

# Anticonceptivos orales y trombofilia congénita

C. Aguilar Franco

La relación entre los anticonceptivos orales (ACO) y la enfermedad tromboembólica venosa (EDEV) es conocida desde la década de los sesenta<sup>1</sup>, y se ha demostrado en todos los estudios en que se ha investigado<sup>2,3</sup>

La patogenia de las complicaciones trombóticas producidas por estos agentes ACO no es del todo conocida; producen una activación tanto del sistema de la hemostasia como de la fibrinólisis, así como la inducción de un fenotipo resistencia a la proteína C activada similar al de los portadores heterocigotos de la mutación factor V Leiden (FVL)

Todos los cambios inducidos en las variables hemostáticas mencionadas son mayores con los ACO de tercera generación (en especial, aquellos que contienen desogestrel)<sup>7,8</sup>

## Introducción

La relación entre los anticonceptivos orales (ACO) y la enfermedad tromboembólica venosa (EDEV) es conocida desde la década de los sesenta<sup>1</sup>, y se ha demostrado en todos los estudios en que se ha investigado<sup>2,3</sup>. El esperado descenso del riesgo trombótico ocasionado por la reducción del contenido estrogénico (< 35 mg de etinilestradiol) en los modernos anticonceptivos se ha visto compensado por su asociación con los nuevos progestágenos de menor acción androgénica (los conocidos como gestágenos de tercera generación); por esta razón, el riesgo de EDEV no se ha reducido con estos nuevos ACO e incluso se ha visto aumentado<sup>4-6</sup>.

La patogenia de las complicaciones trombóticas producidas por estos agentes ACO no es del todo conocida; producen una activación tanto del sistema de la hemostasia como de la fibrinólisis, así como la inducción de un fenotipo resistencia a la proteína C activada similar al de los portadores heterocigotos de la mutación factor V Leiden (FVL) y al que se ha concedido de forma reciente importancia patogénica. Todos los cambios inducidos en las variables hemostáticas mencionadas son mayores con los ACO de tercera generación (en especial, aquellos que contienen desogestrel)<sup>7,8</sup>. La incidencia basal de EDEV (que incluye la trombosis venosa profunda [TVP] y la tromboembolia pulmonar) en mujeres jóvenes que no consumen ACO oscila entre 0,4 y 0,8 por 10.000 mujeres y año<sup>4-6</sup>. En mujeres que consumen ACO con bajas dosis de estrógenos esta incidencia se eleva a 3 por 10.000 mujeres y año, lo que supone que se puede esperar entre 20 y 40 casos anuales de EDEV no mortal por cada 100.000 mujeres que siguen dicho tratamiento<sup>9</sup>. La mortalidad por EDEV en mujeres jóvenes en tratamiento anticonceptivo es de alrededor del 1%<sup>10</sup>.

Por tanto, comprobamos que el riesgo absoluto de EDEV en mujeres en tratamien-

to ACO es bajo, pero no debe ignorarse en determinados grupos de mujeres que, debido a sus características particulares, poseen una mayor predisposición trombótica. No se ha comprobado una influencia del uso creciente de los ACO de tercera generación sobre las tasas de mortalidad global de mujeres jóvenes, pero existen sendos estudios inquietantes realizados en los Países Bajos y el Reino Unido que sugieren que estos agentes podrían aumentar la mortalidad por EDEV en mujeres jóvenes, siendo este efecto más acusado entre los grupos de menor edad<sup>11,12</sup>; no obstante, estos hallazgos precisan aún confirmación.

