

Anticoncepción en la mujer con TEV o con trombofilia sin TEV previo

Contraception in women with VTE or thrombophilia without VTE

Gumpel CG

LAHT- Centro de Especialidades Hematológicas Rosario
Servicio de Hematología Hospital Privado de Rosario

carinagumpel@yahoo.com.ar



SIMPOSIO SIMULTÁNEO B
GRUPO DE TRABAJO
HEMOSTASIA Y
TROMBOSIS EN LA MUJER

HEMATOLOGÍA
Volumen 22 • Número Extraordinario
XIII Congreso del Grupo CAHT: 110-116
Septiembre 2018

Palabras claves: anticonceptivos orales combinados, tromboembolismo venoso, trombofilia.

Keywords: combined oral contraceptives, venous thromboembolism, thrombophilia.

El desarrollo de la anticoncepción hormonal se remonta a unas pocas décadas atrás. En el año 1957 fue aprobado el primer anticonceptivo oral combinado inicialmente como regulador hormonal y en el año 1960 como píldora anticonceptiva.

En el año 1961 se publica el primer reporte de tromboembolismo pulmonar (TEP), en una paciente en tratamiento con “Enovid”, el primer anticonceptivo oral compuesto por 150 µg de mestranol y noretinodrel. El mestranol es un precursor del etinil estradiol.

Llevó más de una década de estudios epidemiológicos para establecer un incremento en el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en consumidoras de anticonceptivos hormonales así como en el riesgo de infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular en mujeres fumadoras, hipertensas o

con otros factores de riesgo cardiovascular.

Globalmente producen un incremento en el riesgo de trombosis venosa entre 2 y 6 veces.

El potencial trombogénico asociado al componente estrogénico ha ido disminuyendo acorde a una disminución en el contenido de estrógenos de la píldora, sin embargo el riesgo de trombosis asociado al componente de progestágenos se ha ido incrementando en relación a la aparición de progestinas de tercera y cuarta generación (**Tabla 1**).

Los progestágenos presentes en los anticonceptivos son de diferentes tipos (**Tabla 1**). De primera generación el lynestrenol o el noretinodrel; de segunda generación ampliamente utilizado el levonorgestrel. De tercera generación disponibles a partir de 1980: el gestodeno y el desogestrel. Por último la ciproterona y a partir del 2001 la drospirenona.

Tabla 1. Evolución del diferente contenido de estrógenos y progestágenos en los anticonceptivos orales combinados⁽²⁾.

ESTRÓGENOS	PROGESTÁGENOS
Mestranol 150 mg	1ª Generación: noretinodrel
Mestranol 50 mg	2ª Generación: levonorgestrel
Etinil estradiol 35 mg	3ª Generación: gestodeno - desogestrel
Etinil estradiol 15 mg	4ª Generación: ciproterona - drospirenona

En todos los casos el riesgo de TEV asociado al uso de anticonceptivos orales se incrementa con la edad. Mujeres menores de 30 años presentan un OR de 3,1 (2,2-4,6) mientras que para mujeres entre 40 y 50 años el OR es 5,8 (4,6-7,3)⁽³⁾.

El estudio MEGA⁽³⁾ evaluó el riesgo de trombosis según el nivel de estrógenos y el tipo de progestágenos (**Gráfico 1**). Considerando un nivel de 30 µg de etinil estradiol; la combinación con levonorgestrel incrementa el riesgo en casi cuatro veces (OR 3,6 IC 2,9-4,6), el desogestrel OR 7,3 (IC 5,3-10), la ciproterona: OR 6,8 (IC 4,7-10) y la drospirenona: OR 6,3 (IC 2,9-13,7). Por otro lado, considerando el levonorgestrel como progestágeno, 20 µg de etinil estradiol generan un riesgo inferior comparado con 50 µg de etinil estradiol, pero no encontraron diferencias significativas entre 20 y 30 µg de etinil estradiol.

Menos conocido es el riesgo asociado al uso de anticonceptivos a base de progestágenos puros (no combinados con estrógenos).

Una revisión sistemática reciente⁽⁴⁾ establece que los anticonceptivos orales que sólo contienen progestágenos no incrementan el riesgo de trombosis venosa:

- en mujeres sanas
- en mujeres con historia personal o familiar de trombosis
- en mujeres con trombofilia

Las "Guías americanas para el uso de anticonceptivos 2010" recomiendan los progestágenos no combinados en situaciones de riesgo incrementado como el período post parto inclusive para mujeres con un riesgo adicional para trombosis: mayores de 35 años, obesas, historia previa de TEV, inmovilización, trombofilia, enfermedad inflamatoria intestinal, fumadoras, entre otras⁽⁵⁾.

