponente hemos estudiado una serie prospectiva de todos los episodios de EI en pacientes no adictos a drogas por vía parenteral diagnosticados en nuestros centros desde enero de 1987 hasta diciembre de 2001. La población de referencia de nuestro centros es de 1 639 000 habitantes. Durante este período se diagnosticaron 154 casos de endocarditis sobre válvula nativa sin que se encontrara cardiopatía predisponente en 61 de ellos. Para el diagnóstico de EI se aplicaron los criterios propuestos por Von Reyn y col.⁷ hasta 1994 y a partir de entonces se aplicaron los criterios propuestos por Durack y col.⁸ Siempre se excluyeron del estudio los pacientes adictos a drogas por vía parenteral.

Análisis estadístico

Todas las variables cualitativas se expresaron en tanto por ciento y las variables cuantitativas mediante la media \pm 1 desviación estándar. Las diferencias existentes entre los distintos grupos de pacientes se evaluaron mediante la prueba exacta de Fisher o prueba de χ^2 para las variables cualitativas, y la "t" de Student para datos no pareados para las variables cuantitativas. Se considera significativo un valor de $p < 0.05$. Las tablas de supervivencia se calcularon por el método de Kaplan-Meier y la comparación de las curvas por el método de log-rank de Mantel-Haenzel.

Resultados

La edad media de los 154 pacientes fue de 47 ± 19 años, el 65% eran varones. Sesenta y un casos tuvieron lugar en pacientes sin cardiopatía predisponente. La incidencia de EI sin cardiopatía predisponente aumentó a lo largo del estudio (11% en los primeros años [1987-1990] frente a 34% en los últimos [1996-2001], $p < 0.05$). Los pacientes sin cardiopatía predisponente eran significativamente más jóvenes (45 ± 21 frente a 50 ± 19 años, $p < 0.05$) y los episodios ocurrieron con mayor frecuencia en válvulas derechas (19 de 61 [31%] frente a 9 de 93 [10%], $p < 0.05$). En 30 de estos 61 pacientes (50%) se identificó como posible puerta de entrada: enfermedades del tubo digestivo (7 casos; cirrosis, 3; colitis ulcerosa, 2; adenocarcinoma de colon

1, y adenocarcinoma gástrico 1), insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis (6 casos), marcapasos endovenosos definitivos (8 casos), vías venosas centrales (5 casos), psoriasis grave (2 casos), abscesos cutáneos (1 caso) y anemia sideroblástica (1 caso). El antecedente de insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis fue más frecuente en los pacientes sin cardiopatía predisponente (10% frente a 2%, $p < 0.05$) así como la presencia de catéteres venosos centrales (8% frente a 1%, $p < 0.05$). La tasa de hemocultivos negativos fue diferente en ambos subgrupos: 3 de 61 (6%) en el grupo sin cardiopatía frente a 14 de 93 (15%) en el grupo con cardiopatía. La distribución del germen causal mostró mayor proporción de casos por estafilococos en los pacientes sin cardiopatía predisponente (52% frente a 26%) y mayor proporción de casos por estreptococos en los pacientes con cardiopatía (44% frente a 26%), $p < 0.01$. A todos los pacientes se les realizó estudio ecocardiográfico, se detectaron vegetaciones en el 86% de los pacientes con cardiopatía frente al 96% de los pacientes sin cardiopatía (diferencias no significativas). La técnica transesofágica, disponible en nuestro centro desde 1990, aumentó la sensibilidad e hizo desaparecer las diferencias entre ambos subgrupos. En tres pacientes sin cardiopatía predisponente el ecocardiograma no detectó vegetaciones. En estos 3 pacientes el diagnóstico se confirmó en la cirugía.