El riesgo trombótico es mayor con los preparados que contienen gestágenos de tercera generación (en especial el desogestrel)<sup>4-6,13</sup> y durante las etapas iniciales del tratamiento (entendidas como el primer año y, muy especialmente, los primeros 6 meses del mismo)<sup>2</sup>; igualmente, este riesgo es mayor en mujeres que consumen ACO por primera vez<sup>2,14</sup>, en aquellas con un índice de masa corporal elevado (> 25 kg/m<sup>2</sup>)<sup>2</sup>, antecedentes de hipertensión durante el embarazo<sup>2</sup> o defectos trombofílicos. No parece, sin embargo, que la edad<sup>2</sup>, la obesidad<sup>15</sup>, la historia familiar previa de trombosis<sup>5</sup> o la duración del tratamiento anticonceptivo<sup>16</sup> supongan factores de riesgo trombótico asociados en estas mujeres. Es interesante destacar que dicho riesgo desaparece una vez que se interrumpe el tratamiento<sup>2</sup>.

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General del INSALUD. Soria.

Correspondencia:  
Dr. Carlos Aguilar Franco.  
Servicio de Hematología y Hemoterapia.  
Hospital General del INSALUD.  
Paseo de Santa Bárbara, s/n. 42002 Soria.  
Correo electrónico: caraguilar@excite.com

**TABLA 1** Principales defectos trombofílicos congénitos conocidos

Déficit de antitrombina
Déficit de proteína C
Déficit de proteína S
Factor V Leiden
Mutación G20210A del gen de la protrombina
Hiperhomocisteinemia*
Elevación de los valores del factor VIII

PT: protrombina.

\*Debida fundamentalmente a mutación homocigota C677T del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (fenotipo TT).

### Riesgo trombótico asociado al uso de ACO en mujeres con trombofilia congénita

La interacción entre factores ambientales y defectos trombofílicos congénitos (tabla 1) constituye uno de los binomios clave en la patogenia de la ETEV; en la tabla 2 se recoge la prevalencia de estos defectos en población general y con ETEV. Los ACO constituyen un factor ambiental, cuya asociación con los defectos trombofílicos produce un incremento más pronunciado y característico del riesgo trombótico que ocasionan estos últimos; dicho riesgo es muy superior al inducido por cada uno de ambos factores por separado. Cada uno de los trastornos trombofílicos posee un perfil de riesgo trombótico diferente en su combinación con los ACO, lo que debe tenerse en cuenta, por una parte, para la indicación del tratamiento anticonceptivo y, por otra, al tipo de preparado. En términos generales debe contraindicarse el tratamiento ACO en toda mujer que tenga algún de-

fecto trombofílico, aun en los casos en los que éste no ha producido aún manifestaciones trombóticas, si bien pueden admitirse algunas matizaciones en algún caso concreto, como se verá.

Las mujeres con trombofilia que comienzan un tratamiento ACO desarrollan complicaciones trombóticas con mayor frecuencia y de un modo más temprano que el resto; así, el riesgo relativo de ETEV en mujeres trombofílicas con respecto al descrito para mujeres en tratamientos prolongados con ACO de tercera generación se incrementa 19 veces durante los primeros 6 meses de tratamiento y 11 veces durante el primer año. Por tanto, en ausencia de clínica trombótica previa la ETEV temprano en el curso de un tratamiento ACO hace aconsejable descartar la presencia de un defecto trombofílico congénito<sup>17</sup>. Esto nos orienta sobre la importancia que el estudio de familiares asintomáticos (sobre todo si son mujeres jóvenes) de pacientes con ETEV y trastornos trombofílicos tiene en la evaluación de este tipo de riesgos.

La asociación entre ACO, trombofilia y trombosis venosa es también válida para la trombosis de los senos venosos cerebrales. La incidencia anual de este tipo de complicación en mujeres premenopáusicas es muy baja ( $4 \times 10^6$ ); la asociación del consumo de ACO con algún defecto trombofílico eleva este riesgo en alrededor de 30 veces con respecto a las mujeres sin trombofilia y que no consumen ACO<sup>18-20</sup>. Por razones desconocidas, este riesgo es máximo (alrededor de 150 veces) en las portadoras heterocigotas de la mutación G20210A del gen de la protrombina (PT20210)<sup>20</sup>; no

El riesgo absoluto de ETEV en mujeres en tratamiento ACO es bajo, pero no debe ignorarse en determinados grupos de mujeres que, debido a sus características particulares, poseen una mayor predisposición trombótica. No se ha comprobado una influencia