No generan tampoco un incremento en el riesgo de trombosis arterial (ACV, IAM).

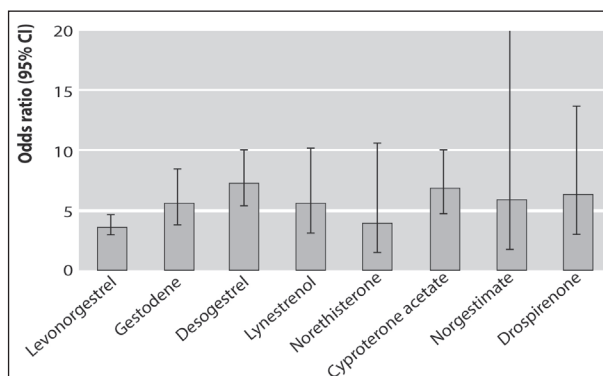


Gráfico 1. MEGA case control study. BMJ 2009; 339:b2921. Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst F M, Vandenbrouke J P and col.

Fisiopatología de las trombosis

Los anticonceptivos orales inducen:

- a) un incremento en los factores procoagulantes:
 - F I (fibrinógeno)
 - F II
 - F VII
 - F VIII
 - F X
- b) Disminución de los inhibidores naturales: AT III y TFPI.

Si bien producen un leve incremento en PC, éste es contrabalanceado por el aumento simultáneo de los inhibidores $\alpha 1$ AT (antitripsina), $\alpha 2$ macroglobulina y especialmente un marcado descenso de PS total y libre.

En lo que respecta a la fibrinólisis, por un lado es estimulada, dado el aumento del tPA y la disminución del PAI, y por otro este estímulo es parcialmente compensado por un incremento en el inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI)⁽²⁾.

La incidencia de trombosis se incrementa a pesar de mantener el mismo contenido de estrógenos, con los diferentes progestágenos.

Por lo tanto, el efecto hipercoagulable no depende

estrictamente de la “dosis” de estrógenos; sino de la “estrogenicidad total”⁽⁶⁾. La estrogenicidad se incrementa a mayor contenido de estrógenos y disminuye con la actividad “antiestrogénica” del progestágeno. Los progestágenos de tercera generación tienen menor potencial antiestrogénico que los de segunda generación (levonorgestrel). Esto representa un menor efecto contrarregulador.

Un hallazgo común en el laboratorio es el desarrollo de una resistencia adquirida a la PCa (proteína C activada), asociada a la disminución de la PS. Esta RPCA es más marcada con los anticonceptivos orales de tercera generación, así como con la drospirenona y la ciproterona. La RPCA, hereditaria o adquirida, contribuye al desarrollo de tromboembolismo venoso.

Otro hallazgo a nivel de laboratorio es el incremento en la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), la cual es un reflejo de la “estrogenicidad” del anticonceptivo. Podría ser un marcador de riesgo protrombótico.

Riesgo trombogénico y duración del tratamiento

El riesgo de desarrollo de tromboembolismo venoso es mayor en los primeros 6-12 meses, especialmente en las que inician tratamiento por primera vez.

La presencia de una trombofilia ejerce un efecto sinérgico en el incremento del riesgo. Luego del primer año de tratamiento en portadoras de trombofilia el riesgo disminuye pero igualmente permanece alto. El riesgo desaparece luego de 3 meses de suspensión del anticonceptivo.

Tratamiento anticonceptivo en mujeres de alto riesgo

1. Mujeres con historia previa de tromboembolismo venoso⁽⁷⁾

En este grupo de pacientes el embarazo confiere un incremento significativo en el riesgo de trombosis por lo tanto deben ser considerados métodos anticonceptivos altamente eficientes.

Los anticonceptivos orales combinados (estrógenos – progestágenos) aumentan el riesgo de recurrencia y están contraindicados.

Las píldoras anticonceptivas que sólo contienen progestágenos podrían ser un método de elección, ya que no se asocian a un aumento en el riesgo de trombosis.

Datos de estudios recientes como EINSTEIN DVT/PE muestran que en pacientes anticoaguladas el uso de anticonceptivos orales combinados el riesgo de recurrencia de TEV no está incrementado y es equivalente al uso de píldoras de progestágenos y de métodos no hormonales (ver más adelante).