Las complicaciones cardíacas y extracardíacas durante la fase activa de la enfermedad fueron igual de frecuentes en ambos subtipos de endocarditis (72% en los pacientes sin cardiopatía y 74% en los pacientes con cardiopatía). El desarrollo de insuficiencia cardíaca fue más frecuente en los pacientes con cardiopatía predisponente (48% frente a 31%, $p < 0.05$) mientras que la presencia de sepsis persistente fue más frecuente en los pacientes sin cardiopatía (34% frente al 17%, $p < 0.05$). No hubo diferencias entre los dos grupos respecto de embolismos periféricos, complicaciones neurológicas, insuficiencia renal, abscesos o aneurismas micóticos.

La necesidad de cirugía en la fase activa de la enfermedad fue similar en ambos subgrupos. Treinta pacientes (49%) en el grupo sin cardiopatía y 46 pacientes (51%) en el grupo con cardiopatía se intervinieron durante la fase activa. La indicación predominante fue la falta de control de la infección con el tratamiento antibiótico en el grupo sin cardiopatía y el desarrollo de insuficiencia cardíaca grave por disfunción valvular en el grupo con cardiopatía. La cirugía fue urgente, debida a inestabilidad hemodinámica en 9 pacientes sin cardiopatía predisponente (15%) y en 20 pacientes con cardiopatía predisponente (22%), $p = \text{NS}$. Los pacientes sin cardiopatía tuvieron una mortalidad hospitalaria inferior (6 de 61 [10%] frente a 18 de 93 [20%], $p < 0.01$).

Todos los pacientes fueron seguidos prospectivamente durante una media de 51 ± 50 meses. La supervivencia al año y a los 5 años en el grupo sin cardiopatía fue 83% y 79%, comparado con el 75% y el 70% en el grupo con cardiopatía ($p < 0.05$). La supervivencia libre de eventos en los supervivientes a la fase activa fue similar en ambos grupos.

Discusión

El riesgo de desarrollar un episodio de EI depende de una serie de factores relacionados con el huésped y de determinados procedimientos dentales, quirúrgicos o terapéuticos que causan bacteriemias transitorias de microorganismos comúnmente asociados a EI. Los factores predisponentes, considerados actualmente como un criterio clínico menor, incluyen además de la adicción a drogas por vía parenteral, las lesiones valvulares tanto en válvula nativa (de naturaleza congénita, reumática o degenerativa) como en válvula protésica (biológica o mecánica). Por otra parte, otros factores también han sido descritos en la literatura como el alcoholismo crónico y las enfermedades que causan alteraciones inmunológicas tales como el lupus eritematoso sistémico, la diabetes mellitus o la enfermedad inflamatoria intestinal crónica.^{1,2}

La proporción de casos de EI sin cardiopatía valvular previa es muy variable en las diferentes series publicadas, oscila entre 2% y 58%.^{3-5,7-12} Esta amplia oscilación puede deberse en parte a la disparidad en los criterios de selección de los pacientes, dependiendo de la inclusión o no de pacientes portadores de prótesis, de pacientes adictos a drogas por vía parenteral o de casos pediátricos. En cualquier caso, la tasa de EI en pacientes sin cardiopatía predisponente tiende a ser más alta en las series más recientes,^{4,13-16} y llega a suponer el segundo grupo en frecuencia, tras el prolapso mitral, del total de endocarditis no protésicas.⁵ Este incremento no se justifica solamente por la disminución en la incidencia de la enfermedad valvular reumática ya que de hecho en nuestra serie, a lo largo de 13 años, no se modificó la incidencia de la cardiopatía reumática sino probablemente también a la mayor frecuencia de otros factores de riesgo no cardíacos como diabetes mellitus, enfermedad inflamatoria intestinal crónica e insuficiencia renal crónica.¹⁶ En nuestra serie, de los pacientes sin cardiopatía predisponente en los que se pudo identificar una posible puerta de entrada, 6 casos eran pacientes en hemodiálisis, 3 eran enfermos

