

# Anticonceptivos Orales y Riesgo de Tromboembolismo Venoso



Alicia I. Rovó

REVISION

*Médica de Planta,  
División Hematología, Hospital José M. Ramos Mejía  
Correspondencia: Luis Belaustegui 3080 (1416) Capital Federal*

HEMATOLOGIA, Vol. 2 N° 3: 87-92  
Septiembre - Diciembre

## INTRODUCCION

La primera comunicación que vinculó a las complicaciones trombóticas con el uso de anticonceptivos orales (AC) surge del reporte del Dr. Jordan publicado en Lancet en 1961. En él se describía el caso de una mujer de 40 años, quien desarrolló tromboembolismo pulmonar (TEP) 10 días después de suspender el tratamiento para su endometriosis con Mestrenol y Noretinondrel. En la conclusión Jordan advertía sobre los efectos indeseables de estas drogas (vómitos incontrolables, TEP e infarto) y sugería el uso cuidadoso de las mismas.<sup>1</sup> A este primer artículo le sucedieron muchos otros, pero en general existía cierta resistencia en aceptar como verdadera esta asociación; hasta que en 1967 se publicó un claro trabajo sobre la interacción entre trombosis y el uso de AC.<sup>2</sup> Cuando los estudios epidemiológicos<sup>3</sup> realizados a fines de la década del 60<sup>o</sup> mostraron el incremento del riesgo trombótico, los esfuerzos se dirigieron a modificar la formulación de los AC con el objetivo de disminuir el mismo. La reducción de la dosis de estrógenos fue vinculada a una disminución del riesgo trombótico. A lo largo de estos años y con la modalidad ulterior de utilizar píldoras combinadas se fueron modificando también los compuestos derivados de la progesterona. Sin embargo los compuestos de última generación lejos de cumplir con las expectativas esperadas, han demostrado (a partir de diversos estudios epidemiológicos), un riesgo trombótico venoso aumentado. Estos hallazgos han desencadenado un intenso debate que centra la principal controversia actual en el uso de estos agentes.

## RIESGO DE TROMBOSIS, DOSIS DE ESTROGENOS

En los reportes iniciales el estrógeno empleado era el Mestrenol. Posteriormente comenzó a utilizarse el Etinil-Estradiol (EE) y básicamente a lo largo de todos estos años se ha ido modificando la dosis de este último. Los primeros trabajos utilizaban dosis elevadas (mayores a 100 mcg),<sup>4</sup> en los años siguientes las dosis empleadas fueron disminuyendo progresivamente a menos de 50, 30 y finalmente 20 mcg. En general existe una difundida creencia, que el riesgo de trombosis está vinculado a la dosis de estrógenos, ya que con la disminución de la misma se mencionó un descenso de la frecuencia de trombosis en el tiempo. En la re-evaluación de numerosos estudios llevados a cabo en décadas anteriores, las conclusiones obtenidas difieren de esa observación. En un meta-análisis en el que se revisaron 588 artículos publicados entre 1960-1993, de los cuales fueron seleccionados 15 para estimar el riesgo del primer evento trombótico venoso en mujeres usuarias de AC; la suma del riesgo relativo del primer evento trombótico durante el uso de AC fue de 2.9 (CI 95% 0.5-17).<sup>5</sup> Estos 15 estudios analizados no eran homogéneos, los resultados mostraron más variación en torno de la estimación de la sumatoria que el que podría explicarse sólo por azar; por lo tanto ha sido difícil interpretar estos estudios como una totalidad. El «verdadero» riesgo trombótico subyacente, entre otras variables, se modificaba de acuerdo al tipo de AC utilizado y aquellos que tenían AC con alto contenido estrogénico aparecen con mayor riesgo trombótico que las formulaciones con dosis menores a 50 mcg de EE.<sup>6,7</sup>

Cuatro estudios incluyen datos de AC conteniendo menos de 50 mcg de estrógenos por píldora<sup>8,9,10</sup> y sólo en uno se observó una relación «dosis-respuesta» entre la cantidad de estrógeno y el riesgo trombótico.<sup>12</sup> La mayoría de los estudios utilizaron dosis mayores o iguales a 50 mcg,<sup>11,12</sup> y en 6 estudios la dosis no fue establecida.