Los ACO constituyen un factor ambiental, cuya asociación con los defectos trombofílicos produce un incremento más pronunciado y característico del riesgo trombótico que ocasionan estos últimos; dicho riesgo es muy superior al inducido por cada uno de ambos factores por separado

**TABLA 2** Prevalencia de defectos trombofílicos en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa (ETE) confirmada y en la población general<sup>137</sup>

	ETE (%)	Población general (%)
Déficit de antitrombina	1-2	0,1-0,3
Déficit de proteína C	2-3	0,2-0,5
Déficit de proteína S	2-3	0,2-0,5
Factor V Leiden	10-20	3-7
Hiperhomocisteinemia	10-20	2-6
Mutación del gen de la protrombina G20210A	5-6	1-3
Valores elevados de factor VIII	10-15	6-8

PT: protrombina.

En términos generales debe contraindicarse el tratamiento ACO en toda mujer que tenga algún defecto trombofílico

La asociación entre ACO, trombofilia y trombosis venosa es también válida para la trombosis de los senos venosos cerebrales

Resistencia a la proteína C activada (factor V Leiden)  
La gran mayoría de autores recomiendan emplear otras alternativas anticonceptivas en mujeres portadoras heterocigotas

Mutación G20210A del gen de la protrombina  
Las portadoras heterocigotas de esta mutación que consumen ACO presentan un aumento moderado del riesgo trombótico (RR: 3,5) en relación con mujeres sanas que no toman ACO<sup>23</sup>

**TABLA 3** Incidencia de trombosis venosa<sup>a</sup> en mujeres en tratamiento con anticonceptivos orales (ACO) con déficit de antitrombina, proteína C y S

Déficit (n.º de pacientes)	Pacientes	Controles <sup>b</sup>
Antitrombina (15)	27,5	3,4
Proteína C (16)	12	6,9
Proteína S (17)	6,5	8,6

<sup>a</sup>Porcentaje por paciente y año.

<sup>b</sup>Un total de 48 mujeres con déficit que nunca habían tomado ACO.

obstante, el riesgo de trombosis a esa escasa puede considerarse muy bajo, incluso en estos casos.

### Déficit de antitrombina

No existen series amplias de mujeres con este trastorno pero sí estudios limitados que demuestran con claridad que los ACO aumentan de forma notable el riesgo de ETEV en mujeres con este déficit (tabla 3)<sup>21</sup>.

### Déficit de proteína C y S

La escasa frecuencia de estos déficit hace que se hayan estudiado grupos cortos de pacientes sin que, quizá por esa razón, se haya demostrado un claro aumento del riesgo trombótico en estas mujeres (en especial aquellas con déficit de proteína S)<sup>21</sup> (tabla 3). No obstante, no puede excluirse un aumento del riesgo en estas mujeres, por lo que se recomienda evitar tratamientos con ACO en éstas.

### Resistencia a la proteína C activada (factor V Leiden)

La mutación heterocigota el FVL se detecta en alrededor de un 30% de mujeres con ETEV que ocurre en el curso de tratamientos con ACO. El riesgo basal estimado de ETEV en mujeres no portadoras que no toman ACO es de 0,8 por 10.000 mujeres y año; este riesgo aumenta hasta 3 por 10.000 mujeres y año en mujeres que toman ACO pero no expresan FVL heterocigoto (riesgo relativo [RR]: 3,7) y 5,7 por 10.000 mujeres y año en aquellas con FVL pero ausencia de ingesta de ACO (RR: 6,9). En aquellas mujeres con ambos factores de riesgo, la incidencia de ETEV se eleva a 28,5 por 10.000 mujeres y año (RR: 34,7) con respecto a las mujeres no consumidoras ni portadoras del FVL; si

hablamos de ACO que contienen desogestrel, este RR llega hasta 50<sup>5,9</sup>. Esto supone una mortalidad esperada en estos últimos dos grupos de mujeres de alrededor de 2,8 y 5 por 100.000 mujeres y año, respectivamente<sup>9</sup>.

