

DOI: 10.26445/06.02.12

REVISIÓN

Asesoramiento anticoncepcional para mujeres con trombofilia hereditaria

Contraception counseling for women with inherited thrombophilia

Aconselhamento de contracepção para mulheres com trombofilia hereditária

Gerardo Vitureira

ORCID: 0000-0003-0725-4954
Ginecólogo. Ex Profesor Adjunto
Clínica Ginecotológica B. Hospital
de Clínicas. UdelaR.

Eloisa Riva

ORCID: 0000-0002-4750034X
Hematóloga. Internista. Profesor
Adjunto Clínica Hematología. Hospital
de Clínicas. UdelaR.

Mariana Cora

ORCID: 0000-0003-3291-3819
Internista. Profesora Agregada Clínica
Médica B. Hospital de Clínicas.
UdelaR.

Resumen: A lo largo de esta revisión se intenta brindar información actualizada para que el clínico tenga elementos para una correcta orientación y asesoramiento a las pacientes con trombofilia que buscan posponer sus deseos reproductivos.

Palabras clave: asesoramiento anticoncepcional, trombofilia

Abstract: Throughout this review, an attempt is made to provide updated information so that the clinician has elements for correct orientation and advice to patients with thrombophilia who seek to postpone their reproductive desires.

Key words: contraception counseling, thrombophilia

Resumo: Ao longo desta revisão, procura-se fornecer informações atualizadas para que o clínico tenha elementos para uma correta orientação e aconselhamento aos pacientes com trombofilia que buscam postergar seus desejos reprodutivos.

Palavras-chave: aconselhamento contraceptivo, trombofilia

Introducción

La anticoncepción en las pacientes con trombofilia es un desafío para el equipo de salud. La función de asesoramiento en materia de planificación familiar va más allá de la simple prescripción.

En algunas oportunidades lo que entendemos que está fuertemente recomendado o -en el otro extremo- contraindicado como método anticonceptivo, no coincide con la elección realizada por parte de la mujer con trombofilia.

Como siempre, brindar información actualizada, sin sesgos y con honestidad ético profesional es clave en esta situación clínica.

A lo largo de esta revisión intentaremos brindar la información actualizada para que el clínico tenga elementos para una correcta orientación y asesoramiento a las pacientes con trombofilia que buscan posponer sus deseos reproductivos.

En los últimos años en el marco de los derechos sexuales y reproductivos, el enfoque de la anticoncepción ha cambiado sustancialmente. Para definir el mejor método anticonceptivo no es suficiente la consideración de los antecedentes médicos y obstétricos de la mujer, sino que es imprescindible considerar sus preferencias.

Específicamente en las mujeres con trombofilia, la contraindicación absoluta por parte del médico hematólogo, ginecólogo o de la obstetra partera, de la utilización de métodos hormonales era casi una constante.

A partir de los primeros reportes en la literatura en el año 1961 es conocida la asociación entre la utilización de anticoncepción hormonal oral (ACHO), especialmente de los que combinan estrógenos y progestágenos, y eventos tromboembólicos¹.

Estudios posteriores han confirmado esa asociación, estableciendo un riesgo hasta unas cinco veces mayor de desarrollar enfermedad tromboembólica venosa (TEV) comparado con la utilización de métodos no hormonales². Esto supone una restricción de los métodos disponibles para estas mujeres y determina la preferencia por la indicación de un método no hormonal, en ocasiones con poca adherencia y con una tasa de eficacia menor, con el resultado potencial de embarazos inoportunos y un riesgo trombótico aun mayor que el resultante de la utilización de un método hormonal.

Por ende, el asesoramiento sobre anticoncepción en las mujeres con trombofilia hereditaria (TH) debe abordar los riesgos de TEV de cada uno de los métodos anticonceptivos, así como los de un embarazo no buscado, con el objetivo de contribuir a que la decisión se tome de manera informada.