Esta comparación de los distintos estudios realizados a través del tiempo es quizás la comparación más débil que se puede realizar, ya que metodológicamente los ensayos clínicos actuales tienen criterios mucho más estrictos que los realizados hace años. Por otra parte inicialmente nadie sabía del riesgo trombótico de la píldora y probablemente muchas mujeres con riesgo aumentado hayan sido incluidas en los mismos.

Aplicando estos análisis comparativos en los estudios con altas dosis de estrógenos no pudieron corroborar alto riesgo relativo con respecto a las no usuarias de AC.<sup>4</sup> En estudios con criterios diagnósticos comparables se observó que las preparaciones con bajas dosis tienen menor riesgo que las antiguas pastillas con dosis elevadas de estrógenos.<sup>6,9,10</sup>

A partir del estudio de Gerstman se demostró un menor riesgo relativo con dosis menores a 50 mcg.<sup>6</sup> Las dosis mayores de 100 mcg de estrógenos ya no se usan más, por lo que en el futuro no se podrá averiguar nada más al respecto. La discusión actual está focalizada en dosis menores de 50 mcg, por debajo de este rango la comparación de dosis hecha en estudios recientes demuestra que aún persiste el riesgo de tromboembolismo venoso.<sup>13,14,15</sup> La hipótesis de que con menor dosis menor riesgo, aún es limitada.

## RIESGO DE TROMBOSIS, TIPO DE PROGESTAGENO

Los derivados de progesterona (Tabla N° I) de 1ra generación fueron desarrollados para disminuir los efectos androgénicos que provienen de la Nortestosterona. Hacia fines de la década del '60' fue introducido el Levonorgestrel (LNG), que es también

**Tabla I. Tipos de Progestágenos**

**1ra. Generación:** (desarrollados en la década del '60)  
Se usaron con altas dosis (>50mcg) de Etinil-Estradiol (EE) *Noretisteron, Linestrenol, Novetreno, Norenodrel.*

**2da. Generación:** (desarrollados en la década del '70)  
Se combinaron con dosis menores (<35 mcg) de EE. *Levonogestrel*

**3ra. Generación:** (desarrollados a fines de los '80)  
Se combinaron con dosis menores (<30mcg) de EE. *Gestodeno, Desogestrel y Norgestimato.*

un derivado de la Nortestosterona, pero se lo considera dentro del grupo denominado de 2da. generación. Los progestágenos de 3ra. generación derivan del LNG y fueron desarrollados para disminuir los efectos adversos androgénicos, con similar eficacia en el control de la natalidad o aún mayor. Otro aspecto positivo de estos últimos es su menor efecto sobre el metabolismo de los lípidos, por lo que parecían más seguros para prevenir el desarrollo de infarto agudo de miocardio. Los representantes de este grupo son el Desogestrel (DSG) y el Gestodene (GSD). Existe un 3er. derivado, el Norgestimato (NGM) al que resulta dificultoso clasificar debido a que es parcialmente metabolizado a LNG y a otros metabolitos intermedios.

Históricamente los progestágenos de 1ra. generación se asociaron con altas dosis de estrógenos, de 50 mcg o más. Los de 2da. generación se combinaron con dosis menores 35 mcg de EE en compuestos monofásicos denominados píldoras de bajas dosis. Los derivados de 3ra. generación DSG, GSD y NGM contienen 30 mcg de EE o menos.

En diciembre de 1995 y enero de 1996 se publicaron 4 estudios epidemiológicos que demostraron que el riesgo de trombosis venosa profunda es 2 veces mayor con AC de 3ra. generación con respecto a las píldoras de 2da. generación.<sup>16,17,18,19</sup>