La gran mayoría de autores recomiendan emplear otras alternativas anticonceptivas en mujeres portadoras heterocigotas, si bien algunos autores opinan que el riesgo trombótico es asumible siempre que no existan otros factores de riesgo para la trombosis y la paciente esté informada de forma adecuada y no desee utilizar otros métodos de control de la natalidad.

En el caso de las portadoras homocigotas del FVL, el RR de ETEV cuando se asocian a ACO es de aproximadamente 100<sup>22</sup>, por lo que la anticoncepción oral en este grupo de mujeres está totalmente contraindicada sin excepciones.

### Mutación G20210A del gen de la protrombina

Las portadoras heterocigotas de esta mutación que consumen ACO presentan un aumento moderado del riesgo trombótico (RR: 3,5) en relación con mujeres sanas que no toman ACO<sup>23</sup>. Además, la combinación de ambos factores produce de modo característico un aumento muy importante (del orden de 150 veces) del riesgo de trombosis venosa cerebral que, de forma sorprendente, no se ve modificado por su asociación con el FVL<sup>20</sup>. No existen datos con respecto a portadoras homocigotas y su relación con los ACO en cuanto al riesgo trombótico, pero es de esperar que el riesgo de esta combinación sea elevado.

### Valores elevados de factor VIII

Se ha descrito un aumento del riesgo de ETEV en mujeres que consumen ACO

con valores de factor VIII basales > 150 U/dl no debidas a causa reactiva; ambos factores poseen efectos aditivos, y se ha encontrado una *odds ratio* (OR) de 10,3 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 3,7-28,9) en relación con mujeres que no toman ACO y presentan valores de factor VIII normales<sup>24</sup>.

### Estudio de trombofilia previo al inicio de la anticoncepción oral

Las complicaciones trombóticas potencialmente graves que pueden producirse en mujeres consumidoras de ACO con defectos trombofílicos han hecho surgir el interés por la evaluación de la utilidad de la realización de pruebas de trombofilia congénita antes de la indicación de dicho tratamiento; dicho interés se ve acentuado por el coste personal y económico que la ETEV puede suponer en personas jóvenes y el riesgo de un síndrome posflebítico tras un episodio de TVP en las mismas (20-30% a los 5 años)<sup>25</sup>. La primera consecuencia de dichos estudios sería la contraindicación del tratamiento ACO entre un 3 y un 6% de mujeres, lo que podría ocasionar embarazos no deseados debido a la falta de empleo de otros métodos anticonceptivos peor aceptados<sup>26</sup>. En general, los estudios de coste-beneficio de la realización sistemática de estudios de trombofilia previos a la anticoncepción oral no justifica esta práctica, si bien la mayor discusión al respecto se ha planteado a propósito del FVL. Sin embargo, es de utilidad con este fin la historia trombótica personal y familiar (miembros de la familia que han sufrido episodios trombóticos recurrentes, a edades temprana o sin factores desencadenantes); el principal inconveniente de la historia familiar es su baja sensibilidad, sobre todo en el caso de familias cortas o defectos trombofílicos que inducen un riesgo trombótico moderado y pueden, por ello, pasar desapercibidos durante largos periodos de tiempo, como el FVL o la mutación PT20210 heterocigotas<sup>27,28</sup>.

En el caso de los déficit de antitrombina, proteína C y proteína S, la baja prevalencia de los mismos en la población hacen que su determinación rutinaria con anterioridad a un tratamiento ACO no se justifique, así como tampoco el seguimiento de

los valores de estas proteínas en el curso del mismo puesto que los cambios que pueden producirse en la concentración plasmática de estas variables hemostáticas ocurren, generalmente, dentro de los límites de la normalidad<sup>7</sup>.