Las mujeres con TH tienen un mayor riesgo de TEV, especialmente durante el uso de anticonceptivos que combinan estrógenos y progestágenos. El riesgo relativo de TEV no es igual para todas las mujeres que presentan esta condición, sino que varía con el tipo de TH.

Las TH más frecuentes son el Factor V Leiden (FV Leiden) y la Protrombina G20210A, siendo el déficit de la proteína S, C y antitrombina menos frecuentes³. El déficit de proteína S, C y antitrombina se asocian con el riesgo más elevado de TEV⁴ y se debe por lo tanto ser enfático en el asesoramiento acerca del potencial riesgo de la utilización de anticoncepción hormonal en esos casos. Por su parte, el FV Leiden y la Protrombina G20210A se han asociado a un riesgo moderado de TEV siendo mayor en las pacientes que presentan una mutación homocigota para uno de estos defectos o doble mutación heterocigota que en las pacientes con mutaciones heterocigotas simples⁵.

Si bien el riesgo de TEV en las mujeres con TH es mayor durante el uso de ACHO, la baja incidencia de estos defectos en la población general determina que el screening sistemático de TH previo a la indicación de ACHO no sea costo efectivo cuando no existe historia de TEV. En cambio, se recomienda el estudio de TH previamente al inicio de ACHO cuando existe el antecedente personal o familiar (de 1er grado, < 50 años) de TEV⁶⁻⁸.

Métodos no hormonales

Los métodos anticonceptivos no hormonales, entre los cuales contamos con el dispositivo intrauterino liberador de cobre (DIU), condón masculino o femenino y diafragma, no tienen

ningún efecto sobre la hemostasia y por lo tanto, no aumentan el riesgo de TEV en mujeres con trombofilias hereditarias⁹.

El DIU es una excelente opción para la mayoría de las mujeres debido a su seguridad y eficacia (99%). A diferencia de los condones o el diafragma, no requiere un esfuerzo continuo de utilización y su alta eficacia permanece estable durante al menos 10 años luego de su inserción. El DIU es un método accesible dentro de las prestaciones del sistema integrado de salud (PIAS) y al igual que otros métodos no hormonales, proporciona un rápido retorno de la fertilidad después de su extracción. Las principales desventajas del DIU son que es un método invasivo, no exento de complicaciones y que se vincula a un aumento del volumen y la periodicidad del sangrado menstrual.

Métodos de progestágenos únicos

Los métodos que utilizan exclusivamente progestágenos, como el endoceptivo intrauterino y el implante subcutáneo, se encuentran dentro de los más eficaces y la mayoría de los datos disponibles no evidencian un riesgo significativamente mayor de trombosis en las mujeres que los utilizan.

El anticonceptivo oral que contiene solamente progestágeno tampoco ha demostrado un aumento del riesgo de trombosis, pero su eficacia clínica es menor que la de los anteriores. En cambio, la administración de progestágeno inyectable de forma intramuscular se ha asociado a eventos trombóticos, fundamentalmente en mujeres con TH.

Desde el punto de vista de la acción per se del progestágeno, aumenta los niveles de proteína S y potencia el sistema fibrinolítico⁶. Esto explica por qué este tipo de hormonas y compuestos que la presentan en forma única, sin asociaciones, no determinan una activación de la coagulación. Por otro lado, el endoceptivo intrauterino liberador de levonorgestrel demostró no sólo que no aumenta la resistencia a la proteína C activada, sino que se constató además una reducción de la misma¹⁰. Esto explicaría la ausencia de aumento de riesgo de TEV con la utilización del dispositivo endouterino en pacientes con trombofilia.

Por último y como ya fue referido, la utilización del implante subdérmico liberador de etonogestrel no se asocia con un estado protrombótico de acuerdo al análisis y estudios de variables hemostáticas. Los estudios bioquímicos reflejaron una hipoactivación de la cascada de la coagulación^{11,12}.