El hallazgo original de riesgo aumentado de trombosis venosa con AC de 3ra. generación fue descrito en un importante estudio caso-control sobre efectos adversos de AC realizado por World Health Organization (WHO)<sup>16</sup>. En este trabajo se compararon los AC de 3ra. generación versus los de 2da. generación en una población de 769 casos, 1979 controles hospitalarios y 246 controles de la comunidad. El riesgo relativo de trombosis para las usuarias de AC de 3ra. generación en comparación con los de 2da. generación fue 2.6; la comparación con las no usuarias fue un riesgo relativo de 9.1. Lo inesperado de este hallazgo fue confirmado por un análisis de cohortes en el estudio UK-GPRD<sup>17</sup> en el cual el riesgo relativo de los productos de 3ra. generación con respecto a los de 2da. generación fue 1.8 y 1.9 en el análisis de cohortes y 2.2 versus 2.1 en el análisis del estudio caso-control. Una segunda confirmación se obtuvo a partir del re-análisis del estudio holandés<sup>18</sup>, un ensayo caso-control originalmente diseñado para estudiar factores de riesgo hereditarios en trombosis venosa. En él se evidenció un riesgo relativo de 2.5 para las píldoras de 3ra. generación con DSG con respecto a los de 2da. generación; y un riesgo relativo global de 8.7 con respecto a las no usuarias. La tercera confirmación provino de un ensayo patrocinado por la industria farmacéutica en diversos países europeos, el Transnational Study,<sup>19</sup> con un protocolo muy cercano al empleado en WHO, en el cual 471 casos y 1772 controles mostraron un riesgo relativo de 1.5 para los compuestos de 3ra. generación en

comparación con una mezcla de otros productos.

La incidencia de TVP entre mujeres jóvenes que no usan AC es entre 0.5 a 1 por 10.000 por año.<sup>16, 17, 18</sup> Esta cifra está incrementada tres a cuatro veces en las usuarias de AC de 2da. generación y de acuerdo a estos 4 estudios otras 2 veces más para las usuarias de 3ra. generación. En comparación con las no usuarias el riesgo global para el uso de píldoras de 3ra. generación está aumentado 8 veces. A partir de estos hallazgos se generó un disenso cuestionando la validez de estos resultados. Las publicaciones fueron seguidas de un intenso debate epistolar y de una serie de otras publicaciones señalando posibles sesgos en la interpretación de los estudios, basando la discusión en aspectos epidemiológicos.<sup>21</sup> Hasta la fecha estos resultados no pueden aseverarse. Sin embargo la conclusión más racional a partir de los hallazgos epidemiológicos sostiene que los derivados de 3ra. generación tienen un riesgo trombótico aumentado, especialmente cuando se usan por primera vez en mujeres jóvenes.<sup>16, 17, 18, 19, 21</sup>

Esta controversia también ha considerado otros aspectos a partir de la reciente publicación de investigadores de Maastricht, quienes describen que las mujeres que toman AC de 3ra. generación adquieren un grado de resistencia en su sistema de anticoagulación (sistema proteína C/S), muy cercano al grado de resistencia a la proteína C activada que ocurre en personas portadoras de la mutación para el factor V Leiden. En contraste las mujeres que emplean AC de 2da. generación muestran solamente la mitad de esta actividad, con una diferencia altamente significativa.<sup>22</sup>

El debate no ha finalizado aún. Recientemente Alexander Walker publicó un extenso análisis sobre el tema concluyendo que los compuestos que contienen Desogestrel y Gestodeno tienen un riesgo trombótico muy pequeño que excede el riesgo aún menor que tienen los productos que contienen Levonorgestrel.<sup>23</sup>

## MODIFICACIONES EN LA HEMOSTASIA

Cuando surge la pregunta: ¿por qué algunas mujeres desarrollan trombosis venosa con el uso de AC y otras no?, la respuesta quizás radica en la interacción con otros factores de riesgo que pudieran jugar un rol. También se podría mencionar que algunas mujeres tienen cierta predisposición a presentar cambios hemostáticos como resultado del uso de AC y esto podría condicionar la enfermedad trombótica.

El balance natural que ocurre entre la activación de la coagulación y el sistema fibrinolítico puede alterarse por factores ambientales como es el uso de AC o por defectos en algunas de estas fases.