Los métodos anticonceptivos recomendables en este grupo de alto riesgo son conocidos como “anticonceptivos reversibles de acción prolongada”; ya que la eficacia es muy alta (< 1 % embarazos/año), sin los riesgos de una intervención quirúrgica. Comprenden:

- DIU (dispositivo intrauterino) con levonorgestrel: representa el método ideal. No incrementa el riesgo de trombosis y disminuye el flujo menstrual con alta probabilidad de inducir amenorrea.
- implantes subdérmicos de etonorgestrel: representan la opción más efectiva al suprimir la ovulación, pero los efectos adversos más comunes son las alteraciones en el ciclo menstrual: aproximadamente un 20 % de las mujeres puede presentar amenorrea, mientras otro 20 % puede presentar ciclos irregulares con sangrado uterino abundante.
- DIU de cobre. No es un método hormonal, por lo que es un método seguro pero produce un aumento considerable en el flujo sanguíneo menstrual.

En mujeres con historia de TEV en tratamiento anticoagulante las píldoras de progestágenos, los implantes subdérmicos de etonorgestrel y los DIU no asociados a levonorgestrel, si bien representan un método seguro, no son una opción recomendable dado el aumento en el sangrado menstrual.

2. Historia familiar de trombosis

El antecedente familiar de TEV es considerado un factor de riesgo independiente con un OR de 2,2 a 2,7. El riesgo es mayor si el evento inicial fue no provocado y/o se presentó en personas jóvenes (< a 50 años) o si hay varios miembros de la familia afectados (OR 3,9 IC 2,7-5,7).

El riesgo relativo para la historia familiar es de similar magnitud que la presencia de una trombofilia genética: 2,5 y 2,3 respectivamente. En presencia de un factor ambiental, como ser el uso de anticonceptivos orales, este riesgo se incrementa de manera sinérgica (OR 16,4 para historia familiar y 21,2 para trombofilia hereditaria)⁽⁸⁾.

Las recomendaciones de la OMS no incluyen a la historia familiar como contraindicación para el uso de anticonceptivos orales y la consideran categoría 2 (las ventajas del tratamiento superan a los riesgos teóricos o probados) mientras que el *Royal College of Obstetricians and Gynecologists* (RCOG) y la Autoridad Sanitaria Francesa (HAS) consideran la historia familiar como categoría 3 (los riesgos teóricos o probados superan a las ventajas del tratamiento) y, por lo tanto, contraindican el uso de anticonceptivos orales en mujeres con historia familiar de trombosis.

3. Trombofilia

El primer reporte acerca del aumento en el riesgo de TEV en una portadora de FV Leiden, en tratamiento con anticonceptivos orales, data de 1994. Luego se sucedieron múltiples publicaciones, la mayoría relacionadas al FV Leiden y PTG20210A, dada su mayor prevalencia en población general (5 y 2 % respectivamente).

El riesgo de TEV asociado al anticonceptivo oral se combina de manera sinérgica con el riesgo de la trombofilia. En el primer metanálisis publicado el uso de AO aumenta aproximadamente 3 veces el riesgo comparado con mujeres que no reciben anticonceptivos. Por su lado el FV Leiden aumenta el riesgo en similar magnitud. Sin embargo el riesgo estimado de TEV en mujeres que presentan ambos factores está próximo a 15.

Un metanálisis más reciente⁽⁹⁾ divide en trombofilias leves (FV Leiden y PTG20210A heterocigotas) con un RR de 5,89 (IC 4,21-8,23) y trombofilias hereditarias severas (déficit de anticoagulantes naturales : AT III, proteína C, proteína S; FV Leiden y PTG20210A doble heterocigotas u homocigotas) con un RR de 7,15 (IC: 2,93-17,45).

Sin embargo, el verdadero impacto resulta de la “incidencia” de TEV en portadoras de trombofilias en tratamiento con AO combinados. Estos datos surgen de los dos estudios de cohorte.

Las trombofilias leves presentan una incidencia de 0,49 y 2 /píldoras - año versus 0,19 y 0/píldoras – año en mujeres que no presentan la mutación; por lo tanto el riesgo adicional es modesto. El chequeo universal de familiares asintomáticas no estaría recomendado. Se sugiere que las mujeres sean ampliamente informadas de manera que puedan decidir si desean o no ser testeadas. Dicho de otra manera, el NNT para las trombofilias de bajo riesgo es de 333.

(Se requiere contraindicar el uso de AO combinados en 333 mujeres para evitar 1 evento de TEV).