Una revisión sistemática que incluyó 8 estudios de cohortes y de casos y controles publicada en el año 2012, mostró que el riesgo de TEV de las mujeres que usaban anticonceptivos sólo de progestágeno (oral, inyectable o intrauterino) versus mujeres de un grupo control sin progestágeno, fue similar en ambos grupos (RR ajustado 1.03, IC 95% 0.76-1.39)¹³. Sin embargo, el análisis de subgrupos sugirió un mayor riesgo de eventos trombóticos para las mujeres que usaron un progestágeno inyectable (RR 2.67, IC 95% 1.29-5.53), pero no para aquellas que utilizaron un progestágeno oral (RR 0.90, IC 95% 0.57-1.45) o intrauterino (RR 0,61; IC del 95%: 0,24 a 1,53).

Cabe aclarar que una de las limitaciones de los estudios observacionales es la posibilidad de que las pacientes que utilizaron un progestágeno inyectable tuvieran un mayor riesgo basal de TEV que las que usaron un progestágeno oral o intrauterino.

La combinación del número relativamente pequeño de TEV en mujeres en edad reproductiva y el escaso número de estudios podría limitar la confiabilidad de los hallazgos¹³.

En 2014 se publicó un estudio de casos y controles que evidenció que las mujeres que utilizaban un progestágeno inyectable, en su forma de acetato de medroxiprogesterona de depósito, tuvieron el doble de riesgo de presentar un primer episodio de TEV comparado con las mujeres del grupo control (OR 2.2, IC 95% 1.3 -4.0; 47 de 948 casos de TEV (5 %) y 23 de 902 controles (2.5%))¹⁴. En este mismo trabajo el uso de progestágeno vía oral, el endoceptivo intrauterino liberador de levonorgestrel o el implante subdérmico de progestágeno solo, no se asociaron a un aumento significativo de riesgo de TEV.

El último reporte del 2016 que detalla los Criterios Médicos de Elegibilidad de los Estados Unidos, en la sección referida al uso de los anticonceptivos en pacientes con trombofilia, clasifica a los métodos que utilizan solamente progestágeno como opciones que presentan "ventajas que generalmente superan los riesgos teóricos o probados"⁹.

Métodos de estrógeno-progestágeno

Los métodos anticonceptivos de estrógeno-progestágeno incluyen las píldoras anticonceptivas orales combinadas (ACHO), el parche transdérmico y el anillo vaginal. Aunque estos tres métodos tienen un riesgo trombotógico ligeramente diferente, todos aumentan el riesgo de TEV y están clasificados dentro de la misma categoría por los Criterios de Elegibilidad Médica de los Estados Unidos para el uso de anticonceptivos⁹.

Por lo tanto, el correcto asesoramiento sobre el uso de este tipo de anticonceptivos debe incluir una cuidadosa historia familiar y personal de TEV y la consideración de la TH específica que presenta la paciente.

El reporte de los Criterios de Elegibilidad Médica de los Estados Unidos para el uso de anticonceptivos es categórico en la calificación de los ACHO, como con un riesgo inaceptable para la salud cuando son utilizados en mujeres con TH como FV Leiden, Protrombina G20210A y deficiencias de proteína S, C o antitrombina⁹.

Riesgo de trombosis venosa

Los riesgos absolutos de ocurrencia de trombosis con el uso de ACHO son difíciles de determinar dado el pequeño número de estos eventos en mujeres jóvenes, incluso en aquellas con factores de riesgo de TEV, como ya fue señalado.

Una revisión sistemática del año 2007 concluyó que la estimación más válida de la incidencia de TEV en mujeres jóvenes fue de 5 a 10 por 10,000 mujeres/año, siendo entonces mayor que el rango de riesgo de referencia de 0.5 a 1 por 10,000 mujeres/año que se utiliza a menudo para el grupo control de las que no utilizan anticonceptivos hormonales en los estudios comparativos donde se pretende evaluar el riesgo de TEV y anticoncepción hormonal¹⁵.

Numerosos estudios actuales confirman la asociación entre ACHO y trombosis establecida desde los reportes iniciales de 1961.