En numerosos estudios se han demostrado alteraciones en la hemostasia de distinta índole, algunos dentro del rango fisiológico. Permanece aún sin aclarar cuál es la verdadera repercusión de estos cambios como

determinantes del aumento del riesgo de trombosis venosa. A partir de varios ensayos clínicos los puntos de corte fijados para los niveles plasmáticos de las variables hemostáticas han tenido un valor predictivo limitado para definir riesgo de trombosis.<sup>16, 17, 18, 19, 24</sup>

El mecanismo por el cual los AC inducen un estado protrombótico no ha sido completamente dilucidado. El uso de los AC se ha asociado con cambios en los factores de la coagulación, que son cualitativamente comparables a los que ocurren durante el embarazo.<sup>25</sup> Se ha descrito que los AC inducen un estado de resistencia de la Proteína(Prot) C Activada de tipo «adquirido».<sup>22-26</sup> Recientemente en un estudio realizado por el grupo de la Universidad de Leiden en el que se evaluaron los efectos de los AC en distintas variables hemostáticas en pacientes con trombosis y controles sanos se observó un marcado y significativo efecto de los AC en los niveles de distintos parámetros: aumento de factor VII, XII y Prot C, descenso de Antitrombina (AT), Prot S, y resistencia de la Prot C activada (APC-r). En los pacientes bajo AC que habían tenido trombosis los efectos más significativos fueron el aumento de factor VII y Prot C y el descenso de AT y APC-r.<sup>27</sup> Los datos obtenidos pueden ayudar a explicar por qué las mujeres que usan AC y que no tienen otros factores de riesgo (defectos congénitos de la coagulación, neoplasias, etc.) desarrollan trombosis. Aparentemente algunas mujeres son hiperreactivas al exponerse al tratamiento con AC provocando un cambio en los parámetros de coagulación y éstas pudieran ser las mujeres más vulnerables a estos efectos trombogénicos.

## TROMBOFILIA Y ANTICONCEPTIVOS

Trombofilia: se define como una tendencia aumentada al desarrollo de trombosis. Puede ser de causa congénita o adquirida. En la trombofilia hereditaria, los eventos trombóticos tienden a ocurrir en pacientes jóvenes, son frecuentemente recurrentes, muchas veces ocurren luego de estímulos menores (como puede ser un viaje en avión) y suelen localizarse en sitios inusuales (ej. vena cava inferior, vasos mesentéricos o cerebrales).

En 1994 el grupo de Leiden describió la interacción entre genes y entorno al descubrir el vínculo entre la mutación del factor Leiden y el uso de AC.<sup>28</sup> La mutación del Factor V Leiden que lleva a una resistencia de la prot C activada es frecuentemente hallado entre los pacientes jóvenes con trombosis venosa.<sup>29</sup> En las mujeres no usuarias de AC la presencia de esta mutación eleva el riesgo de trombosis 7 veces<sup>30</sup>, mientras que la combinación de AC en portadoras de la mutación del Factor V Leiden incrementa el riesgo 30 a 50 veces.<sup>18, 30</sup>

Para otros defectos congénitos como ser Prot C, S y déficit de AT III, el uso de AC puede actuar sólo sinérgicamente sobre el riesgo de desarrollar trombosis

Tabla II. Riesgo absoluto para Trombosis Venosa Profunda<sup>39</sup>

Factor V Leiden	Uso AC	Incidencia por 100.000 mujeres (año)
-	-	8
-	+	30
+	-	57
+	+	285

venosa.<sup>31,32,33,34</sup> Según la publicación del GTH Study Group on Natural Inhibitors, el déficit hereditario de AT III en las usuarias de AC, representa un alto riesgo de tromboembolismo. No existen evidencias con respecto a un aumento del riesgo trombótico en mujeres que toman AC y presentan déficit de Prot S. En las mujeres con déficit de Prot C medicadas con AC, no se encontró un aumento significativo de trombosis.<sup>33</sup> Sin embargo el riesgo no puede ser excluido hasta no disponer de estudios con mayor número de pacientes.

Tabla III. Incidencia de trombosis/paciente año en mujeres con déficits congénitos con y sin AC.<sup>33</sup>

Déficit	ATIII	Prot C	Prot S
<b>Pacientes con AC</b>			
Tiempo total de observación (años)	36.3	67.2	92.3
Incidencia por paciente/año	27.5%	11.95%	6.5%
<b>Pacientes sin AC</b>			
Tiempo total de observación (años)	29.1	57.2	59.0
Incidencia por paciente/año	3.4%	6.9%	8.6%

## ANTE LA PRESCRIPCIÓN DE ANTICONCEPTIVOS

¿Debe investigarse el factor V Leiden en todas las mujeres que recibirán anticonceptivos? ¿Cuál es la recomendación que debería realizarse para asegurar la mejor alternativa para la población?