cirróticos y 2 estaban diagnosticados por colitis ulcerosa. Respecto de los pacientes en hemodiálisis no pudimos diferenciar si el factor de riesgo era la insuficiencia renal crónica *per se* o bien la hemodiálisis como procedimiento de riesgo de infecciones por gérmenes de origen cutáneo. Las lesiones cutáneas y las vías venosas son también factores de riesgo relacionados con episodios causados por gérmenes típicamente cutáneos (*S. aureus*, estafilococos coagulasa-negativos, estreptococos de los grupos A y B y *Erysipelothrix*).¹⁵ En nuestra serie, 8 pacientes eran portadores de marcapasos definitivo, 5 pacientes tenían colocada una vía venosa central, 2 estaban diagnosticados por psoriasis grave y un enfermo presentaba un absceso cutáneo. En todos estos pacientes se aislaron estafilococos en los hemocultivos. Estos datos son concordantes con los publicados por otros autores que informan una incidencia del 40% de EI por estafilococos en casos sin cardiopatía frente al 26% de los casos de EI con cardiopatía.³

La localización de la infección en el lado derecho del corazón con mayor frecuencia en los pacientes sin cardiopatía puede estar relacionada con los posibles factores predisponentes antes mencionados, a diferencia de otras series que informan un predominio de afección aórtica favorecido quizá por la existencia de regurgitaciones triviales o por una proporción no despreciable de válvulas aórticas bicúspides no diagnosticadas.¹¹ En cuanto al pronóstico de la enfermedad, el desarrollo de insuficiencia cardíaca es la principal causa de muerte y un factor de mal pronóstico a corto y largo plazo en estos enfermos. La menor incidencia de insuficiencia cardíaca en los pacientes sin cardiopatía podría conferirles un mejor pronóstico.

En conclusion, la incidencia de EI en pacientes sin cardiopatía predisponente está progresivamente en aumento en pacientes no drogadictos. Este tipo de endocarditis se caracteriza por mayor afección del lado derecho del corazón y estar causadas con más frecuencia por gérmenes del grupo estafilococos. A pesar de presentar un curso clínico similar en términos de tasa de complicaciones y necesidad de cirugía en fase activa, el pronóstico de este tipo de EI es mejor.

Los autores no manifiestan conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaye D. Changing pattern of infective endocarditis. *Am J Med* 1985; 78 Supl 6B: 157-162.
2. Van der Meer JTM, Thompson J, Valkenburg HA, Nielsen JS. Epidemiology of bacterial endocarditis in the Netherlands. I. Patient characteristics. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1863-1868.
3. McKinsey DS, Ratts TE, Bisno AL. Underlying cardiac lesions in adults with infective endocarditis. The changing spectrum. *Am J Med* 1987; 82: 681-688.
4. Werner G, Schulz R, Fuchs J, Andreas S, Prange H, Ruschewski W et al. Infective endocarditis in the elderly in the era of transesophageal echocardiography: Clinical features and prognosis compared with younger patients. *Am J Med* 1996; 100: 90-7.
5. Terpening MS, Buggy BP, Kauffman CA. Infective endocarditis: Clinical features in young and elderly patients. *Am J Med* 1987; 83: 626-634
6. Livornese LL, Korzeniowski OM: Pathogenesis of infective endocarditis. In Kaye, D (ed.): Infective endocarditis. 2nd ed. New York, Raven Press, 1992, p. 19.
7. Normand F, Bozio A, Etienne J, Sassolas F, Le Bris H. Changing patterns and prognosis of infective endocarditis in childhood. *Eur Heart J* 1995; 16 (suppl B): 28- 31.
8. Michel PL, Acar J. Native cardiac disease predisposing to infective endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16 (suppl B): 2-6.
9. Nissen H, Nielsen PF, Frederiksen M, Helleberg C, Nielsen JS. Native valve infective endocarditis in the general population: a 10-year survey of the clinical picture during the 1980s. *Eur Heart J* 1992, 13: 872-877.
10. Sandre RM, Shafran SD. Infective endocarditis: review of 135 cases over 9 years. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 276-286.
11. Selton-Suty C, Hoen B, Delahaye F, Lacassin F, Goulet V, Etienne J, et al. Comparison of infective endocarditis in patients with and without previously recognized heart disease. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1134-1137.
12. Von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, Friedland G, Crumpacker CS. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med* 1981; 94: 505-17.
13. Durack DT, Lukes AS, Bright DK, and the Duke Endocarditis Service. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 1994; 96: 200-209.
14. Delahaye F, Goulet V, Lacassin F, Ecochard R, Selton-Suty C, Hoen B et al. Characteristics of infective endocarditis in France in 1991. A year survey. *Eur Heart J* 1995; 16: 394-401.
15. McCarthy JT, Steckelberg JM. Infective endocarditis in patients receiving long- term hemodialysis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75 (10): 1008-1014.
16. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, Kinman JL, Feldman RS, Stolley PD, et al. Risk factors for infective endocarditis. Oral hygiene and nondental exposures. *Circulation* 2000; 102: 2842-2848.