Los estudios observacionales han reportado de manera constante un aumento de 2 a 7 veces el riesgo de TEV en usuarias de ACHO en comparación con las no usuarias^{2,16-22}, pero ese riesgo varía de acuerdo a la dosis y tipo de estrógeno y progestágeno utilizados^{14,16,22}. Cuando se relaciona el riesgo de TEV con el tipo y dosis de estrógeno o progestágeno, es de 1.5 a 2 veces mayor en mujeres que usan ACHO de tercera generación que en aquellas que usan ACHO de segunda generación^{14,22,23}.

En el año 2015 se publicó un estudio de casos y controles que tuvo impacto en las guías internacionales de anticoncepción. Este trabajo incluyó a más de 10,000 mujeres con TEV e informó un aumento de 3.64 a 4.28 en el riesgo de TEV en mujeres que tomaban ACHO que contenían desogestrel, gestodeno, ciproterona o drospirenona en comparación con un aumento de 2.38 en el riesgo de TEV en mujeres que utilizaron ACHO con levonorgestrel²².

Un estudio dirigido a determinar el riesgo de TEV de acuerdo al tipo de progestágeno utilizado en compuestos combinados estableció (tomando al levonorgestrel como progestágeno de referencia) que en pacientes que toman ACHO con la misma dosis de estrógeno y la misma duración de uso, las tasas de TEV para cada uno de los progestágenos estudiados fue la siguiente: noretisterona 0.98, norgestimato 1.19, desogestrel 1.82, gestodeno 1.86, drospirenona 1.64 y ciproterona 1.88¹⁶.

El riesgo de TEV con el uso de ACHO varía según el tipo de TH.

El riesgo es mayor en TH del alto riesgo (homocigota o doble heterocigota para FV Leiden y Protrombina G20210A)^{14,24-26}. En el trabajo del Leiden Thrombophilia Study, se evaluó el riesgo relativo de un primer episodio de TEV en un grupo control de pacientes sanas que no consumían ACHO, en usuarias de ACHO sin TH, en portadoras de FV Leiden que además usaban ACHO y en mujeres homocigotas para FV Leiden que usaban ACHO. Los riesgos relativos de un primer episodio de ETEV fueron aproximadamente 1, 4, 7, 35 y 100, respectivamente en cada grupo²⁴.

Por otro lado, en un estudio de cohorte retrospectivo de 798 familiares de pacientes con TEV y TH, se evaluó el riesgo de TEV en diferentes contextos, como la utilización de ACHO, embarazo y puerperio²⁷. De esta cohorte, 301 mujeres presentaban el FV Leiden o protrombina G20210A (defecto genético único (n = 251), defecto genético combinado (n = 50) y 50 mujeres tuvieron un primer episodio de TEV. Este estudio evidenció un moderado aumento de TEV en ausencia de anticoncepción hormonal o embarazo en este grupo de pacientes. El riesgo

de TEV en usuarias de ACHO aumenta en mujeres con una mutación única o combinada en comparación con mujeres sin TH (razón de riesgo ajustada 2.2, IC 95% 1.1-4.0) y aumenta más durante el embarazo y posparto (razón de riesgo ajustada 16.0, IC 95% 8.0-32.2)²⁷.

Este estudio tiene limitaciones relevantes ya que en algunos casos de TEV el diagnóstico no se estableció mediante técnicas clínicas o paraclínicas objetivas, no todos los familiares fueron evaluados para detectar todas las posibles TH y pudo haber existido un sesgo de recuerdo de los episodios de TEV de la historia médica familiar por parte de las pacientes reclutadas.

Concluimos entonces que el asesoramiento en anticoncepción debe ser individualizado y tomar en cuenta el riesgo de TEV asociado al uso de los diferentes tipos de anticonceptivos hormonales, así como el riesgo de TEV vinculado al embarazo que podría resultar del fracaso de un método anticonceptivo al que la paciente no adhiera, al que no acceda o con el que no se siente segura.