La postura de querer prevenir en forma extrema todos los riesgos antes de prescribir AC implica realizar una búsqueda de marcadores de trombosis en las potenciales usuarias. Según la prevalencia de trombofilia hereditaria (Tabla N°IV), la pregunta que permanece vigente es: ¿esto se justifica?

### Consideraciones:

- Las mujeres portadoras de la mutación para el factor V Leiden tienen mayor riesgo de trombosis.
- La búsqueda sistemática de esta mutación antes de prescribir AC implica que aproximadamente un 5% de mujeres de raza blanca no podrá tomar AC con la posibilidad de otros problemas como uso de métodos

de control de la natalidad menos seguros con la resultante de embarazos no deseados y sus consecuencias. Con esta política se impediría sólo un pequeño número de casos de tromboembolismo pulmonar fatal.

• Hasta la fecha existe el consenso generalizado que la realización de una cuidadosa historia personal y familiar sobre antecedentes de trombosis venosas antes de prescribir AC es suficiente y permitirá detectar mujeres provenientes de familias trombofílicas. El antecedente positivo en mujeres jóvenes justifica investigar trombofilia.<sup>35, 36</sup>

• El hallazgo de factor V Leiden no es una

Tabla IV. Prevalencia de Trombofilia Hereditaria en población sana y en pacientes con tromboembolismo venoso.<sup>39</sup> Modificado

Defecto Congénito	Población sana %	Pacientes con trombosis %
ATIII	0.2	1.1
Proteína C	0.2	2.7
Proteína S	1.3	1.3
Factor V Leiden	3-5 (caucásicos)	20
II variante	1-3	5-7

contraindicación absoluta para el uso de AC, la eventual indicación quedará sujeta a la evaluación de riesgo-beneficio en cada caso en particular.<sup>37</sup>

• Ante una mujer sana que tomará por 1ra. vez AC la prescripción debiera hacerse con AC de 2da. generación teniendo en cuenta que se ha descrito riesgo aumentado en pacientes jóvenes que toman por 1ra. vez AC de 3ra. generación.<sup>16, 17, 19, 38</sup>

## REFERENCIAS

1. Jordan WM. Pulmonary embolism. *Lancet* 1961; 2: 1146-7.
2. Royal College of Practitioners. Oral contraception and thrombo-embolic disease. *J Gen Coll Practit* 1967; 13: 267-9.
3. Editorial. Oral Contraceptives and thromboembolism. *Br Med J* 1968; 2: 187-88
4. Royal College of General Practitioners. Oral Contraceptives venous thrombosis and varicose veins. *J R Coll Gen Pract* 1978; 28: 393-9.
5. Koster T, Samll RA, Rosendaal FR, Helmerhorst FM. Oral contraceptives and venous thromboembolism, a quantitative discussion of the uncertainties. *J Int Med* 1995; 238: 331-7.
6. Gerstman BB, Piper J., Tomita DK, Ferguson WJ, Stadel BV, Lundin FE. Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease.