ANTI-CONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS Y GANANCIA PONDERAL



Columnista Experto de SIIC
Dr. Medard M. Lech

Director in Fertility and Sterility Research Centre; Consultant gynecologist in Luxmed Clinic of Warsaw.

Introducción

La obesidad se asocia con diversas condiciones médicas del huésped, como diabetes mellitus, osteoartritis, enfermedad cardiovascular, apnea del sueño, cánceres mamario, colónico y uterino, embarazo y trastornos reproductivos. Por último, pero no por ello menos importante, el sobrepeso (y la obesidad) constituye una gran preocupación para la mayoría de las mujeres en el mundo actual.

Existen muchas explicaciones complejas e interrelacionadas para el sobrepeso y la obesidad en mujeres, fenómenos que se relacionan con factores genéticos, endocrinos y sociales, entre otros. La causa más común de obesidad es la copiosa ingesta de alimentos y los bajos niveles de actividad física. Algunos productos farmacéuticos pueden afectar el equilibrio energético femenino, conduciendo así al sobrepeso y la obesidad. La lista de tales fármacos no está completamente definida, pero los esteroides (y más comúnmente, los anticonceptivos hormonales) son incluidos en ella.

Dado que la anticoncepción oral combinada (ACO) es el método más común de anticoncepción hormonal, existe gran cantidad de publicaciones que debaten los efectos colaterales no deseados de los ACO. Generalmente la discusión se enfoca sobre los problemas cardiovasculares,¹ mientras que las preocupaciones más comunes de las pacientes se centran en la ganancia ponderal y el riesgo de cáncer, particularmente de cáncer mamario.^{2,3} Esta discrepancia entre las preocupaciones científicas y los problemas que surgen de los entornos clínicos es aun mayor debido a la larga lista de posibles efectos colaterales no deseados mencionados en los folletos incluidos en los envases de ACO. Desde este punto de vista, uno podría preguntarse por qué las mujeres eligen este método anticonceptivo.

La práctica clínica durante las décadas del '60 y del '70 mostró que el consumo de ACO se vinculaba con síntomas dependientes de los estrógenos, como náuseas, vómitos, cefaleas y mastodinia.⁴ Desde ese momento, la dosis de estrógenos contenida en los ACO ha disminuido marcadamente, en especial para reducir la tasa de efectos cardiovasculares no deseados, pero también como un modo de disminuir la cantidad de efectos colaterales vinculados con la calidad de vida (cefaleas, mastodinia, náuseas y vómitos).⁵ La mayoría de los ensayos clínicos controlados⁵⁻⁹ no hallaron correlaciones entre el consumo de ACO y peso corporal, ni mecanismo alguno que pudiese afectar el peso corporal en usuarias de ACO.