El estudio de la mutación PT20210 tropieza con la dificultad de que, aun siendo ésta una anomalía cuya prevalencia en la población general se sitúa alrededor del 2%<sup>29</sup>, no existe una prueba coagulativa que facilite y reduzca el coste de su diagnóstico, siendo éste posible únicamente por técnicas de diagnóstico genético en la actualidad; además, el aumento del riesgo trombótico que induce en asociación al tratamiento ACO no pasa de ser moderado. No existen estudios que hayan analizado la determinación de los valores plasmáticos de factor VIII, por lo que ésta no está justificada en la actualidad.

En virtud de su prevalencia en la población general (alrededor de un 2% en España<sup>30</sup>), el efecto multiplicativo ya mencionado de su riesgo trombótico con los ACO, y la existencia de una prueba coagulativa (RPCA) de fácil realización y excelente correlación con el diagnóstico genético (sensibilidad y especificidad prácticamente del 100%<sup>31</sup>) se ha planteado la determinación sistemática de este parámetro. Las conclusiones de la mayoría de autores no justifican esta determinación de modo sistemático en virtud de su coste-beneficio<sup>10,28,32,33</sup>, pues se estima que habría que estudiar alrededor de 2 millones de mujeres para evitar una muerte por ETEV. En cambio, una minoría considera razonable la determinación sistemática de la RPCA y su confirmación por estudio genético de la mutación antes de iniciar un tratamiento ACO; para estos autores, el coste de esta determinación podría justificarse si se tiene en cuenta el número total de episodios de ETEV que podría evitarse y no sólo aquellos con un desenlace fatal<sup>34-36</sup>. Por tanto, en el momento actual y en virtud de los datos existentes se considera razonable tanto la determinación rutinaria de la RPCA previa a la anticoncepción oral como su estudio únicamente en aquellas mujeres con antecedentes personales o familiares de ETEV.

**En general, los estudios de coste-beneficio de la realización sistemática de estudios de trombofilia previos a la anticoncepción oral no justifica esta práctica, si bien la mayor discusión al respecto se ha planteado a propósito del FVL**

**En el caso de los déficit de antitrombina, proteína C y proteína S, la baja prevalencia de los mismos en la población hacen que su determinación rutinaria con anterioridad a un tratamiento ACO no se justifique**

**Por tanto, en el momento actual y en virtud de los datos existentes se considera razonable tanto la determinación rutinaria de la RPCA previa a la anticoncepción oral como su estudio únicamente en aquellas mujeres con antecedentes personales o familiares de ETEV.**