- Am J Epidemiol** 1991; 133: 32-7.
7. Böttiger LE, Boman G, Eklund G, Westerholm B. Oral contraceptives and thromboembolic disease: effects of lowering oestrogen content. **Lancet** 1980; 1: 1097-101.
  8. Helmrich SP, Rosenber L, Kaufman DW, Strom B, Shapiro S. Venous thromboembolism in relation to oral contraceptive use. **Obstet Gynecol** 1987; 69: 91-5.
  9. Porter JB, Hunter JR, Danielson DA, Jick H, Stergachis A. Oral contraceptives and nonfatal vascular disease: recent experience. **Obstet Gynecol** 1982; 59: 299-302.
  10. Vessey M, Mant D, Smith A, Yeates D. Oral contraceptives and venous thromboembolism: findings in a large prospective study. **Br Med J** 1986; 292: 526.
  11. Maguire MG, Tonascia J, Sartwell PE, Stolley PD, Tockman MS. Increased risk of thrombosis due to oral contraceptives: a further report. **Am J Epidemiol** 1979; 110: 188-95.
  12. Fuentes de la Haba A, Curet JO, Pelegrina I, Bangdiwala I. Thrombophlebitis among oral and nonoral contraceptive users. **Obstet Gynecol** 1971; 38: 259-63.
  13. Thorogood M, Mann J, Murphy M, Vessey M. Risk factors for fatal venous thromboembolism in young women: a case control study. **Int J Epidemiol** 1992; 21: 48-52.
  14. Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. **Lancet** 1994; 344: 1453-57.
  15. Farmer RT, Preston TD. The risk of venous thromboembolism associated with low oestrogen oral contraceptives. **J Obstet Gynaecol** 1995; 115: 195-200.
  16. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. **Lancet** 1995; 346: 1582-8.
  17. Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. **Lancet** 1995; 346: 1589-93.
  18. Bloemenkamp KWM, 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.
  19. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LAJ, Thorogood M, MacRae KD, on behalf of Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the health of Young Women. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorder: an international case-control study. **BMJ** 1996; 312: 83-8.
  20. Vandenbroucke JP, Helmerhorst FM, Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR. Third-generation oral contraceptive and deep venous thrombosis: From epidemiologic controversy to new insight in coagulation. **Am J Obstet Gynecol** 1997; 177: 887-91.
  21. Lidegaard O, Edstrom B. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a case-control study (abstract). **Eur J Contracept Reprod Health Care** 1996; 1: 73.
  22. Rosing J, Tans G, Nicolaes GA, Thomassen MC, van Oerle R, van der Ploeg PM, et al. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second- and third-generation oral contraceptives. **Br J Haematol** 1997; 97: 233-8.
  23. Walker AM. Newer Oral Contraceptives and the Risk of Venous Thromboembolism. **Contraception** 1998; 57: 169-181.
  24. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Venous Thromboembolic disease and combined oral contraceptives: Results of international multicentre case-control study. **Lancet** 1995; 346: 1575-82.
  25. Kluft C, Lansink M. Effect of oral contraceptives on haemostasis variables. **Thromb Haemost** 1997; 78: 315-326.
  26. Olivieri O, Friso S, Manzato F et al. Resistance to activated protein C in healthy women taking oral contraceptives. **Br J Haematol** 1995; 91: 465-470.
  27. Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR. Hemostatic Effects of Oral Contraceptives in Women who Developed Deep-vein Thrombosis while using Oral Contraceptives. **Thromb Haemost** 1998; 80: 382-7.
  28. Bertina RM, Koeleman RPC, Koster T, Rosendaal FR, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. **Nature** 1994; 369: 64-7.
  29. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). **Blood** 1995; 85: 1504-8.
  30. Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, et al. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. **Lancet** 1994; 334: 1453-7.
  31. Bick PL, Pegram M. Syndromes of hypercoagulability and Thrombosis: a review. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis** 1994; 20 (1): 109-32.
  32. Girolami A, Simioni P, Girolami B, Zanardi S. The role of drugs, particularly oral contraceptives, in triggering thrombosis in congenital defects of coagulation inhibitors: a study of six patients. **Blood Coagulation and Fibrinolysis** 1991; 2: 673-8.
  33. Pabinger I, Schneider B. Thrombotic risk of women with hereditary anti-thrombin III, protein C, and protein S deficiency taking oral contraceptive medication. The GTH Study Group on Natural Inhibitors. **Thromb Haemost** 1994; 71 (5): 548-52.

34. Alving BM, Comp PC. Recent advances in understanding clotting and evaluating patients with recurrent thrombosis. **Am J Obstet Gynecol** 1992; 167: 1184-91.
35. Vandenbroucke JP, van der Meer FJM, Helmerhost FM, Rosendaal FR. Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? **BMJ** 1996; 313: 1127-30.
36. Makris M, Rosendaal FR, Preston FE. Familial thrombophilia: genetic risk factors and management. **J Int Med** 1997; 242(Supp 740): 9-15.
37. Helmerhorst FM, Bloemenkamp KWM, Briet E, et al. Factor V Leiden mutation and contraception. **Gynecol Endocrinol** 1996; 10 (S2): 85-7.
38. Lidegaard O, Edstrom B. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a case-control study (abstract). **Eur J Contracept Reprod Health Care** 1996; 1: 73.
39. Helmerhorst FM, Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP. Oral contraceptives and thrombotic disease: risk of venous thromboembolism. **Thromb Haem** 1997; 78(1): 327-333.