De acuerdo con la evidencia disponible, en pacientes con antecedentes de TEV que ya no se encuentran anticoaguladas se recomienda no utilizar ACHO debido al riesgo de TEV recurrente⁹.

En circunstancias especiales, como la concomitancia del antecedente de TEV con endometriosis, síndrome de ovario poliquístico o dismenorrea intensa, cuando no exista una alternativa terapéutica o la paciente no quiera optar por ella, se puede justificar el uso de ACHO si conjuntamente se administra la terapia anticoagulante adecuada. Estas situaciones están contempladas por el Comité Científico y de Normalización de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis y el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos²⁷.

Sin embargo, las pautas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicadas en el año 2015 establecen que la anticoncepción que contiene estrógenos confiere un riesgo de salud inaceptable durante el tratamiento anticoagulante de TEV²⁸.

La recomendación del Comité Científico y de Normalización de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis y el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos en el caso de esta situación clínica particular, proviene de un estudio de más de 1800 mujeres de menos de 60 años que estaban recibiendo rivaroxabán o enoxaparina para TEV confirmada. No hubo diferencias en las tasas de TEV recurrente entre las mujeres que recibieron terapia hormonal y las que no. Asimismo, tampoco hubo diferencia entre los subgrupos de las mujeres que recibieron terapia con ACHO o sólo anticoncepción con progestina y las mujeres que recibieron terapias con rivaroxabán o enoxaparina²⁹.

Con respecto a las recomendaciones sobre la utilización de ACHO en mujeres con antecedentes familiares, pero no personales, de TEV es muy importante establecer si los familiares afectados son portadores de una TH y cuál.

En el caso que se haya documentado una deficiencia de antitrombina, proteína S o proteína C en un familiar de primer grado con antecedentes de TEV, la utilización de ACHO está contraindicada mientras no exista certeza de que la mujer no es portadora del mismo defecto.

En el caso de un antecedente de familiar de primer grado con historia de TEV asociado con el FV Leiden o la Protrombina G20210A y que la paciente sea heterocigota para el mismo defecto y no tenga antecedentes personales de TEV, si bien no está formalmente contraindicado, se debería desalentar el uso de ACHO y ofrecer otras alternativas.

Sin embargo, las mujeres homocigotas para FV Leiden o Protrombina G20210A o que presenta una TH combinada (FV Leiden y Protrombina G20210A heterocigotos) se desaconseja formalmente la utilización de los ACHO por los riesgos aumentados de TEV. También en estas pacientes se debe asesorar sobre los riesgos de la utilización de métodos potencialmente más trombogénicos que los ACHO, como son el parche transdérmico y el anillo vaginal anticonceptivo, que estarían formalmente contraindicados. Ambos han demostrado incremento del riesgo trombótico de 8 y 7 veces respectivamente respecto a las usuarias de métodos hormonales^{30,31}.

En mujeres portadoras de TH de alto riesgo (deficiencia de antitrombina, de proteína C o de proteína S, doble heterocigosidad u homocigosidad del FV Leiden y la Protrombina G20210A), aún en ausencia de antecedentes familiares o personales de TEV, debe contraindicar el uso de ACHO así como otros métodos más trombogénicos como el parche transdérmico y el anillo vaginal³².

Con respecto a la elección del ACHO específico deben preferirse los que contienen dosis bajas de estrógeno (10 a 35 mcg de etinilestradiol). No se ha demostrado que la disminución de la dosis de etinilestradiol más allá de 35 mcg disminuya el riesgo de TEV. Con respecto al tipo de estrógeno, el 17-estradiol no se asocia a menor riesgo de TEV que el etinilestradiol. Además, cabe consignar que las microdosis (menores de 20 mcg) se asocian a spotting o sangrado en la mitad del mes, lo que puede propiciar una mala adherencia al método y fracaso del mismo con la ocurrencia de un embarazo inoportuno. El aumento del riesgo de TEV con progestágenos de tercera generación es controvertido, pero se recomienda el uso de noretindrona, acetato de noretindrona, levonorgestrel o etinodiol que tendrían un menor poder trombogénico.