Pese a que no existe relación científicamente probada entre el uso de ACO y el peso corporal, muchas mujeres discontinuaron el empleo de anticonceptivos hormonales debido a la "ganancia ponderal".^{2,9,10} Más de la mitad de las mujeres estadounidenses creen que los ACO provocan ganancia de peso.³ Los ginecólogos en todo el mundo informan que sus pacientes frecuentemente consideran los ACO como una de las causas de su "incremento de peso"; sin embargo, ni los primeros ensayos¹¹ (con ACO que contienen más de 35 µg de etinilestradiol) ni los estudios recientes^{8,12} (con ACO que contienen 20 a 35 µg de etinilestradiol) lo confirman.

Los autores de esta publicación llevaron a cabo recientemente un nuevo estudio acerca del uso de ACO y el peso corporal. El resumen de este estudio se describe a continuación.

Nuevo estudio

El objetivo del estudio fue controlar y presentar los datos acerca de la relación entre uso de ACO y los cambios en el peso corporal experimentados por mujeres jóvenes que viven en Polonia.

Metodología

Este es un estudio retrospectivo de observación que analiza los cambios de peso en mujeres que utilizaron varios ACO con propósitos anticonceptivos, en comparación con mujeres jóvenes que nunca habían empleado anticonceptivos hormonales. El estudio fue llevado a cabo en la Universidad Médica de Bialystok y recibió la aprobación del Comité de Ética de esa institución. Los datos de cada usuaria de ACO fueron apareados con los de otra mujer de edad, altura y antecedentes obstétricos similares. En algunos escenarios clínicos, los datos de las mujeres del grupo de estudio fueron apareados con los de dos no usuarias de ACO, de similar edad, altura y antecedentes obstétricos. Así, la cantidad total de participantes (voluntarias) en el grupo de

estudio fue 145 y, en el grupo control, 218. La incorporación de las pacientes al estudio fue llevada a cabo en clínicas ginecológicas seleccionadas de Polonia durante el período comprendido entre el 1 de enero y el 31 de enero de 2002.

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa Statistica para Windows, y el nivel de significación fue establecido como $p < 0.05$. Para el análisis multifactorial se utilizó el modelo de regresión logística y los valores indicadores de regresión fueron establecidos empleando SPSS Packet for Windows Release 6.0.

Resultados

La media de edad de las mujeres en el grupo de estudio fue 28.1 ± 7.0 y en el grupo control 29.0 ± 7.6 . En general ambos grupos (estudio y control) fueron casi idénticos respecto de la edad, características antropométricas, cantidad de embarazos y partos.

Las pacientes de los dos grupos difirieron sólo en una característica. La media de ganancia ponderal durante el primer embarazo en el grupo de estudio fue de 16.07 kg, mientras que en el grupo control fue de 12.59 kg. Los porcentajes de mujeres que eran obesas en su niñez fueron 18.6% y 10.6%, en los grupos de estudio y control, respectivamente (la diferencia es significativa; $p = 0.02887$).

El período medio de utilización de ACO en el grupo de estudio fue 34 meses. El 35.2% de las mujeres de este grupo utilizaron ACO monofásicos y trifásicos que contenían etinilestradiol (EE) y gestodeno, el 23.4% de las mujeres del grupo de estudio utilizaron ACO monofásicos con EE y desorgestrel. El 50.3% de las mujeres de este grupo cambiaron desde un ACO a otro durante el curso del tratamiento; se trató en su mayoría de pacientes que habían empleado anteriormente una combinación de EE con norgestimato (17.6%) o levonorgestrel (14.9%). Los motivos más comunes para el cambio de ACO, referidos por las pacientes que lo hicieron, fueron: ganancia ponderal (16.0%), insuficiente control del sangrado (14.7%), náuseas, cefaleas y otros. El 31.0% de las mujeres del grupo de estudio ganaron peso durante el uso de ACO, pero el nivel de ganancia ponderal no se correlacionó con la duración del tratamiento.