## Bibliografía

- Royal College of Practitioners. Oral contraceptives and thromboembolic disease. *J Coll Gen Practit* 1967; 13: 267-269.
- World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular and Steroid Hormone Contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet* 1995; 346: 1575-1582.
- Helmerhorst FM, Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP. Oral contraceptives and thrombotic disease: risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997; 78: 327-333.
- Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk if idiopathic cardiovascular death and non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995; 36: 1589-1593.
- Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Büller HM, Vandenbroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing third-generation progestagen. *Lancet* 1995; 346: 1593-1596.
- WHO 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: 1582-1588.
- Kluft C, Lansink M. Effect of oral contraceptives on haemostasis variables. *Thromb Haemost* 1997; 78: 315-326.
- Rosing J, Tans G. Effects of oral contraceptives on hemostasis and thrombosis. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: S375-S382.
- 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: 1453-1457.
- Vandenbroucke JP, Van der Meer FJM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? *Br Med J* 1996; 313: 1127-1130.
- Vandenbroucke JP, Bloemenkamp KWM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. Mortality from venous thromboembolism and myocardial infarction in young women in the Netherlands. *Lancet* 1996; 348: 401-402.
- Thomas SHL. Mortality from venous thromboembolism and myocardial infarction in young adults in England and Wales. *Lancet* 1996; 348: 402.
- Helmerhorst FM, Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP. Oral contraceptives and thrombotic disease: risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997; 78: 327-333.
- Poulter NR, Farly TMM, Chang CL, Marmot MG, Meirik O. Safety of oral contraceptive pills. *Lancet* 1996; 347: 547.
- Stolley PD, Tonascia JA, Tockman MS, Sartwell PE, Rutledge AH, Jacobs MP. Thrombosis with low-estrogen oral contraceptives. *Am J Epidemiol* 1975; 102: 197-208.
- Vessey MP, Doll R. Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. A further report. *Br Med J* 1969; 2: 651-657.
- Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Higher risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects. *Arch Intern Med* 2000; 160: 49-52.
- De Bruijn SF, Stam J, Koopman MM, Vandenbroucke JP. Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of hereditary prothrombotic conditions. *Br Med J* 1998; 316: 589-592.
- Martinelli I, Rosendaal FR, Vandenbrouck JP, Mannucci PM. Oral contraceptives are a risk factor for cerebral vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1996; 76: 477-478.
- Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Ducca F, Mannucci PM. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of the prothrombin-gene mutation and in users of oral contraception. *N Engl J Med* 1998; 338: 1793-1797.
- Pabinger I, Schneider B, and the GTH Study Group on Natural Inhibitors. Thrombotic risk of women with hereditary antithrombin-III, protein C and protein S deficiency taking oral contraceptive medication. *Thromb Haemost* 1994; 71: 548-552.
- 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; 15: 1504-1508.
- Aznar J, Vayá A, Estellés A, Mira Y, Seguí R, Villa P et al. Risk of venous thrombosis in carriers of the prothrombin G20210A variant and factor V Leiden and their interaction with oral contraceptives. *Haematologica* 2000; 85: 1271-1276.
- Bloemenkamp KW, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP. Venous thrombosis, oral contraceptives and high factor VIII levels. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1024-1027.
- Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, Cuppini SS, Villalta S, Carta M et al. The long term clinical course of acute deep vein thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1-7.
- Koster T, Small RA, Rosendaal FR, Helmerhorst FM. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a quantitative discussion of the uncertainties. *J Int Med* 1995; 238: 31-37.
- Vandenbroucke JP, Van der Meer FJM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? *Br Med J* 1996; 313: 1127-1130.

28. Creinin MD, Lisman R, Strickler RC. Screening for factor V Leiden mutation before prescribing combination oral contraceptives. *Fertil Steril* 1999; 72: 646-651.
29. Zabalegui N, Montes R, Orbe J, Ayapé ML, Medarde A, Páramo JA et al. Prevalence of FVR506Q and prothrombin 20210A mutations in the Navarrese population. *Thromb Haemost* 1998; 80: 522-523.
30. Rees D. The population genetics of factor V Leiden (Arg506Gln). *Br J Haematol* 1996; 95: 579-586.
31. Tripodi A, Negri B, Bertina RM, Mannucci PM. Screening for the FV:Q506 mutation. Evaluation of thirteen plasma-based methods for their diagnostic efficacy in comparison with DNA-analysis. *Thromb Haemost* 1997; 77: 436-439.
32. Winkler UH, Zierleyin JP, Schulte H, Collet W, Schindler AE. Routine screening for coagulation inhibitors prior to prescribing the pill: prevalence data from a large cohort of German pill starters. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1996; 1: 47-52.
33. Rosendaal FR. Oral contraceptives and screening for factor V Leiden. *Thromb Haemost* 1996; 75: 524-525.
34. Aznar J, Mira Y, Estellés A, Vayá A. Anticonceptivos orales y riesgo tromboembólico. *Haematologica* 2000; 85 (Supl 2): 208-210.
35. Aznar J, Gilabert J. Oral contraceptive use and screening of factor V Leiden. *Thromb Haemost* 1999; 81: 845-846.
36. Palareti G, Legnani C, Frascaro M, Flamigni C, Gammi L, Gola G et al. Screening for activated protein C resistance before oral contraceptive treatment: a pilot study. *Contraception* 1999; 59: 293-299.
37. Lensing AW, Prandoni P, Prins MH, Büller HR. Deep-vein thrombosis. *Lancet* 1999; 353: 479-485.