En las mujeres con una TH el riesgo de TEV en el primer año de uso de ACHO es 10 veces mayor que en los años posteriores²⁰. Por ello, si una mujer viene utilizando un método hormonal con una droga determinada por más de uno o dos años de uso y no ha presentado un TEV, es poco probable que lo presente en el futuro y que, de ocurrir, sea atribuible a la utilización de estos fármacos.

Puerperio

Las puérperas tienen un riesgo elevado de TEV, independientemente de la presencia de TH. Dicho riesgo puede verse incrementado con la existencia de comorbilidades como la obesidad, síndrome preeclampsia-eclampsia, cesárea, reposo prolongado, transfusiones de hemoderivados, entre otras situaciones clínicas, que podrían requerir de trombopprofilaxis puerperal.

Para las mujeres con un riesgo elevado de TEV por condiciones previas o que surgieron en el embarazo o puerperio, se debe asesorar sobre los métodos anticonceptivos sin riesgo adicional o con una incidencia bajo de trombosis como son los métodos de barrera, dispositivos intrauterinos (cobre o levonorgestrel), progestágenos orales e implantes de etonogestrel^{9,13}. Ninguno de ellos está contraindicado para la lactancia.

El asesoramiento en anticoncepción debe incluir información sobre ventajas y desventajas del espectro de métodos disponibles. Debe incluir la valoración del riesgo de un embarazo no deseado.

No se recomienda el screening universal de TH previo al inicio de ACHO.

Se recomienda el estudio de TH previo al inicio de ACHO en pacientes con antecedentes personales o familiares (1er grado < 50 años) de TEV. Nivel de evidencia 1A.

Está contraindicado el uso de ACHO en pacientes portadoras de TH de alto riesgo (deficiencia de antitrombina, de proteína C o de proteína S, doble heterocigosidad u homocigosidad del FV Leiden y de G20210A. Nivel de evidencia 2B

En TH de riesgo moderado (FV Leiden o GP20210A heterocigotos) se sugiere evaluar la coexistencia con otros factores de riesgo trombótico e individualizar la indicación de ACHO

Se recomienda el DIU liberador de hormonas en pacientes con TH de riesgo moderado frente a métodos no hormonales por mayor eficacia anticonceptiva. Nivel de evidencia 2B.

En TH de alto riesgo trombótico se recomiendan métodos no hormonales Nivel de evidencia 2B.

Para las mujeres con TH de alto riesgo que desean disminución del sangrado, a pesar de un posible pequeño aumento en el riesgo de TEV, se sugiere un DIU liberador de levonorgestrel en lugar del implante de progestágeno por el efecto local endometrial del primero. Nivel de evidencia 2B.