El grupo de pacientes que informaron ganancia ponderal durante el uso de ACO fue dividido en un subgrupo de pacientes que habían empleado ACO por menos de dos años y otro subgrupo que los habían utilizado por más de dos años. En el primer subgrupo, la media de ganancia ponderal fue 4.94 kg y, en el segundo subgrupo, 5.31 kg (diferencia no significativa; $p = 0.5869$). Con el fin de identificar los motivos del incremento de la masa corporal (o ausencia de aumento) en usuarias de ACO, el grupo completo de estudio fue dividido en dos subgrupos. El primer subgrupo (1A, $n = 45$) comprendió pacientes que habían referido ganancia de masa corporal durante el uso de ACO, mientras que el segundo subgrupo (1B, $n = 100$) estuvo conformado por aquellas mujeres sin ganancia ponderal durante el tratamiento con ACO; una diferencia significativa entre estos dos subgrupos sólo podría vislumbrarse en dos variables: la masa corporal y el índice de masa corporal (IMC). Existieron algunas otras diferencias entre estos dos subgrupos, aunque no fueron estadísticamente significativas. En el subgrupo 1A hubo más pacientes que habían tenido hijos (50% contra 33.7%) y más mujeres con elevada ganancia ponderal durante el embarazo (25% contra 16.3%).

Discusión

Las restricciones metodológicas presentes en los estudios acerca de la efectividad, aceptación y efectos colaterales no deseados de los ACO se encuentran presentes también en los estudios respecto de la relación entre uso de ACO y ganancia de masa corporal. Es sabido que el peso de las mujeres saludables puede cambiar durante su ciclo menstrual.³ Al inicio del ciclo, aumentan algo de peso, que habitualmente pierden durante la parte final del ciclo (sangrado menstrual). Este fenómeno se relaciona probablemente con cambios hormonales en el gusto durante el ciclo.^{6,14} Algunos investigadores¹⁵⁻¹⁷ indican que el incremento de masa corporal en mujeres adultas se vincula con la pérdida de masa muscular y la disminución del metabolismo corporal basal (1% a 2% durante cada década de la vida).

Esta investigación halló que no existe correlación entre uso de ACO e incremento de peso. La ganancia ponderal observada en ambos grupos de mujeres jóvenes se correlacionó con mayor probabilidad con el paso del tiempo (las pacientes se hacían más añosas), más que con otros factores controlados. Estos hallazgos son similares a los de Hassan y col.,¹⁸ estos investigadores observaron variación ponderal en una cohorte de mujeres que utilizaba DIU con cobre como método anticonceptivo. Ellos establecieron que "existe una tendencia a la ganancia ponderal durante los años reproductivos de las pacientes, que es independiente de los métodos anticonceptivos y de otros factores que podrían relacionarse con ello, ya que es consecuencia del envejecimiento". Las razones para ello podrían estar relacionadas con factores genéticos y conductuales (hallamos que se observaba más frecuentemente un rápido aumento de masa corporal en mujeres que ya eran obesas en su infancia). Más probablemente, el otro factor importante responsable del aumento de masa corporal haya sido el cambio hormonal experimentado durante el embarazo y la lactancia.¹⁵ Aquellas pacientes que presentaban elevada masa corporal durante el primer embarazo tenían menos probabilidades

de recuperar su silueta delgada anterior. La mayoría de ellas alcanzaron muy fácilmente un IMC por encima de 30 kg/m².

Este estudio, como muchos otros,^{11,16,19,20} no halló correlación entre el uso de ACO y el incremento de masa corporal. Se halló un mayor riesgo de sobrepeso y obesidad en el grupo de mujeres jóvenes que habían experimentado previamente problemas de sobrepeso durante su niñez y en el grupo de mujeres cuya ganancia ponderal durante el primer embarazo había sido superior al límite normal.