En mujeres con trombofilias leves se recomienda como primera elección los anticonceptivos que presenten el menor riesgo trombotogénico, como levonorgestrel o norgestimato. Pero en el caso de que éstos no sean tolerados, y siempre que no existan otros factores de riesgo adicionales, principalmente historia familiar de TEV, podrían recibir AO combinados. La incidencia de TEV en portadoras de FV Leiden - PTG20210A dobles heterocigotas u homocigotas es de 0,86 versus 0,19/ píldoras – año en las no portadoras. La incidencia de TEV en mujeres que presentan trombofilias de alto riesgo (déficit de ATIII/ proteína S o proteína C) es de 4,3 y 4,6 en los dos estudios de cohorte versus 0,7 y 0,48 respectivamente en las mujeres que no presentan la deficiencia.

El riesgo adicional de TEV asociado a estas trombofilias es considerablemente alto y, por lo tanto, está indicado el chequeo e identificación de familiares asintomáticas. En estos casos el NNT se reduce a 28. En cuanto a los anticonceptivos, están indicadas las opciones alternativas, seguras como progestágenos puros o DIU con o sin levonorgestrel.

Los anticonceptivos orales combinados (estrógenos – progestágenos) están contraindicados en este grupo de mujeres de alto riesgo de TEV.

Anticoagulación y tratamiento hormonal

Las Organización Mundial de la Salud en sus Guías para el uso de anticonceptivos considera que los anticonceptivos que contienen estrógenos representan “un riesgo inaceptable” para la salud en mujeres en tratamiento anticoagulante por historia de TVP/ TEP; mientras que, por otro lado la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH) recomienda en mujeres que presentan TEV durante tratamiento hormonal, continuar con los anticonceptivos orales/terapia de remplazo con estrógenos hasta el momento de suspender el tratamiento anticoagulante, dado que el efecto protrombótico de las hormonas sería neutralizado por la anticoagulación, mientras que aumentaría el riesgo de menorragia al suspender la terapia hormonal⁽¹⁰⁾.

El tratamiento anticoagulante en mujeres en edad fértil se asocia a sangrado uterino anormal, aumento en el riesgo de desarrollo de folículos hemorrágicos además de que las mujeres quedan expuestas a la posibilidad de embarazo.

El riesgo de sangrado uterino anormal se duplica con el tratamiento con rivaroxabán comparado con antagonistas de vitamina K.

Aproximadamente un 2 % de las mujeres en edad reproductiva que reciben anticoagulantes orales pueden desarrollar folículos ováricos hemorrágicos. La ruptura espontánea de dichos folículos es un hecho potencialmente fatal.

El tratamiento con antagonistas de la vitamina K durante el embarazo aumenta la incidencia de sangrado fetal además de ser teratogénico, ya que se asocia a anomalías en el desarrollo cartilaginoso, esquelético, en el SNC (trastornos neurocognitivos).

Todos los nuevos anticoagulantes atraviesan la placenta y exponen al feto al riesgo de sangrado crítico. Si bien aún no hay datos precisos acerca de su teratogenicidad en humanos; por el momento están contraindicados en el embarazo.

El tratamiento simultáneo anticonceptivos orales – anticoagulantes permite controlar el sangrado menstrual, inhibir la ovulación y previene el embarazo.

Se requieren un mínimo de 20 ug de etinil-estradiol para inhibir la ovulación.

Otras opciones anticonceptivas más seguras son el D.I.U. (dispositivo intrauterino) con levonorgestrel, si bien no se asocia a complicaciones trombóticas, no inhibe la ovulación y en ocasiones puede inducir sangrado intermenstrual en los primeros 3 -6 meses, momento que coincide con el tratamiento anticoagulante. Los anticonceptivos de progestágenos puros no se asocian al desarrollo de TEV pero podrían tener menor potencia anticonceptiva especialmente en casos de mala adherencia y también pueden producir sangrado intermenstrual en los primeros meses.

Los datos acerca de la seguridad del uso concomitante de anticonceptivos combinados y anticoagulantes orales surgen del análisis post hoc del estudio EINSTEIN DVT/ PE. De un total de 1888 mujeres randomizadas, 306 recibieron tratamiento hormonal con estrógenos. No hubo diferencias significativas en cuanto a la recidiva de TEV: 3,7 %/ año para las que se recibieron tratamiento hormonal versus 4,7%/año para las que no lo recibieron. RR 0,56 (IC 0,23-1,39). La recurrencia fue similar para rivaroxabán y antagonistas de la vitamina K.