Bibliografía

- 1- Jordan WM. Pulmonary Embolism. *Lancet*. 1961; 278 (7212):1146-7.
- 2- Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM Rosendaal FR. 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.
- 3- Dahlbäck B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood*. 1 de julio de 2008; 112(1):19-27.
- 4- Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V, Taioli E, Rossi V, Crosti F, et al. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood*. 1 de octubre de 1998;92(7):2353-8.
- 5- Van Vlijmen EFW, Veeger NJGM, Middeldorp S, Hamulyák K, Prins MH, Büller HR, et al. Thrombotic risk during oral contraceptive use and pregnancy in women with factor V Leiden or prothrombin mutation: a rational approach to contraception. *Blood*. 25 de agosto de 2011;118(8):2055-2061; quiz 2375.
- 6- Rott H. Hormonal contraception in thrombophilic adolescents: risk of thrombosis and recommendations. *Hämostaseologie*. 2012;32(1):15-21.
- 7- Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe G, Clark P, Walker I, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Br J Haematol*. octubre de 2005;131(1):80-90.
- 8- Creinin MD, Lisman R, Strickler RC. Screening for factor V Leiden mutation before prescribing combination oral contraceptives. *Fertil Steril*. octubre de 1999;72(4):646-51.
- 9- Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, Berry-Bibee E, Horton LG, Zapata LB, et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016; 65:1
- 10- Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JI. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ* 2012; 345:e4944.
- 11- Bergendal A, Persson I, Odeberg J, Sundström A, Holmström M, Schulman S, et al. Association of venous thromboembolism with hormonal contraception and thrombophilic genotypes. *Obstet Gynecol* 2014; 124:600.
- 12- Van Vliet HAAM, Tchaikovski SN, Rosendaal FR, Rosing J, Helmerhorst FM. The effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on the resistance to activated protein C (APC). *Thromb Haemost*. abril de 2009;101(4):691-5.
- 13- Vieira CS, Ferriani RA, Garcia AA, Pintão MC, Azevedo GD, Gomes MKO, et al. Use of the etonogestrel-releasing implant is associated with hypoactivation of the coagulation cascade. *Hum Reprod Oxf Engl*. agosto de 2007; 22(8):2196-201.
- 14- Brito MB, Ferriani RA, Meijers JCM, Garcia AA, Quintana SM, Silva de Sá MF, et al. Effects of the etonogestrel-releasing contraceptive implant inserted immediately postpartum on maternal hemostasis: a randomized controlled trial. *Thromb Res*. septiembre de 2012; 130(3):355-60.
- 15- Heinemann LA, Dinger JC. Range of published estimates of venous thromboembolism incidence in young women. *Contraception* 2007; 75:328.
- 16- Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009; 339:b2890.
- 17- Dugdale M, Masi AT. Hormonal contraception and thromboembolic disease: effects of the oral contraceptives on hemostatic mechanisms. A review of the literature. *J Chronic Dis* 1971; 23:775.
- 18- Vandenbroucke JP, Koster T, Briët 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.
- 19- Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1527.
- 20- Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C, et al. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995; 346:1589.

- 21- Cosmi B, Legnani C, Bernardi F, Coccheri S, Palareti G. Role of family history in identifying women with thrombophilia and higher risk of venous thromboembolism during oral contraception. *Arch Intern Med* 2003; 163:1105.
- 22- Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. *Arch Intern Med* 2004; 164:1965.
- 23- Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2015; 350:h2135.
- 24- Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LA, Thorogood M, MacRae KD. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *BMJ* 1996; 312:83.
- 25- Konkle BA. Counseling of women with thrombophilia. *Thromb Res* 2005; 115 Suppl 1:44.
- 26- van Vlijmen EF, Brouwer JL, Veeger NJ, Eskes TK, de Graeff PA, van der Meer J. Oral contraceptives and the absolute risk of venous thromboembolism in women with single or multiple thrombophilic defects: results from a retrospective family cohort study. *Arch Intern Med* 2007; 167:282.
- 27- Baglin T, Bauer K, Douketis J, Buller H, Srivastava A, Johnson G; SSC of the ISTH. Duration of anticoagulant therapy after a first episode of an unprovoked pulmonary embolus or deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2012 Apr;10(4):698-702. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04662.x.
- 28- World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth Edition. Geneva; WHO, 2015.
- 29- Martinelli I, Lensing AW, Middeldorp S, Levi M, Beyer-Westendorf J, van Bellen B. Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use. *Blood* 2016; 127:1417
- 30- Thrombotic risk of contraceptive transdermal patches and the contraceptive vaginal ring. *Prescrire Int.* noviembre de 2013;22(143):266, 268-9.
- 31- Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Løkkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ.* 2012;344:e2990.
- 32- van Vlijmen EF, Wiewel-Verschueren S, Monster TB, Meijer K. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2016; 14:1393.

Aporte cada autor al trabajo

Gerardo Vitoreira: Concepción y diseño del trabajo, recolección de datos, redacción y revisión crítica del manuscrito.

Eloisa Riva: Concepción y diseño del trabajo, recolección de datos, redacción y revisión crítica del manuscrito.

Mariana Cora: Concepción y diseño del trabajo, recolección de datos, redacción y revisión crítica del manuscrito.