Los autores no manifiestan conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cybulska K, Klos J, Antykoncepcja doustna a choroby układu krążenia u kobiet, *Kardiol Pol*, 2000;52(Supl.3):61-65
2. Lech M, Swiatek E, Practices of prescribing oral contraceptives in Poland, *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2001;6:27-33
3. Wysocki S, A survey of American women regarding the use of oral contraceptives and weight gain (abstract), *Int J Gynecol Obstet* 2000;70(Suppl 1):114
4. Hatcher RA, Rinehart W, Blackburn R, Geller JS, Shelton JD, *The Essentials of Contraceptive Technology*, Population Information Council, The Johns Hopkins University, Baltimore 2001:54-55
5. Rosenberg MJ, Meyers A, Roy V, Efficacy, cycle control and side effects of low- and lower-dose oral contraceptives: a randomized trial of 20mg, and 35 mg estrogen preparations, *Contraception*, 2000;60:321-9
6. Eck LH, Bennett AG, Egan BM, Mitchell CO, Smith MA, Klesges RC, Differences in macronutrient selections in users and nonusers of an oral contraceptive, *Am J Clin Nutr*, 1997;65:419-24
7. Kaminski K, Wojdan R, Antykoncepcja z zastosowaniem nowej generacji niskodawkowych preparatów antykoncepcyjnych zawierających 20 lub 30mg EE i 150mg DSG – korzyści i ryzyko, *Gin Prakt*, 2001;9(61):8-21
8. Ponjola C, Washenik K, Langley RGB, DiGiovanna JJ, Harrison DD, Weight change and adverse event incidence with low-dose oral contraceptive: two randomized, placebo controlled trials, *Contraception*, 2001;63:297-302
9. Rosenberg MJ, Waugh MS, Meehan TE, Use and misuse of oral contraceptives: risk indicators for poor pill taking and discontinuation, *Contraception*, 1995;51:283- 8
10. Aubeny E, Buhler M, Colau JC, Vicaut E, Zadikian M, Childs M, Oral contraception: patterns of non-compliance. The Coralliance study, *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2002;7:155-161
11. Goldzieher JW, Moses LE, Averkin E, Scheel C, Taber BZ, A placebo controlled double-blind crossover investigation of the side effects attributed to oral contraceptives, *Fertil Steril* 1971;22:609-23
12. Redmond G, Godwin AJ, Olson W, Lippman J, Use of placebo controls in an oral contraceptive trial: methodological issues and adverse event incidence, *Contraception* 2000;60:81-85
13. Rosenberg M, Weight change with oral contraceptive use and during the menstrual cycle, *Contraception*, 1998;58:345-49
14. Pelkman CL, Heinbach RA, Rolls BJ, Reproductive hormones and eating behavior in young women, *Apetite*, 2000;34:217-8
15. Ball K, Brown W, Crawford D, Who does not gain weight? Prevalence and predictors of weight maintenance in young women. *Int Journ Obes*, 2002;26:1570- 78
16. Ball K, Brown W, Crawford D, Who does not gain weight? Prevalence and predictors of weight maintenance in young women. *Int Journ Obes*, 2002;26:1570- 78
17. Ryan AS, Pratley RE, Elahi D, Resistive training increases fat-free mass and maintain RMR despite weight loss in postmenopausal women, *Appl Physiol*, 1995;79:818-23
18. Hassan DF, Petta CA, Aldrighi JM, Bahamondes L, Perrotti M, Weight variation in a cohort of women using copper IUD for contraception, *Contraception* 2003;68:27-30
19. Lech MM, Ostrowska L, Effects of low-dose OCs on weight in women with Central European nutritional habits and lifestyle, *Contraception*, 2002;66:159-62
20. Lloyd T, Hung Molin, Mathews AE, Bentley CM, Legro RS, Oral contraceptive use not associated with weight gain, *Obst & Gyn*, 2002;100:235-39.