De fundamental importancia es la suspensión del tratamiento hormonal al momento de la suspensión de la anticoagulación.

Anticonceptivos no orales combinados

Los anticonceptivos hormonales combinados no orales comprenden los parches, los anillos vaginales, y las inyecciones

Los mecanismos por los cuales los anticonceptivos no orales pueden impactar en el riesgo de trombosis no están muy bien establecidos.

Es bien conocida la relación directa que existe entre los niveles de estrógenos y el riesgo de TEV. Estos niveles pueden variar según la ruta de administración. La administración por vía oral se asocia a niveles pico y valle de estrógenos mientras que las vías no orales se asocian a niveles más estables.

Parches: los niveles máximos de etinilestradiol son menores, pero la exposición total es mayor. El progestágeno presente es norelgestromina, metabolito del norgestimato. El norgestimato presente en los anticonceptivos orales no se asocia a mayor riesgo que el levonorgestrel. Sin embargo igual que con el etinilestradiol la exposición total en el parche es mayor.

Anillos: los niveles máximos de estrógenos y la exposición global es inferior comparada con los anticonceptivos orales combinados. El progestágeno presente es el etonorgestrel que no tiene equivalente oral.

Los resultados de una revisión sistemática no son muy claros ya que en algunos trabajos se evidencia un aumento del riesgo mientras otros no. En conjunto los parches y anillos podrían asociarse a un aumento modesto en el riesgo relativo de trombosis venosa pero en valores absolutos el riesgo es bajo. La incidencia de TEV de 8-10/10000 mujeres/año⁽¹¹⁾. No hubo diferencias significativas en cuanto al riesgo de eventos arteriales.

No hay trabajos que evalúen el riesgo trombogénico de los anticonceptivos combinados de administración por vía intramuscular.

Anticonceptivos no orales no combinados: progestágenos

Comprenden las inyecciones de depósito de medroxiprogesterona y los dispositivos intrauterinos con levonorgestrel.

A diferencia de lo que ocurre con los anticonceptivos orales que sólo contienen progestágenos, aún de tercera generación que han demostrado que no incrementan el riesgo de trombosis y que están recomendados para usar en poblaciones con riesgo elevado de TEV; las inyecciones de depósito de medroxiprogesterona se asocian a un aumento en el

riesgo de tromboembolismo venoso OR 2,67 (1,29-5.53). Estos datos surgen de un leve incremento reportado por la OMS en 1998: OR 2,19 (0,6-7,26) y de un estudio más reciente publicado por Hylckama Vlieg⁽³⁾ en 2010: OR 3,6 (1,8-7,1) resultando comparable al de los anticonceptivos orales combinados. Contrariamente, el dispositivo intrauterino con levonorgestrel demostró que no incrementa el riesgo de TE: OR 0,61 (0,24 - 1,53).

Una posible explicación en cuanto al perfil de seguridad de los diferentes anticonceptivos de progestágenos estaría dada por la dosis.

El contenido de progestágenos en las píldoras ronda entre la mitad y la tercera parte del nivel presente en los anticonceptivos combinados (para un mismo progestágeno).

El dispositivo intrauterino libera diariamente alrededor de 20 µg de levonorgestrel, quedando la mayor parte en el endometrio y alcanzando picos plasmáticos que oscilan entre 74 y 166 pg/ml.

Las administración intramuscular de 150 mg de medroxiprogesterona se asocia a picos plasmáticos entre 2500-7000 pg/ml y permanecen por arriba de los 430 pg/ml a los tres meses⁽¹²⁾.

Anticonceptivos y eventos arteriales

El uso de anticonceptivos orales puede asociarse a un aumento en la incidencia de accidente cerebrovascular (ACV) mediado por trombosis en los senos venosos cerebrales, también existe una asociación directa con eventos arteriales cerebrales e infarto agudo de miocardio (IAM).

Según una revisión sistemática de Cochrane, los anticonceptivos orales combinados se asocian a un incremento en el riesgo de ACV con un RR 1,6 (1,3-1,9) y de IAM con un RR 1,7 (1,2-2,1)⁽¹³⁾. La presencia de una trombofilia produce un aumento sinérgico en el riesgo de eventos arteriales. Esto se cumple para el FV Leiden que eleva el riesgo de aproximadamente 2 a 13 y para la hiperhomocisteinemia con un incremento en el riesgo de 3,5 a 6, pero no hubo diferencias para otras trombofilias hereditarias⁽¹⁴⁾.

A diferencia de las trombosis venosas el riesgo no está relacionado con el tipo ni la generación de progestágenos, sino que depende exclusivamente del contenido de estrógenos.

El mecanismo por el cual los anticonceptivos orales combinados aumentan el riesgo de complicaciones arteriales es a través de aumentar los factores de

coagulación, de potenciar la actividad de los inhibidores del activador tisular de plasminógeno (PAI 1, PAI 2) y disminuir los inhibidores naturales. Favorecen la aterogénesis, aumentan la lipoproteína de baja densidad, los triglicéridos, la insulina y disminuyen la tolerancia a la glucosa⁽¹³⁾.

Conclusión

Aproximadamente un 30 % de las mujeres en edad fértil utilizan anticonceptivos orales. La incidencia de trombosis venosa en estas mujeres es infrecuente. La asociación con anticonceptivos orales combinados representa el principal factor de riesgo.

Globalmente, el incremento del riesgo es de 2- 6 veces y está determinado por “la estrogenicidad total del anticonceptivo”, que depende del contenido de estrógenos y del poder antiestrogénico del progestágeno. El contenido de etinilestradiol ha disminuido progresivamente, pero los progestágenos más nuevos como los de tercera generación (gestodene – desogestrel), y la ciproterona y drospirenoa presentan un mayor potencial trombogénico que los de segunda generación como el levonorgestrel.

Además del riesgo propio de los anticonceptivos, algunas mujeres presentan condiciones médicas que las hacen más vulnerables a presentar un evento trombótico como el antecedente personal de haber presentado un TEV, la historia familiar y/o la presencia de una trombofilia.

Para todas estas mujeres que presenten un riesgo adicional se recomienda que no reciban anticonceptivos que contengan estrógenos, por lo que la indicación son los anticonceptivos que sólo contienen progestágenos, (con excepción de la medroxiprogesterona) y los DIU con levonorgestrel.

Sin embargo, puede considerarse el uso de los anticonceptivos orales combinados en población de alto riesgo trombótico, que además presenta sangrado menstrual abundante, siempre que simultáneamente el tratamiento hormonal sea acompañado por el tratamiento anticoagulante.

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara que no posee conflictos de interés.

Bibliografía

1. Barnhart K. 50 years of evolution of Contraceptive Medicine. Fertil Steril. 2016; 106 (6): 1271-1272.

2. Gialeraki A, Valsami S, Pittaras T and col. Oral contraceptives and HRT risk of thrombosis. *Clin Appl Thromb Haemost*. 2017; 1-9.
3. Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst F M, Vandenbrouke J P and col. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case control study. *BMJ*. 2009; 339:b2921.
4. Tepper N, Whiteman M, Marchbanks P and col. Progestin only contraception and thromboembolism: a systematic review. *Contraception*. 2016; 94: 678-700.
5. Update to CDC's Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010: Revised Recommendation for the Use of Contraceptive Methods during Postpartum Period.
6. Stocco B, Fumagalli H, Franceschini S and col. Comparative study of the effects of combined oral contraceptives in Hemostatic variables. *Medicine*. 2015; 94(4): 385.
7. Gray B, Floyd S, James A. Contraceptive Management for women who are at high risk of thrombosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2018; 00: 1-7.
8. Bezemer I, van der Meer F, Eikenboom J and col. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med*. 2009; 169 (6): 610-615.
9. Van Vlijmen E, Verschueren S, Monster T, Meijer K. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and metaanalysis. *J Thromb Haemost*. 2016; 14: 1393-1403.
10. Godin R, Roy G, Douketis J. An opinion on the benefits of concomitant oral contraceptive therapy in premenopausal women treated with oral anticoagulants. *Thromb Res*. 2018; 165: 14-17.
11. Tepper N, Dragoman M, Gaffield M, Kurtis K. Non oral combined contraceptives and thromboembolism: a systematic review. *Contraception*. 2017; 95: 130-139.
12. Mantha S, Karp R, Raghavan V and col. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin – only contraception: a meta- analysis. *BMJ*. 2012; 345: e4944.
13. Roach RE, Helmerhorst FM, Lijferin WM and col. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. Review. *COCHRANE Library*. 2015.
14. Martinelli I, Battaglioli T, Burgo I and col. Oral contraceptive use, thrombophilia and their interaction in young women with ischemic stroke. *Haematologica*. 2006; 91: 844-847.